Gyorsulás és teljesítmény
Vestibularis kihívások a mindennapokban

Doktori értekezés

Dr. Tamás T. László

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Szirmai Ágnes, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Jarabin János András, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Vastagh Ildikó, Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsgabizottság elnöke: Dr. Benyó Zoltán, DSc., egyetemi tanár

Komplex vizsgabizottság tagjai: Dr. Vásárhelyi Barna, DSc., egyetemi tanár
Dr. Folyovich András, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest
2019

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke ... 1
1. Bevezetés ... 4
1.1 Az alapkutatás előzményei ... 6
1.1.1 A rotációs vestibuloocularis reflex lineáris és non-lineáris működése: linearitás és non-linearitás a szőrsejtek szintjén ... 6
1.1.2 A rotációs vestibuloocularis reflex lineáris és non-lineáris működése: linearitás és non-linearitás az afferens rostokban ... 8
1.1.3 A lineáris és non-lineáris reflexutak vizsgálatai állat és humán kísérletekben ... 10
1.2 A klinikai kutatás előzményei ... 12
1.2.1 Új módszerek a szédülések sürgősségi diagnosztikájában ... 12
1.2.2 Az Akut Vestibularis Szindróma (AVS) ... 17
1.2.3 A fej-impulzusteszttel és a H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal kapcsolatos legújabb adatok ... 23
1.3 Az orvostörténeti kutatás előzményei ... 26
1.3.1 Szédüléssel kapcsolatos forrásmunkák i.e. 700 - i.u. 1600 között ... 26
1.3.2 Vestibularis kutatások a XIX. században 1824 és 1874 között ... 28
2. Célkitűzések ... 31
2.1 Az alapkutatás célkitűzései ... 31
2.2 A klinikai kutatások célkitűzései ... 32
2.3 Az orvostörténeti kutatás célkitűzései ... 32
2.4 A kutatás hipotézisei ... 33
3. Módszerek ... 34
3.1 Anyag és módszer (első kísérlet) ... 34
3.1.1 Stimulációs és mérési metodika ... 34
3.1.2 A kalorikus nystagmus analízise ... 37
3.1.3 Fej-impulzus gain mérés ... 37
3.2 Anyag és módszer (második kísérlet) ... 38
3.2.1 Video- fej-impulzusteszt ... 39
3.3 Az adatok analízise: ... 40
3.4 A klinikai kutatás módszerei ... 41
3.4.1 Betegek és módszerek: ... 41
4. Eredmények ... 45
4.1 Az alapkutatás első kísérletének az eredményei ... 45
4.2 Az alapkutatás második kísérletének az eredményei ... 48

4.3 A klinikai kutatás vizsgálatának az eredményei ... 50
4.4 Az orvostörténeti kutatás eredményei ... 57
5. Megbeszélés ... 58
5.1 Az alapkutatások eredményeinek a megbeszélése ... 58
5.1.1 Az első alapkutatás kísérleti eredményeinek a megbeszélése ... 58
5.1.2 A második alapkutatás kísérleti eredményeinek a megbeszélése ... 59
5.2 A klinikai kutatás eredményeinek a megbeszélése ... 62
5.3 Az orvostörténeti kutatás eredményeinek a megbeszélése ... 66
5.3.1 Magyar származású tudósok munkássága a vestibuloocularis reflexív leírásával kapcsolatban ... 66
5.3.2 Magyar származású orvosok felfedezései a vestibuloocularis reflex alacsony és magas frekvenciájú károsodásainak detektálásával kapcsolatos kutatások során ... 71
6. Következtetések ... 75
6.1 Az alapkutatások következtetései ... 75
6.2 A klinikai kutatás következtetései ... 76
6.3 Az orvostörténeti kutatás következtetése ... 77
7. Összefoglalás ... 78
8. Summary ... 79
9. Irodalomjegyzék ... 80
10. Saját publikációk jegyzéke ... 92
10.1 A disszertációhoz kapcsolódó saját közlemények ... 92
10.2. A disszertációtól független saját közlemények ... 92
11. Köszönetnyilvánítás ... 93

Rövidítések jegyzéke

ABCD2	Age (kor), Blood Pressure (vérnyomás), Clinical Features (klinikum), Duration of symptoms (a tünetek fennállásának idő-tartama), Diabetes
AICA	Arteria Cerebelli Inferior Anterior
ATP	Adenosine triphosphate
AVS	Akut Vestibularis Szindróma
BNO	Betegségek Nemzetközi Osztályozása
BPPV	Benignus Paroxysmalis Pozicionális Vertigo
CANVAS	Cerebellaris Ataxia, Neuropathia, Vestibularis Areflexia Szindróma
CT	Komputertomográfia
CTA	Komputertomográfiás Angiográfia
DUH	Doppler Ultrahang
DWI	Diffusion-Weighted Imaging
EVS	Epizódikus Vestibularis Szindróma
FFE	Fast Field Echo
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
Ga	Akcelerációs gain (gyorsulási gain)
Gv	Velocity gain (sebesség gain)
H.I.N.T.S.	HI: Head Impulse, N: Nystagmus, TS: Test of Skew
HIT	Head Impulse Test

INFARCT	Impulse Normal (normális fej-impulzusteszt), Fast-phase Alternating (váltakozó gyorsfázis), Refixation on Cover Test (refixáció a cover teszten)
MET	Mechano Elektronikus Transzdukció
MRA	Mágneses Rezonanciás Angiográfia
MRI	Mágneses Rezonanciás Képalkotás (Imaging)
PCA	Arteria Cerebri Posterior
PICA	Arteria Cerebelli Inferior Posterior
rVOR	Rotációs Vestibuloocularis reflexív
SBO	Sürgősségi Betegellátó Osztály
SCA	Arteria Cerebelli Superior
SCA 6	Spinocerebellaris Ataxia 6
SEND HIM	Straight eyes (egyenes szemek), No Deafness (nincs siketség), Impulse Missing (fej-impulzusteszt kóros)
ON HOME	One-way Nystagmus (egyirányú nystagmus) Healthy Otic and Mastoid Examination (negatív fülészeti vizsgálati eredmény)
SHIMP	Suppression Head Impulse Paradigm
s-AVS	spontán Akut Vestibularis Szindróma
s-EVS	spontán Epizódikus Vestibularis Szindróma
SM	Sclerosis Multiplex
t-AVS	triggerelt Akut Vestibularis Szindróma
t-EVS	triggerelt Epizódikus Vestibularis Szindróma

TFE	Turbo Field Echo
TIA	Tranziens Ischaemiás Attak
TSE	Turbo Spin Echo
USB	Universal Serial Bus
VB	Vertebrobasilaris
vHIT	video-fej-impulzusteszt
VOG	Videooculográfia
VOR	Vestibuloocularis reflexív

1. Bevezetés

A Semmelweis Egyetem orvostanhallgatójaként emlékszem a neurológus Csanda Endre professzor úr egyik vizsgakérdésére: kolléga úr, kérem, válasszon egy tünetet, amely véleménye szerint rosszabb, mint a fájdalom! Az a medikus, aki nem a szédülést választotta a lehetséges válaszok közül, általában komoly bajba került a szigorlaton. A győri otoneurológiai rendelés vezetőjeként manapság is a fülemben cseng ez a mondat és igyekszem a hozzánk forduló szédülő betegek problémáit az intelemnek megfelelő hozzáállással kezelni. Elődöm, Hochenburger Emil főorvos úr Magyarországon az elsők között alapított modern otoneurológiai labort és végzett elektronystagmográfiás vizsgálatokat, ezért az ő öröksége is kötelez erre. A szédülés gyakori tünet, diagnosztikája multidiszciplinális megközelítést, empátiát és nem utolsósorban megfelelő mennyiségű ráfordított időt igényel. Mivel jelenleg az utóbbi az, amiben a szédülő betegekkel foglalkozó kollégák, így magam is általában hiányt szenvedünk, nagy érdeklődéssel fordultam néhány évvel ezelőtt az új szédülésdiagnosztikai módszerek felé, amelyek alkalmazásával a diagnosztika hatékonysága növelhető, ugyanakkor a diagnosztikára fordított időtartam csökkenthető. Az új, non-invazív diagnosztikai metodikák lehetővé teszik, hogy a vestibularis végkészülékeket (a félkörös ívjáratokat és az otolith-szerveket) akár egymástól függetlenül, nagy felbontással teszteljük és a vizsgálat időtartama nem több, mint amennyi egy audiogram elkészítéséhez szükséges (kb. 30 perc). Az akutan szédülő betegek egynegyede a statisztika szerint első vizsgálatra a sürgősségi betegellátó osztályon (SBO) jelentkezik és tüneteik mögött életet veszélyeztető kórképek (például izolált szédüléssel járó kisagyi stroke) is rejtőzhetnek. Alapvető fontosságú, hogy ezeket a kórképeket gyorsan és hatékonyan felismerjük. Egy új, ágymelletti okulomotoros vizsgálat nagyobb szenzitivitással diagnosztizálja az izolált szédüléssel járó hátsó skála területi stroke-okat, mint a 48 órán belül elkészített diffúzió-súlyozott (DWI) koponya MRI. Gyorsulás és teljesítmény: vestibularis kihívások a mindennapokban címet adtam a munkámnak, mert úgy érzem, hogy az otoneurológia igazi 21. századi kihívásai a fenti fogalmakkal kapcsolatosak: amennyiben a diagnosztikai vizsgálatok kellően gyorsak, de ugyanakkor hatékonyak, nagy eséllyel tudunk több szédülő betegen segíteni és az életveszélyes centrális kórképek gyors, költséghatékony felismerésével fokozhatjuk a betegbiztonságot.

A belsőfülben elhelyezkedő félkörös ívjáratok fő funkciója, hogy gyors, váratlan fejmozgások során (például futás közben) a fixált tárgy képe mindig a retina foveájára vetüljön és ezáltal az éleslátás biztosított legyen. A vestibuloocularis reflex (VOR) ép működése esetén ez a feltétel teljesül. A mindennapi fejmozgások okozta szöggyorsulás a félkörös ívjáratokon belül endolympha áramlást indít el és az áramlás okozta erőbehatás elhajlítja a félkörös ívjáratok cupuláját. A cupula elhajlása a vestibularis szőrsejtekben ingerületet kelt. Az ingerület hatására aktiválódó VOR kimenő teljesítménye a labyrinthuson belül elhelyezkedő képletek anatómiai épségéhez és normál élettani működéséhez kötött. Amennyiben anatómiai eltérés és/vagy élettani károsodás lép fel a VOR területén a reflex teljesítménye romlik. A VOR teljesítményének a csökkenését okozhatja az alacsony és/vagy a magas frekvenciájú perifériás vestibularis működés területén kialakult károsodás. Az alacsony frekvenciájú vestibularis károsodások alapvető vizsgálati módszere a termikus ingerlés, a kalorizáció, a magas frekvenciájú vestibularis károsodások alapvető vizsgálati módszere a fej-impulzusteszt. A mindennapi életben gyakoriak a magas frekvenciájú fejmozgások, ezért a fej-impulzusteszt vizsgálat kiemelkedő jelentőségű. A VOR első leírása Hőgyes Endre nevéhez fűződik, a kalorizációt Bárány Róbert, a fej-impulzusteszt vizsgálatot Gábor Michael Halmágyi és Ian Stewart Curthoys fedezte fel. (Hőgyes 1884, Bárány 1906, Halmágyi és Curthoys 1988). Szentágothai János ötletes kísérletek segítségével, korának tudományos színvonalán igazolta Hőgyes VOR-re vonatkozó megfigyeléseit (Szentágothai 1950). Figyelembe véve, hogy adatgyűjtésem során számos, otoneurológiai kutatással foglalkozó, világhírű magyar kutató munkásságára találtam, a disszertációm egyik célkitűzésének orvostörténeti kutatást választottam.

Egy féloldali akut vestibularis működéscsökkenésben, például vestibularis neuritisben a betegek nagy százalékában a VOR alacsony frekvenciájú működése visszatér, azonban a magas frekvenciájú működés csak az esetek körülbelül 50%-ában (Büki 2017). A nem rehabilitálódó magas frekvenciájú VOR működés és egyéb, többnyire nem ismert patológiás tényező miatt az ilyen betegek egy részénél krónikus szomatikus és pszichés panaszok alakulnak ki. A VOR regenerációjában elsősorban a non-lineáris vestibularis afferens pályák rehabilitációjának van nagy jelentősége (Minor és Lasker 2009), ezért alapkutatásaimat a non-lineáris (fázisos) és lineáris (tónusos) pályák működésének vizsgálatára centráltam. A tónusos vestibularis afferens pályák a rotációs frekvenciák és

sebességek széles skáláját közvetítik a centrum felé és lineáris tulajdonságokkal rendelkeznek (a szemsebesség skálája megfelel a fejsebesség skálájának). A fázisos vestibularis afferens pályáknak dinamikus tulajdonságaik vannak, amelyek különösen érzékennyé teszik őket a nagyfokú szöggyorsulások érzékelésére, tehát magas frekvencia tartományokban válnak aktívvá. A gyorsulás növekedésével ezek a pályák köbös ingerületnövekedéssel reagálnak, tehát a működésük non-lineáris. Klinikai szempontból nagy fontosságú, hogy a non-lineáris pályák a kisagy által jól modifikálhatóak, ez a magyarázata például a szemek konvergenciájában észlelt VOR gain növekedésnek a fej-impulzusteszt során.

A fej-impulzusteszt a legfontosabb komponense egy új, betegágy melletti, a szemmozgások analízisén alapuló diagnosztikai módszernek. A H.I.N.T.S. plusz betűszó, a (Head Impulse, Nystagmus, Test of Skew, plusz az akut halláscsökkenés vizsgálata), melynek az alkalmazásával a szédüléses panaszok hátterében álló, életet veszélyeztető centrális (pl. kisagyi stroke) és perifériás kórképek (pl. vestibularis neuritis) biztonsággal kiszűrhetők (Kattah és mtsai 2009, Newman-Toker és mtsai 2013). Tekintettel arra, hogy a sürgősségi ellátásban a perifériás és centrális akut vestibularis szindrómák (AVS) differenciáldiagnosztikája nem megoldott (Newman-Toker és mtsai 2015), a klinikai kutatásom tárgyát az új ágy melletti diagnosztikai módszer, a H.I.N.T.S. plusz alkalmazhatóságának a vizsgálata képezte.

1.1 Az alapkutatás előzményei

1.1.1 A rotációs vestibuloocularis reflex lineáris és non-lineáris működése: linearitás és non-linearitás a szőrsejtek szintjén

Kutatásom szempontjából azért van jelentősége a receptorok és az afferens rostok részletes elemzésének, mert különböző frekvenciájú ingerléssel vizsgálom az ívjáratok működését. A különböző frekvenciájú ingerlés a különböző receptorokat és afferens rostokat nem azonos mértékben hozza ingerületbe.

Alapvetően két vestibularis szőrsejt típust különböztetünk meg a gerincesekben:

Az 1-es típusú szőrsejtek rövid, merev csillókkal rendelkeznek, a stimulus kezdetére gyorsan és nagy potenciál kitéréssel reagálnak és nagyon rövid idő alatt repolarizálódnak, gyorsan adaptálódnak.

A 2-es típusú szőrsejtek hosszú csillókkal rendelkeznek, a stimulus alatt folyamatos választ mutatnak, a depolarizációt követően lassabban repolarizálódnak, lassabban adaptálódnak (Spoon 2012).

A kétfajta szőrsejt típus közötti adaptációs különbségnek a különböző frekvenciákkal történő vestibularis ingerlés kapcsán jelentősége van. Depolarizáció és hiperpolarizáció során is kialakul a szőrsejt adaptáció. Depolarizáció esetén a stereocilium a kinocilium felé hajlik el és a tip-link (ún. csúcsi összeköttetés) rugó megfeszül: kinyílnak a kapuk és a káliumban gazdag endolympha térből a kálium és kalcium a sejttestbe áramlik. A beáramló kalcium hatására motoros fehérjék pl. ATP az aktinról leválik és a tip-link tapadási pontja lefelé csúszik a szőrsejt oldalán. Ezáltal a rugóban a feszülés csökken és a stereocilium az ellenkező irányba ugrik vissza. Hiperpolarizáció esetén a stereocilium a kinocilium felől hajlik el, a tip-link rugó összenyomódik, a kapuk záródnak, nem jut be kalcium a sejttestbe. Kalcium hiányában a miozin ATP a miozinhoz kötött, így a rugó tapadási pontja a sejttest oldalán felfelé csúszik, és a stereocilium az ellenkező oldalra ugrik vissza. Az 1-es típusú szőrsejtek különösen gyorsan adaptálódnak, ezért folyamatos deflexió közben is tudnak az irreguláris afferenseiken keresztül információt továbbítani (pl. hideg vizes kalorizáció során a fej-impulzus magas frekvenciájú ingerét továbbítani tudják és lehetővé teszik a konvergenciában észlelt gyors gain növekedést). Miért van szükség 7500 darab és két különböző típusú szőrsejtre egy crista ampullarison, hiszen a ciliák elhajlásával mindegyik aktivizálódik? Azért, mert a különböző szőrsejtek, különböző információt továbbítanak a stimulusról. A crista ampullaris centrális zónájában az 1-es típusú, palack alakú szőrsejtekhez, melyeknek a stereo és kinociliái alacsonyabbak és merevebbek, mint a 2-es típusú szőrsejteké, kizárólag a szőrsejt basalis részét kehely alakban átölelő afferens rostok csatlakoznak. A crista ampullaris perifériás zónájában elhelyezkedő 2-es típusú szőrsejtekhez, elsősorban bouton (kokárda) alakú szinapszisok csatlakoznak. A crista centrális és periférás területén elhelyezkedő szőrsejteket dimorf afferensek is innerválják (Lysakowski és Goldberg 2004). A vestibularis szőrsejtek – hasonlóan a cochlea szőrsejtjeihez – mechanoreceptorok. Gyakorlati szempontból a legfontosabb különbség, hogy a vestibularis szőrsejtek alacsonyabb frekvenciájú hullámmozgásokat detektálnak, mint a cochlea szőrsejtjei. Matematikai modell alapján a félkörös ívjárat 0,012 -27 Hz közötti frekvencia tartományban tudja kódolni a fejmozgás sebességét (Schottenloher 1995). A

mindennapi életben azonban a gyors fejmozgások ritkán haladják meg a 20 Hz-es értéket (Grossman és mtsai 1981). Curthoys vizsgálatai szerint ritkán a vestibularis szőrsejtekben is ingerületet kelt a magas frekvenciájú (500 Hz-es) inger (Curthoys és mtsai 2011). Vestibularisan kiváltott myogen potenciálok és a vibráció által kiváltott szédülés vizsgálata során van jelentősége az 500 Hz-es ingerlésnek. Alapkutatásom során alkalmazott, az anguláris VOR működését tesztelő két alapvető vizsgálati módszer közül a kalorikus ingerlés alacsony frekvenciájú (0.003Hz), a fej-impulzus magas frekvenciájú (4-5 Hz) ingerlést jelentett (Kingma 2016). Ennek azért van jelentősége, mert ahogyan a halláskárosodások során észlelünk alacsony és magas frekvenciájú illetve minden frekvencia tartományt érintő halláskárosodást, ugyanúgy vannak olyan vestibularis léziók amelyek csak a magas vagy kizárólag az alacsony frekvenciájú tartományt érintik, de a teljes frekvenciatartományra is kiterjedhetnek. „Ahol a vestibulum frekvenciában véget ér, ott kezdődik a cochlea”(Halmágyi, szóbeli közlés).

1.1.2 A rotációs vestibuloocularis reflex lineáris és non-lineáris működése: linearitás és non-linearitás az afferens rostokban

A labyrinthuson belül oldalanként körülbelül 10.000 afferens rost található. Az afferens vestibularis pályák vizsgálata során az emlősökben kétfajta afferens neuront írtak le a spontán akciós potenciálok eloszlása alapján: irreguláris és reguláris afferenseket (Goldberg és Fernández 1980).

A reguláris afferensek nyugalomban folyamatos, alig változó, tónusos aktivitást mutatnak 50-100 Hz közötti frekvencia értékekkel. Ezzel szemben, az irreguláris afferensek esetén a spontán akciós potenciálok eloszlása nagyobb határok között változik, működésük fázisos jellegű (Baird és mtsai 1988, Goldberg és mtsai 1984, Yagi és mtsai 1977, Goldberg és mtsai 1977, Goldberg és mtsai 1990, Lysakowski és mtsai 1995). Anatómiai szempontból a reguláris afferensek kokárda vagy dimorf alakú szinapszisokkal csatlakoznak a crista perifériás régiójában elhelyezkedő szőrsejtekhez. Az irreguláris afferensek vastag vagy közepes axonok, melyek kehelyszerű vagy dimorf alakú szinapszisokkal csatlakoznak a crista centrális részében elhelyezkedő szőrsejtekhez (Golberg és Fernández 1980). A fázisos pályák különösen érzékenyek a hirtelen, nagyfokú szöggyorsulásokra (Minor és mtsai 1999). A reguláris pályák akciós potenciáljainak változása megfelel a stimulus általános szintjének. A félkörös ívjáratokban a reguláris pályák

esetében a szőrsejtekre ható inger az endolympha szögsebessége és nem a szöggyorsulása. Minél magasabb a sebesség a neuronokban, annál magasabb akciós potenciál aktivitás mérhető. Ezzel szemben az irreguláris pályák esetén az endolympha sebességének a változása, tehát a szöggyorsulás a hatékony inger. A fázisos pályák spontán akciós potenciáljai is tágabb határok között változnak, mint a tónusos pályák esetén. Az inger hirtelen változására nagy érzékenységgel reagálnak, és az akciós potenciál aktivitás átmenetileg megnő, majd meredeken csökken. A két pályarendszer között további különbség az is, hogy galván stimulációra és az efferens pályák aktivitásnövelésére nagyobb szenzitivitással reagálnak a fázisos pályák (Goldberg és Fernández 1980, Boyle és Highstein 1990). Az afferentáció mellett beszélnünk kell az efferentációról is. Kb. 400-600 efferens rost csatlakozik az afferens rostokhoz (Gacek és Lyon 1974).

Emlősökben az efferens rostok ingerlése elsősorban az irreguláris pályákban kelt ingerületet (Goldberg és Fernández 1980). Az efferensek nagy sebességű fejmozgatás hatására is ingerületbe kerülhetnek (Plotnik és mtsai 2002). Halakban igazolták, hogy az efferens rostok akkor kerülnek ingerületbe, ha a környezet úgy változik, hogy gyors fejmozgások várhatóak. Ezért azt a hipotézist állították fel, hogy az efferens rostok feladata elsősorban az irreguláris afferensek baseline szintjének az emelése (Boyle és Highstein 1990). Valószínűnek tartják, hogy az efferensek a vestibularis magok közötti egyensúly fenntartásában játszanak szerepet, működésük különösen féloldali vestibularis kiesés után válik fontossá. Hübner és munkatársai két publikációjuk alapján úgy vélik, hogy a vestibularis efferentáció kritikus szerepet játszik a VOR kompenzációjában féloldali vestibularis kiesés során. A vestibularis rehabilitációs tréningek is ezen a megfigyelésen alapulnak (Szirmai és mtsai 2018). A kiesés során centrális és perifériás mechanizmusok sérülnek, amelyek súlyosan károsítják a VOR adaptációját (Hübner és mtsai 2015, Hübner és mtsai 2017).

A regularitás és az irregularitás magyarázatára Smith és Goldberg dolgozott ki egy modellt, amely a következő: az akciós potenciál csúcsát követően az endolympha magas kálium tartalma gyorsan hiperpolarizálja a vestibularis afferens membránt. Az eltelt idő függvényében a kálium membrán hiperpolarizáló hatása lecsökken és a membrán potenciál ismét megnő a küszöbértékig. Erre a repolarizációra rátevődik egy excitatoros postszinaptikus potenciál, amely a szinaptikus neurotranszmitterek kiszabadulásának a következménye. A modell feltételezi, hogy a kálium hiperpolarizáló hatásának a variá-

ciói felelősek az afferensekben keletkező regularitásért. A reguláris rostokban lassan, de feltartóztathatatlanul a kálium hiperpolarizáló hatása csökken, így a repolarizáció előre meghatározott ütemben zajlik. Ezért a következő akciós potenciál is szabályosan ismétlődő időközökben jön létre, az akciós potenciálok csúcsai közötti időtartam állandó, a kisülés reguláris.

Irreguláris afferensek esetén ezzel szemben a kezdeti magas kálium hiperpolarizáló hatás nagyon gyorsan csökken, de a membrán potenciál nem áll vissza a küszöbértékig, egészen addig, amíg neurotranszmitter anyagok a szinapszisban kiszabadulnak és kialakul az excitatoros postszinaptikus potenciál. Ez véletlenszerűen történik meg, ezért a kisülés irreguláris (Smith és Goldberg 1986).

Mivel a reguláris és az irreguláris afferensek morfológiailag és biokémiai működés szempontjából is különbözőek, feltételezzük, hogy különböző információkat is közvetítenek a centrális vestibularis struktúrák felé.

A tónusos pályák a rotációs frekvenciák és sebességek széles skáláját közvetítik a centrum felé és lineáris tulajdonságokkal rendelkeznek (a szemsebesség skálája megfelel a fejsebesség skálájának). Az ingerületek tónusosan változnak és széles frekvenciatartományban lineárisan képezik le a stimulust. A fázisos pályáknak dinamikus tulajdonságaik vannak, amelyek különösen érzékennyé teszik őket a nagyfokú szöggyorsulások érzékelésére, tehát magas frekvencia tartományokban válnak aktívvá. A gyorsulás növekedésével ezek a pályák köbös ingerület növekedéssel reagálnak, tehát a működésük non-lineáris. Sajátosságuk, hogy gyorsan telítődnek, érzékenyek az ingerület csökkenésére is (Büki 2017).

1.1.3 A lineáris és non-lineáris reflexutak vizsgálatai állat és humán kísérletekben

A reguláris és irreguláris pályákat gyors, váratlan rotációs mozgások közben illetve nagyító és kicsinyítő lencse tartós viselését követően észlelt VOR gain érték változások alapján vizsgálta állatkísérletekben Lasker és munkacsoportja. Első kísérletük során majmokat sötétben 3000 fok/secundumnégyzet gyorsulással, 150 fok/secundum sebességgel forgattak jobbra és balra, majd megmérték a VOR gaint. A VOR gain fogalma: a szemek és a fejfordítás sebességének hányadosa a fej-impulzus legnagyobb sebességének a pillanatában. Normális esetben az értéke horizontális nagysebességű fejfordítások

esetén 1,00. Kifejezi, hogy a szemek milyen hatásfokkal tudják fixálni a látóteret (Büki 2017). Amennyiben a gain érték kisebb, mint 1,00, akkor a szemek sebessége gyors fejfordítás közben elmarad a fejsebességtől. Amennyiben a gain érték nagyobb, mint 1,00 a szemsebesség meghaladja a fejsebesség értékét. Kísérleteik során a VOR két alapvető paraméterét határozták meg: az akkcelerációs gain-t (Ga) és a velocity gain-t (Gv). (Az akkcelerációs gain definíciója: a szemsebesség és a fejsebesség hányadosának az értéke a fejmozgás első 20-40 ms-ában. A velocity gain definíciója: a szemsebesség és a fejsebesség hányadosának az értéke a csúcs fejsebesség elérése utáni 100-300 ms-ban). A Gv értékeit a kísérletek során következetesen kisebbnek találták, mint a Ga értékeket. A jelenséget az irreguláris afferensek működésével magyarázták (Minor és mtsai 1999).

Más állatokban a 3 félkörös ívjárat obliterációját végezték el és azt bizonyították, hogy a VOR rehabilitációja a contralateralis irreguláris pályák regenerációjával kezdődik (Lasker és mtsai 1999).

A következő kísérletekben féloldali labyrinthus kiirtást végeztek el és a korábbi ívjárat destrukciós kísérletek eredményeit reprodukálták. Féloldali labyrinthus kiirtást követően a Ga a lézió oldalán 0.41-re, az ép oldalon 0.67-re csökkent, amikor a majmokat sötétben tartották. Ezt követően kivitték az állatokat a fényre és 1 nap múlva az ép oldalon a Ga 0.87-re nőtt, a kóros oldalon nem változott. Azt feltételezték, hogy a „retinal slip" indította be az ép oldali Ga növekedést. Tíz nap múlva az ép oldalon a Ga visszatért 1-re, de a kóros oldal változatlanul 0,41 maradt. A Gv 1 nap után mindkét oldalon megemelkedett, de utána már egyik oldalon sem változott (Lasker és mtsai 2000).

Negyedik kísérletükben a majmokra napokig nagyító és kicsinyítő szemüveget helyeztek. A nagyító lencse hatására a Ga 1.96-ra, a Gv 1.36-ra nőtt. Nagyító lencse hatására tehát a Ga kifejezett növekedését észlelték, a Gv kisebb mértékben nőtt. Amennyiben kicsinyítő lencsét helyeztek a majmokra a Ga 0.61-re, a Gv 0.59 -re csökkent. Ebben az esetben nem észleltek szignifikáns változást. Megállapították, hogy a fázisos komponens működése hatékonyabb a gain növelése, mint a gain csökkentése során (Clendaniel és mtsai 2001).

Ötödik kísérletükben Ménière-betegségben szenvedő betegeknek intratympanalis gentamicint adagoltak és észlelték, hogy a szemek konvergált állapotában kivitelezett fej-impulzusok során a várt VOR gain növekedés elmaradt. Tekintettel arra, hogy a

gentamicin a crista ampullaris centrális zónájában elhelyezkedő 1-es típusú vestibularis szőrsejtek működését gátolja és ezek a szőrsejtek szinte kizárólag irreguláris afferens rostokkal állnak kapcsolatban azt feltételezték, hogy konvergenciában a gain növekedés elmaradása az irreguláris afferens pályák működéscsökkenésének a következménye (Migliaccio és mtsai 2004).

Hatodik és hetedik kísérletükben igazolták, hogy a félkörös ívjáratok obliterációja és a transmastoid galván stimuláció nem befolyásolja a konvergencia által okozott VOR gain növekedést (Migliaccio és mtsai 2008, Migliaccio és mtsai 2013).

Összefoglalva a megelőző kutatások eredményeit megállapíthatjuk, hogy mindennapi élettani körülmények között a lineáris pályák működtetik a VOR-t, a fázisos pályáknak csak különlegesen nagy gyorsulások esetén van szerepük. A szemek konvergenciája vagy nagyító illetve kicsinyítő lencse viselése közben is a VOR gain gyors változásaira van szükség, ilyenkor az irreguláris rostok kerülnek ingerületbe. A fázisos pályáknak klinikailag az egyik legfontosabb feladatát a féloldali vestibularis károsodásokat követő VOR regeneráció során látjuk. Mivel egy féloldali akut vestibularis működészavar hátterében életet veszélyeztető kórfolyamat (pl. stroke) is állhat, indokolt, hogy a sürgősségi szédülésdiagnosztikára kellő hangsúlyt fektessünk.

1.2 A klinikai kutatás előzményei

1.2.1 Új módszerek a szédülések sürgősségi diagnosztikájában

Magyarországon a betegek 3%-a elsődlegesen szédülés miatt érkezik a Sürgősségi Betegellátó Osztályra (SBO) (Varga és mtsai 2014). A győri Petz Aladár Megyei Oktató Kórház SBO-án végzett retrospektív, 5 hónapos időtartamot felölelő felmérésben naponta átlag 2,76 beteg jelentkezett szédülés miatt és ezeknek a betegeknek a 79%-a életük első szédüléses epizódját élte át (Mike és mtsai 2016). Az elmúlt évtizedben ugrásszerűen javultak a klinikai gyakorlatban alkalmazható diagnosztikai és terápiás módszerek, melyek segítségével a betegek jelentős hányadában a szédülés hátterében álló ok meghatározható és az esetek többségében a panasz megszüntethető.

A sürgősségi ellátásban szédülés panaszával jelentkező beteg esetében a legfontosabb annak felmérése, hogy fennáll-e életet veszélyeztető vagy súlyos egészségkárosodással fenyegető kórkép. A hazánkban és a más országokban végzett tanulmányok eredményei

azonban azt mutatják, hogy a szédüléses kórképek differenciáldiagnosztikája és adekvát ellátása az SBO-on napjainkban nem optimális. A betegágy mellett gyorsan elvégezhető és a diagnózis felállításában alapvetően szerepet játszó fizikális vizsgálómódszerek a gyakorlatban még nem terjedtek el kellőképpen, és értékelésük is gyakran helytelen. A győri SBO-n végzett felmérésben a szédüléssel járó esetek 33,9 %-ában csak tüneti diagnózis született, annak ellenére, hogy az esetek 45,1%-ban szakorvosi konzílium (97%-ban neurológiai) is történt (Mike és mtsai 2016). Hasonlóan magasnak, 22%-osnak mutatkozott a tüneti diagnózisok aránya egy az Amerikai Egyesült Államokban végzett felmérésben (Kerber és mtsai 2004). Newman-Toker és munkacsoportja megállapította, hogy az SBO-s orvosok 11%-a végzi csak el a pozicionális vizsgálatokat és csak 5%-uk dokumentálja, valamint, hogy a dokumentált nystagmus iránya összeegyeztethetetlen a BPPV diagnózisával az esetek 81%-ában. A perifériás jellegű szédülések első diagnózisa 59%-ban volt téves, és 67%-ban a centrális okot is rosszul diagnosztizálták. További megfigyelésük volt, hogy az SBO-n a BPPV, illetve neuritis vestibularis tüneteivel jelentkező pácienseket ugyanolyan gyakran küldik képalkotó vizsgálatokra, mint a többi szédülés esetén (Newman-Toker 2015). A győri SBO-on végzett vizsgálatban a szédülő betegek csupán 35,2%-ában írtak le nystagmust, a Dix-Hallpike manővert az esetek 31,5%-ában, az USA-ban az esetek 5,2%-ában alkalmazták (Mike és mtsai 2016, Newman-Toker 2007). A szédülésdiagnosztika hatékonyságának javítása fontos, mert a pontos diagnózis felállításának elmaradása maradandó egészségkárosodáshoz vagy a panaszok krónikussá válásához vezethet.

Hazánkban az elmúlt években történtek erőfeszítések a sürgősségi szédülésdiagnosztika hatékonyságának növelésére: elsősorban orvostörténeti jelentőséggel bír, hogy 1907-ben Politzer Ádám, a Nobel-díjas Bárány Róbert dolgozatának előszavában a munkát a fül-orr-gégészek, neurológusok mellett a traumatológusok (mai olvasatban akár sürgősségi orvosok) számára ajánlotta (Bárány 1906). Szirmai 2011-ben a részletes otoneurológiai vizsgálatra szoruló betegek előzetes kiválasztására 6 pontból álló kérdőívet javasolt (Szirmai 2011). Varga és munkatársai 2014-ben a részletes anamnézis felvételt és a célzott neurológiai vizsgálat elvégzését tartották leghasznosabbnak a szédülés diagnózisának felállításában (Varga 2014). Tamás és munkatársai 2016-ban új, 1A evidenciájú, a szemmozgások analízisén alapuló vizsgálóeljárásról számoltak be, az izolált szédüléssel jelentkező veszélyes vertebrobasilaris (VB) területi stroke és a benignus,

belsőfül eredetű szédülések gyors, ágy melletti differenciáldiagnosztikája céljából (Tamás és mtsai 2016). Büki 2017-ben könyvfejezetben foglalta össze a sürgősségi szédülésdiagnosztika feladatait és bizonyítékon alapuló új, ágymelletti vizsgálómódszereit (Büki 2017). Ugyancsak 2017-ben Nagy a célzott anamnézis felvételre és az ágy melletti vizsgálatok fontosságára hívta fel a figyelmet a sürgősségi vizsgálatok során (Nagy 2017).

Ha megvizsgáljuk a sürgősségi ellátást igénylő szédülések okait az Amerikai Egyesült Államokban, akkor szembeötlő, hogy az etiológia rendkívül sokrétű, de az esetek csaknem harmada perifériás eredetű, és gyakoriságban a második helyen a kardiovaszkuláris rendszer betegségei állnak. A 4%-os arányt reprezentáló cerebrovaszkuláris okok urgens, életet veszélyeztető kórképeket jeleznek (vertebrobasilaris területi stroke-ot). Magyarországi adatok alapján, ahol a retrospektív adatfeldolgozást követően a szédülés okait a BNO-kódoknak megfelelően osztályozták, 56,7%-ban a szédülékenység volt a vezető BNO-kód. Ezt követte sorrendben az egyensúlyzavarok (11,9%), a központi eredetű szédülés (9,3%), a BPPV (8,5%), majd az egyéb perifériás eredetű szédülés (7,4%), illetve az egyéb szédülések kategória (6,2%). A szédülés hátterében nem született specifikus diagnózis az esetek 57%-ában (Varga és mtsai 2014).

A szédülés kimenetele szempontjából beszélhetünk veszélyes és jóindulatú szédülésről; a rohamok ismétlődése szerint megkülönböztetünk első vagy visszatérő szédüléses rohamokat; az időtartam szerint átmeneti vagy tartós; végül a kísérő tünetek jellege szerint izolált vagy kombinált típusú szédülést. Newman-Toker vizsgálatai szerint a leggyakoribb jóindulatú okok a következők voltak: az összes vizit 6,6%- ában syncope, 5,6%-ban neuritis vestibularis, 1,1%-ban migrén, 0,7%-ban BPPV, 0,6%-ban orthostaticus hypotonia, 0,3%-ban Ménière betegség. A veszélyes okok között a leggyakoribbak a folyadékháztartás zavarai voltak (5,6%), amelyeket az arrhythmia cardiaca (3,2%), a tranziens ischaemiás attak (TIA) (1,7%), anaemia (1,6%), hypoglycaemia (1,4%), angina (0,9%), infarctus myocardii (0,8%) és VB stroke (0,5%) követett (Newman-Toker és mtsai 2008). Azokat a szédüléses rohamokat, amelyek rövidek és önmaguktól megszűnnek, átmeneti szédüléseknek nevezzük. A panaszok megszűnésének ellenére itt is fontos felállítanunk egy diagnózist, mivel potenciálisan veszélyes okok állhatnak a háttérben. Problémát jelenthet az is, hogy a vizsgálat időpontjában még nem tudhatjuk, hogy a szédülés mennyi ideig fog tartani. A folyadék- és az elektrolit-háztartás zavarain

kívül az arrhythmia cardiaca (3,2%) és a VB TIA a leggyakrabban észlelt veszélyes tranzícionális jellegű szédülés az SBO-on. Az új adatok szerint a stroke gyakran az első TIA panaszok jelentkezése után hamarosan felléphet. Fontos a korai diagnózis (amelybe beletartozik az embóliaforrások kutatása) és a stroke-megelőző kezelés (Newman-Toker és mtsai 2008).

A betegbiztonság növelése érdekében nemzetközi téren komoly erőfeszítések történnek a szédülésdiagnosztikai folyamat egységesítésére is (Trinus és Claussen 2017). A cél, hogy azonos diagnosztikai lépcsők szerint történjen a betegvizsgálat, függetlenül attól, hogy milyen szakterület orvosa végzi éppen a vizsgálatot. A Newman-Toker és munkatársai által kidolgozott és a szerzők által módosított 5 lépcsőből álló diagnosztikus algoritmus lényege, hogy egyszerű és könnyen memorizálható legyen, amely az alkalmazását jelentősen megkönnyíti (Newman-Toker és mtsai 2015, Tamás és Mike 2017). Fontos, hogy segítségével nagy biztonsággal tudjuk kiszűrni a veszélyes kórképeket. A módszer **(5+5+5)** áll **5 T** betűs diagnosztikai algoritmusból, **5** egyszerű ágy melletti tesztből és az előzőek alapján diagnosztizált **5** vestibularis szindrómából. Az első 5-ös szám **5 T** betűs fogalmat takar: **T**riage, **T**iming (a szédülés időbeniségét), **T**rigger (a szédülés provokáló tényezőjét), a **T**argeted Examination (a szédülés időtartama és a provokáló tényezők ismerete alapján elvégzett feltétlenül szükséges diagnosztikai folyamat elvégzését) és **T**esztvizsgálatokat jelent. Ez a gyakorlatban azt jelenti például, hogyha a szédülő beteg 1 percen belül (**T**iming) megszűnő, fejmozgásokra provokálódó (**T**rigger) szédülésről panaszkodik, akkor valószínüleg BPPV a szédülés oka és egyéb vizsgálatok elrendelése nélkül azonnal elvégezzük a pozicionális vizsgálatokat (Dix-Hallpike és Supine-roll manővereket) és pozitív esetben a repozíciós manővereket (Epley-, illetve barbeque - manőver).

A Tesztvizsgálatok átvezetnek a második 5-ös csoporthoz, amelyek öt egyszerű, bármely orvos által elvégezhető ágymelletti tesztet jelentenek, melyek összefoglaló rövidítése könnyen megjegyezhető: **N**ystagmus **P**. **R**. **O**. **F**..

1. Tehát először megvizsgáljuk a **N**ystagmust (van vagy nincs, ha van, spontán vagy provokált, illetve perifériás vagy centrális típusú).

2. Elvégezzük a **P**ozicionális manővereket.

3. Megvizsgáljuk a **R**omberg tesztet.

4. Elvégezzük az **O**kulomotoros vizsgálatokat (horizontális, illetve vertikális irányú szemmozgási zavart keresünk).

5. Megvizsgáljuk a **F**ej-impulzustesztet, és elvégezzük a **F**ejrázást.

Az eddigi vizsgálataink alapján az első vizsgáló orvos körülbelül 80%-os valószínűséggel tudja diagnosztizálni a szédülés okát, amely a következő 5 vestibularis kórkép egyikét jelenti (ezzel eljutottunk az **5+5+5** módszer harmadik 5-öséhez).

1. **Triggerelt Epizodikus Vestibularis Szindróma (t-EVS)***:* Epizódikusan visszatérő akut szédülés, ahol egyértelmű trigger igazolható. Ilyen szédülést okozhat például a BPPV (a szédülés leggyakoribb oka), amely kevésbé veszélyes, de hasonló szédüléseket okozhat például a centrális pozicionális vertigo, amelynek a hátterében ritkán kisagydaganat is megbújhat. Azt ne feledjük, hogy a BPPV hiába kevésbé veszélyes, gyakran állhat időskori elesések hátterében és az elesések következtében létrejövő sérülések egyértelműen mortalitás növelő tényezők. A statisztika szerint az összes SBO-ra kerülő betegek 9%-a elesésekkel kapcsolatos traumatológiai esemény miatt kéri ellátását.
2. **Spontán Epizodikus Vestibularis Szindróma (s-EVS)**: Epizódikusan visszatérő akut szédülés, ahol egyértelmű trigger nem igazolható. Ménière-betegség vagy a vestibularis migrén a kevésbé alarmírozó kórképek ebben a csoportban, azonban a VB TIA hasonló tünetekkel jelentkezhet és veszélyes okot jelent. A nemzetközi statisztikai adatok szerint az izolált szédüléssel jelentkező VB TIA-ok 90%-át az SBO-kon nem diagnosztizálják (Newman-Toker és mtsai 2015).
3. **Traumás vagy toxikus Akut Vestibularis Szindróma (t-AVS)**: Folyamatos akut szédülések, ahol egyértelmű trauma vagy toxikózis igazolható. Ezeknél a betegeknél a diagnosztikai folyamat könnyű, mert a nyilvánvaló exogén ártalom észlelhető (alkohol intoxikáció, piramiscsonttörés következtében létrejövő labyrinthus sérülés, szén-monoxid-mérgezés, fülműtét utáni szédülés stb.).
4. **Spontán Akut Vestibularis Szindróma (s-AVS)**: Folyamatos akut szédülések, ahol egyértelmű trigger nem igazolható. Ezeket a kórképeket spontán akut vestibularis szindrómáknak nevezzük, a legfontosabb feladatunk a veszélytelen neuritis vestibularis és a veszélyes kisagyi stroke elkülönítése. Ebben a csoportban nyújt

nagy segítséget a **H.I.N.T.S. plusz** vizsgálat az izolált szédüléssel jelentkező VB stroke-ok kiszűrésére.

5. **Krónikus szédülés**, amelynek két fajtája van:

a.) korábbi perifériás vagy centrális lézió igazolható (pl. lezajlott neuritis vestibularis után a gyors fejmozgásoknál észlelt „szellemkép", diagnosztizálatlan BPPV-re ráépülő krónikus szubjektív szédülés, az agytörzsi vestibularis magvak kontúziója után az elégtelen kompenzáció következtében kialakuló tartós szédüléses panaszok, stb.).

b.) spontán, folyamatos szédülés, ahol korábbi perifériás vagy centrális lézió nem igazolható (pl. kisagyi degeneráció).

Természetesen a szédülés hátterében fennálló belgyógyászati okokra is gondolnunk kell, ezek az okok az **5+5+5** diagnosztikus algoritmus logikájába beleilleszthetőek (például az orthostaticus eredetű szédülés a t-EVS-ák közé osztható be, hiszen ülő helyzetből történő felállás provokálja és Schellong - teszttel könnyen diagnosztizálható), azonban a részletes folyamatábra ismertetése ezen dolgozat kereteit meghaladná.

1.2.2 Az Akut Vestibularis Szindróma (AVS)

AVS-nak hívjuk az akut kezdetű, 24 órán túl fennálló szédülést, melyet émelygés és hányás, egyensúlyzavar, a fejmozgásokkal szembeni intolerancia kísér, és a betegnek nytagmusa van (Tarnutzer és mtsai 2011). AVS-át leggyakrabban neuritis vestibularis vagy VB stroke okoz. A WHO definíciója szerint stroke minden olyan hirtelen kezdettel kialakult fokális, vagy globális neurológiai tünetegyüttes, amely több, mint 24 órán át fennáll, vagy 24 órán belül halált okoz, és amelynek nincs bizonyíthatóan más oka, mint az agyi keringésben beállt változás (Hatano 1976). Epidemiológiai felmérések szerint SBO-on a szédülő betegek 10–20%-a jelentkezik AVS tüneteivel (Newman-Toker és mtsai 2008). Az AVS-ák 25±15%-a stroke következménye, és az ilyen esetekben a legújabb felmérések szerint az esetek 50%-ában nystagmuson kívül nem észlelhető egyéb nyilvánvaló neurológai kórjel (Tarnutzer és mtsai 2011). Ez utóbbi eseteket hívjuk izolált AVS-nak, melyek differenciáldiagnosztikai jelentőségét az adja, hogy összetéveszthető az eltérő ellátást igénylő neuritis vestibularis-sal. A hátsó skála stroke esetek 25%-a jelentkezett izolált AVS képében Choi vizsgálatai szerint. Az izolált stroke-ok 67,6%-a a cerebellum területét érintette (Choi és mtai 2014). Kerber vizsgálatai szerint a

nystagmussal és egyensúlyzavarral járó folyamatosan szédülő páciensek 10,7%-a (29/272) jelentkezett izolált szédülést okozó akut VB stroke-al (Kerber és mtsai 2015). Az izolált AVS-át okozó VB stroke-ok felismerése alapvetően fontos, mert a megfelelő preventív terápia elmaradása a stroke ismétlődésének veszélyét hordozza magában, továbbá progresszív VB stroke esetén megfelelő monitorozás és kezelés hiányában a kórfolyamat fatális kimenetelű is lehet (Nagy és mtsai 2013). Kim és munkatársai az izolált szédüléssel járó AVS hátterében a következő lokalizációjú minor stroke-okat különítették el: az arteria cerebelli posterior inferior (PICA) ellátási területén a nodulust, a tonsillát, az alsó kisagykocsányt, az arteria cerebelli inferior anterior (AICA) ellátási területén a flocculust és a vestibularis magvakat valamint a nucleus prepositus hypoglossi-t érintő ischaemiás léziókat igazoltak koponya MRI vizsgálatokkal (Kim és mtsai 2015). A nodulus területét érintő izolált szédülést okozó stroke esetén apogeotropikus centrális pozicionális nystagmust észleltek. Az alsó kisagy kocsányokat érintő stroke-ban a spontán nystagmus ipszilaterális horizontális irányú volt. A tonsilla területi stroke-ban a horizontális lassú követést szakkadáltnak találták. Mindhárom a PICA ellátási területébe eső lézió esetén a fej-impulzusteszt vizsgálat természetesen negatív eredményű volt.

Az AICA ellátási területébe eső flocculus lézió esetén a fej-impulzusteszt mindkét oldalra pozitív, de a refixációs szakkádok alacsonyabbak, mint neuritis vestibularis esetén (Halmágyi és mtsai 2017). A vestibularis magvat érintő infarktus esetén a fej-impulzusteszt mindkét irányba pozitív, azonban tekintésirányú nystagmus észlelhető.

A stroke-esetek 25%-a 50 év alatti (Newman-Toker és mtsai 2015). Ez az adat különösen aláhúzza annak a téves koncepciónak a jelentőségét, amely szerint fiatal életkorú betegnél a szédülés hátterében nem állhat fenn stroke. A cerebellaris stroke-ok 10–20%-ában az akut szakban térfoglaló hatású oedema alakulhat ki, mely agytörzsi kompressziót és agykamra-elzáródást eredményezhet, következményes hydrocephalus kialakulásával. Az ödéma képződésre a stroke kialakulásának első öt napja alatt kell számítani, a legsúlyosabb általában a harmadik napon (Savitz és mtsai 2007). Egy, az Amerikai Egyesült Államok sűrgősségi osztályain végzett vizsgálatban a centrális eredetű izolált AVS-ák (pseudoneuritis-ek) 35%-ában mulasztották el a helyes diagnózist, míg ha az AVS-t más neurológiai kórjel is kísérte, a téves diagnózisok aránya 4%-os volt (Newman-Toker és mtsai 2015). A legfontosabb neurológiai góctüneteket az angol

szakirodalom „deadly D's" („halálos D-k") kifejezéssel illeti: Diplopia, Dysarthria, Dysphagia, Dysphonia, Dysmetria, Dysaesthesia, Drop Attak. Ezeket a tüneteket célirányosan kell keresnünk. A cikkírók következő észrevétele az volt, hogy a tévesen diagnosztizált betegek 40%-ánál szövődmény jelentkezik (15–30 000/év), és a szövődmények aránytalanul az 50 év alatti korosztályt érintik. 18–44 év között hétszer gyakoribb a téves diagnózis, mint a 75 év feletti korosztályban (Newman-Toker és mtsai 2015). Savitz tévesen diagnosztizált cerebellaris infarctusos esetekről közölt összefoglaló cikket. A kezdeti diagnózis 15 fiatal páciens esetén migrén, toxikus encephalopathia, gastritis, meningitis, myocardialis infarctus és polyneuropathia volt. A mortalitást magasnak találták (40%), és a túlélők felében rokkantságot okozó károsodások alakultak ki (Savitz és mtsai 2007). A téves diagnosztika miatt a betegek elveszítették az esélyüket a korai thrombolysisre vagy az idegsebészeti beavatkozásra, mely a koponyaűri nyomásfokozódás miatt válhat szükségessé. A téves diagnózis a fiatalok mellett a leggyakoribb a nők és a kisebbségiek esetében volt (20–30%) (Savitz és mtsai 2007). Tarnutzer vizsgálatai szerint a fiataloknál nemcsak a stroke-ot, hanem a szintén életet veszélyeztető arteria vertebralis disszekciót is gyakran tévesen diagnosztizálták. Az utóbbit könnyen összetévesztették a vestibularis migrénnel (Tarnutzer és mtsai 2011). Kerber megállapításai szerint az akut szédülések gyakori hibás diagnosztikájának alapvetően öt fő tényezője van:

1. Túl nagy diagnosztika jelentőséget tulajdonítanak a vizsgálók annak, hogy a beteg milyennek írja le a szédülés jellegét (forgó jellegű vagy bizonytalan).
2. A vizsgálók nem használják megfelelően a timing és trigger diagnosztikai kategóriákat.
3. A vizsgálók nem fordítanak kellő figyelmet a szemmozgások analízisére.
4. A vizsgálók túlbecsülik a kor, a rizikófaktorok és a neurológiai kísérőtünetek jelentőségét a VB stroke diagnosztikában.
5. A vizsgálók túlbecsülik a negatív koponya CT lelet jelentőségét a VB stroke diagnosztikában (Kerber és mtsai 2015).

AVS-ban stroke fennállására utal a hirtelen, váratlan kezdet (Grad és Baloh 1989), a hirtelen, intenzív, folyamatos craniocervicalis fájdalom (Neuhauser és mtsai 2001), és a különböző tünetek közötti aránytalanság, például extrém törzsataxia, folyamatos hányás alig észrevehető nystagmus mellett (Newman-Toker 2007). VB stroke-ban az esetek

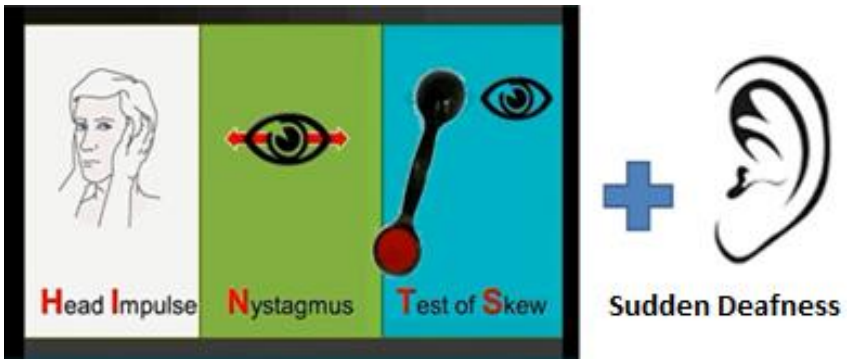
29%-ban találtak a megelőző hetekben jelentkező VB TIA-ra utaló visszatérő panaszokat (Hwang 2012). Elsősorban VB területi stroke-ra utal az is, ha hirtelen kezdetű szédüléshez halláscsökkenés is társul. Mivel a belső fül vérellátását az AICA egyik ága, az arteria labyrinthica adja, AICA területi infarktusban egyszerre károsodhat a belső fül és a vestibularis magok keringése, mely kombinált centrális és perifériás vestibularis károsodást eredményezhet (Lee 2009).

Indokolatlanul magas CT vizsgálat használati arányt találtak az Amerikai Egyesült Államok SBO-ain és egy hazai SBO-on végzett felmérésben is (Varga és mtsai 2014). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a sürgősségi betegellátás során a perifériás és centrális vestibularis kórképek elkülönítése a jelenlegi klinikai gyakorlatban még problematikus. Az akutan elvégzett koponya CT vizsgálattal elsősorban a vérzéses stroke detektálható, melynek az aránya mindössze 5% (Tarnutzer és mtsai 2011), a tünetek kezdetétől számított 24 órán belül az ischaemiás stroke még nem ábrázolódik. VB stroke-ban a koponya CT vizsgálat diagnosztikai értéke az akut szakon túl is korlátozott, mert a hátsó skálai idegi struktúrákat körülvevő vastag koponyacsont radiográfiás műtermék-képződés révén akadályozza az agytörzsi struktúrák értékelését. Hwang a szédülés kezdetétől számított 30 órán belül végzett koponya CT vizsgálat szenzitivitását VB stroke-ban 42%-osnak találta (Hwang és mtsai 2012). Más szerzők az izolált AV képében jelentkező VB stroke-ok diagnózisára az akut koponya CT vizsgálatot még alacsonyabb érzékenységűnek találták (7%-16%) (Chalela és mtsai 2007, Wasay és mtsai 2005, Newman-Toker és mtsai 2008, Keber és mtsai 2013, Newman-Toker és mtsai 2016, Mike és Tamás 2018). A VB stroke detektálásában az akutan végzett koponya MR vizsgálat érzékenysége a CT vizsgálaténál jóval magasabb, azonban a legújabb vizsgálati eredmények szerint 48 órán belül elvégezve öt DWI koponya MRI mérésből egy fals negatív eredményt ad (Kattah és mtsai 2009). Tehrani vizsgálataiban az akut vestibularis szindrómával jelentkező és legalább 1 stroke rizikófaktorral rendelkező 105 hátsó skála stroke-os páciens közül 15-nél talált a 48 órán túl elvégzett DWI MRI vizsgálat 10 mm-nél kisebb stroke-ot. A páciensek 27%-ának volt csak neurológiai kísérőtünete. A 48 órán belül készült DWI MRI vizsgálatok 53%-a volt negatív eredményű 10 mm-nél kisebb stroke esetén, míg a 10 mm-nél nagyobb stroke-ok esetén csak 7,8%-ban. A kis stroke-ok kb. felében (47%) a pácienseknek non-lacunaris mechanizmusú stroke-ja volt és ezek közül 6 esetben arteria vertebralis okklúzió vagy

disszekció igazolódott (Tehrani és mtsai 2014). Ez azt jelenti, hogy a non-lacunaris mechanizmusú stroke pácienseknek a közeljövőben lehet nagyobb stroke-ja. Tehát a vaszkuláris patológiát tekintve nincs különbség a 10 mm-nél kisebb és a 10 mm-nél nagyobb stroke-ok között. A H.I.N.T.S. plusz vizsgálat nagyobb pontossággal mutatta ki a kis stroke-okat, mint a korai DWI MRI, amely az esetek felében negatív eredményű volt. Az izolált szédüléssel járó akut vestibularis szindrómák 18%-ában nem detektálta a 48 órán belül elvégzett DWI MRI a stroke-ot más centrum vizsgálatai alapján (Choi és mtsai 2014).

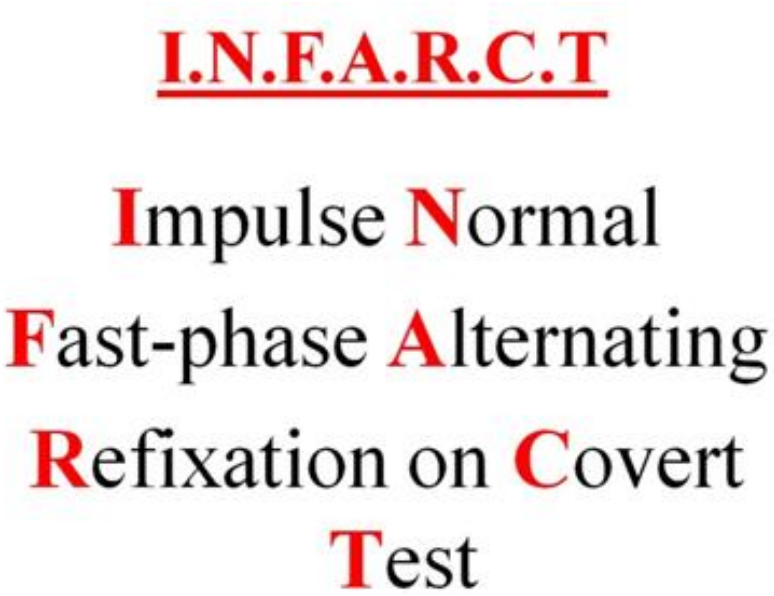
Az utóbbi években az AVS differenciáldiagnosztikájára új, magas specificitású és szenzitivitású, ágy melletti teszteket fejlesztettek ki, amelyek már a tünetek jelentkezésének első óráiban is jeleznek, amikor a neuroradiológiai diagnosztika még nem megbízható vagy nem elérhető (Kattah és mtsai 2009). A vizsgálatok érzékenységének az alapja az, hogy a stroke után a fiziológiás szemmozgások azonnal megváltoznak, a struktúra (melyet a képalkotó diagnosztikák vizsgálnak) pedig csak később. Ezek közül a tesztek közül kiemelkedő jelentőségű a VOR-t vizsgáló fej-impulzusteszt, szerzői nevén a Halmágyi–Curthoys teszt, amely a szédülés egyik legfontosabb, ágy melletti diagnosztikai vizsgálatának tekinthető (Halmágyi és Curthoys 1988, Brandt és mtsai 2013). A fej-impulzusteszt során a beteg fejét a horizontális ívjáratok síkjában kis amplitúdóval és nagy sebességgel, passzívan elfordítjuk, miközben a beteg tekintetével egyenesen előre fixál. Fiziológiás működésű VOR esetén a fej elmozdítását a szemek ellentétes irányú, azonos szögű elfordulása kísér, mely révén a fixált környezeti célpont képe a retina fovea-jában rögzíthető és a látott kép éles marad. Perifériás vestibularis lézióban a VOR elégtelen működésű, ezért a károsodott oldal felé kivitelezett fej-impulzusteszt során a fej elfordulását nem kíséri a szemek azonnali reflexes ellenoldali elmozdulása. Ezt a beteg a vizuális célpont fixálását célzó, kis latenciával megjelenő szakkád végzésével kompenzálja, mely a fej-impulzusteszt kivitelezése során jól megfigyelhető. A PICA és az arteria cerebelli superior (SCA) területi infarktusokban a VOR működése intakt marad, és a Halmágyi–Curthoys-teszt nem kóros. AICA infarktusban az ischaemia együtt érintheti a belső fület és a vestibularis magvakat, ezáltal kombinált perifériás és centrális vestibularis károsodást okozhat (Lee 2009). Ebben az esetben a fej-impulzusteszt pozitív lehet, azonban egyéb finom oculomotoros eltérések jelenléte lehetővé teszik az elkülönítést a perifériás vestibularis léziótól. Centrális vestibularis

lézióra utal, ha a betegnek tekintésirányú nystagmusa van, vagy a centrális otolithpályák károsodása miatt vertikális skew deviáció alakul ki. A fenti három oculomotoros tesztet foglalja magába Kattah és munkatársai által javasolt H.I.N.T.S. paradigma (Head Impulse, Nystagmus, Test of Skew) (Kattah és mtsai 2009).



1. ábra A H.I.N.T.S. plusz vizsgálati paradigma alkotó elemei (David Newman –Toker, Johns Hopkins Orvostudományi Egyetem, Baltimore, USA engedélyével)

A stroke lehetőségét jelző vizsgálati eredmények alapján a szerzők javasoltak egy második mozaikszót is: Impulse Normal, Fast-phase Alternating, Refixation on Cover Test (INFARCT) (Kattah és mtsai 2009).



2. ábra A H.I.N.T.S. vizsgálat eredményei alapján a stroke lehetőségére figyelmeztető mozaikszó az I.N.F.A.R.C.T. (a szerző saját képe)

VB stroke-ban a H.I.N.T.S.vizsgálati paradigma szenzitivitását 100%-nak, specificitását 96%-osnak találták. Ezáltal az érzékenysége meghaladja a 24-48 órán belül végzett DWI MRI vizsgálatét. A 96%-os specificitás azt jelzi, hogy ritkán álpozitív esetek előfordulhatnak. Ennek egyik oka az, hogy rövid ideig (1–2 nap) neuritis vestibularis esetén is előfordulhat skew deviáció (Brodsky 2006). Neuritis vestibularis-ban azonban ipszilaterális akut halláscsökkenés nem fordul elő, mely miatt a H.I.N.T.S. vizsgálat kiegészítése a betegágy melletti fül- és hallásvizsgálattal (otoszkópia, hangvilla és súgott beszéd vizsgálata) a H.I.N.T.S. plusz teszt specificitást 99%-ra emeli (Newman-Toker és mtsai 2013). A H.I.N.T.S. plusz vizsgálat nemcsak a 48 órán belül elvégzett DWI MRI, hanem a hagyományos, Age, Blood pressure, Clinical features, Duration of symptoms, Diabetes (ABCD2) rizikófaktorok jelenlétén alapuló vizsgálatok hatékonyságát is meghaladja a stroke vonatkozásában (Newman-Toker és mtsai 2013).

A diagnosztikus döntést segítő, neuritis vestibularis okozta AVS-re utal a következő mozaikmondat: SEND HIM ON HOME, amely az alábbi vizsgálati eredmények angol nyelvű kezdőbetűiből áll össze: **S**traight **E**yes, **N**o **D**eafness, **H**ead **I**mpulse **M**isses, **O**ne-way **N**ystagmus, **H**ealthy **O**tic and **M**astoid **E**xemination. A szerzők kísérletet tettek a **SEND HIM ON HOME** mozaikmondat magyar megfelelőjének a megalkotására, amely könnyen megjegyezhető, az AVS differenciáldiagnózisát segítő vizsgálati leleteket sorolja fel és összhangban áll az eredeti angol kifejezés jelentésével: **NE PISZMOGJ!** (**N**ystagmus **E**gyirányú, **P**ozitív **I**mpulzus, **Sz**immetrikus (hallás), **M**astoid **O**k, **G**olyó (szem) **J**ó). A **NE PISZMOGJ!** azt is jelenti, hogy a neuritist is minél korábban, célzottan el kell kezdenünk kezelni, mert a kezelés elmaradása esetén krónikus szédülés alakulhat ki.

1.2.3 A fej-impulzusteszttel és a H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal kapcsolatos legújabb adatok

Huh és munkatársainak a vizsgálatai szerint azonban a H.I.N.T.S. plusz vizsgálat lehet álnegatív is kombinált centrális és perifériás AVS-ákban: tizennyolc AICA területi VB stroke-al diagnosztizált beteg közül öt betegnél a H. I. N. T. S. plusz perifériás léziót jelzett a koponya MRI-vel igazolt stroke ellenére. Ezért javasolták a fejrázás teszt elvégzését, mely során a páciens fejét a horizontális ívjáratok síkjában húsz másodpercig 2 Hz-es frekvenciával mozgatták jobbra és balra: az öt beteg közül háromnál centrális

típusú fejrázási nystagmust észleltek, így diagnosztizálták a centrális folyamatot. Mikor gondoljunk centrális eredetű fejrázási nystagmusra? Amennyiben a fejrázással kiváltott nystagmus ellentétes a spontán nystagmus irányával vagy ellentétes irányú a fejrázás síkjával. Szokatlanul erős kiváltódó nystagmus vagy rövid ideig (3-5 másodperc) tartó fejrázást követően is kiváltódó nystagmus szintén centrális lézióra gyanús.

Megállapították, hogy az AICA területi stroke gyakran jelentkezik kombinált akut cochleovestibularis lézió tüneteivel. Ilyen esetben a centrális jelek célzott keresése javasolt. Amennyiben a képalkotó vizsgálatok és a H.I.N.T.S. plusz nem utal centrális patológiára, akkor is gondos utánkövetésre van szükség, mivel, mint láttuk a paradigma nem detektál minden AICA területi stroke-ot (Huh és mtsai 2013).

Halmágyi és munkatársai az AICA ellátási területéhez tartozó stroke esetén scleral search coil (a corneára helyezhető, a szemmozgásokat mindhárom síkban detektáló elektromágneses tekercs) technikával kivitelezett és rögzített fej-impulzusok során mindkét oldalon alacsonyabb gain értékeket mutatott ki, refixációs szakkádokkal. Ezek a szakkádok jóval alacsonyabbak voltak, mint a féloldali vestibularis károsodásban (vestibularis neuritis-ben) kimutatható refixációs szakkádok. A nem várt ellenoldali gain csökkenés és refixációs szakkádok magyarázata az lehet, hogy az infarktus destruálja az azonos oldali vestibularis magvakhoz futó flocculus-ból érkező gátló és serkentő neuronokat, illetve a vestibularis magvak közötti internukleáris neuronokat. A kisagyi flocculus területét érintő stroke esetén a fej-impulzusteszt tehát mindkét oldalra pozitív. Azonban a betegnek ilyenkor tekintésirányú nystagmusa van, így a H.I.N.T.S. plusz vizsgálat egyértelműen jelzi a centrális léziót. Előfordul, hogy a fej-impulzus hiperaktív (magas gain értékkel) és fordított irányú korrektív szakkád alakul ki. A nodulus és az uvula területét érintő PICA stroke-ok esetén vHIT (video-fej-impulzusteszt) segítségével gain csökkenést kimutatni nem tudunk, de search coil technikával mérhető egy kb. 20%-os gaincsökkenés és refixációs szakkádok, amelyek az ellenoldalon magasabbak. Ennek az oka a feltételezések szerint az, hogy a nodulus neuronjainak mindössze kb. 20%-a érzékeny a szemmozgásokra, az ellenoldali szakkádok magasságának növekedése pedig a szakkádok pontosságát szabályozó dorsal vermis léziójának a következménye (Halmágyi és mtsai 2017).

Centrális lézió esetén a fej-impulzusteszt lehet kóros, ilyenkor a lézió (stroke, tumor, degeneráció) a flocculus, a vestibularis magvak vagy a nucleus prepositus hypoglossi

területén helyezkedik el, azonban ilyenkor egyéb okulomotoros eltérések jelzik a centrális léziót. Centrális lézió esetén a fej-impulzusteszt lehet hiperaktív vagy rendellenes irányú (perverted), ilyenkor a lézió (cerebellitis, degeneratív cerebelláris folyamat) érintheti a teljes cerebellumot (Jeong és mtsai 2013). Centrális lézióra gyanús amennyiben a fej-impulzusteszt kétoldalra pozitív, kicsi az aszimmetria a kétoldali refixációs szakkádok között, a korrektív szakkádok alacsonyak, az ívjáratok gain csökkenése nem felel meg a típusos vestibularis neuritisnek (felső, alsó vagy totális neuritis). Stroke-ra utalhat, ha disszociáció van a HIT és a kalorikus ingerlés eredményei között (Kim és mtsai 2018). Megállapításra került az is, hogy az izolált belsőfül infarktus a jelen képalkotó technikáival nem detektálható és a belsőfül infarktusa az idő múlásával teljes AICA területi infarktussá progrediálhat (Choi és mtsai 2014).

A vestibularis magvak közül a mediális magvak infarktusa esetén a horizontális és hátsó ívjáratban észlelhető csak gain csökkenés, az elülső ívjáratban nem, mivel az elülső ívjáratból afferens rostok a felső magba is projiciálnak, ellentétben az oldalsó és a hátsó ívjárat afferenseivel (Kim és mtsai 2014). Érdekes módon a nucleus prepositus hypoglossi területét érintő stroke esetén az azonos oldali horizontális ívjárati gain érték csökken, de az elülső ívjáratokban bilaterálisan szignifikánsan megnő (Kim és mtsai 2016).

Milyen centrális akut életet veszélyeztető léziók esetén lehet még diagnosztikus értékű a kóros fej-impulzusteszt?

Akut Wernicke-encephalopathia kórképben jellemzően bilaterális gaincsökkenést és refixációs szakkádokat észlelünk a horizontális ívjáratokban, de a vertikális ívjáratokban nem (Kattah és mtsai 2013).

A fasciculus longitudinalis medialis területét egy-, vagy kétoldalon érintő elváltozás (amely lehet stroke is, de leggyakrabban egy sclerosis multiplex (SM) plakk) gyakran okoz uni- vagy bilaterális gain csökkenést és refixációs szakkádokat elsősorban a hátsó, de gyakran az oldalsó ívjáratokban is. Az oldalsó ívjáratokban az addukcióban lévő szem esetén a gain alacsonyabb volt, mint az ellenkező oldalon (Halmágyi és mtsai 2017).

Akut kezdetű, centrális eredetű szédülés esetén három esetben a fej-impulzusteszt mindkét oldal irányába pozitív lehet: flocculus lézió, nucleus vestibularis lézió és Wernicke- encephalopathia esetén (Kim és mtsai 2018).

Krónikus centrális, eredetű szédülésnél a fej-impulzusteszt kétoldalra pozitív a következő esetekben: Cerebelláris Ataxia, Neuropathia, Vestibularis Areflexia Szindróma (CANVAS) és Spinocerebellaris Ataxia 6 (SCA 6) kórképek fennállása esetén (Kim és mtsai 2018). A kisagyi flocculus compressióját okozó nagyméretű kisagy-hídszögleti tumornál a fej-impulzusteszt szintén mindkét oldalon pozitív lehet. A betegnek lehet spontán és tekintésirányú nystagmusa is ebben az esetben (Choi és mtsai 2016).

1.3 Az orvostörténeti kutatás előzményei

A szédülésnek és a magyar nyelvnek különleges lélektani kapcsolata van, ezt számos szólásunk, kifejezésünk is jelzi: „megszédítenek minket a szép szavak", „megfordul velünk a világ", „szédítően jóképűnek" tartunk valakit. A szédülés szó szinonimájára is használt kóválygás, mámor, émelygés, kábulat, bódultság kifejezéseink is gazdagítják és színesítik nyelvünket. Természetesen tudományos szempontból nem állíthatjuk, hogy ennek a lélektani kapcsolatnak bármi köze lenne ahhoz a tényhez, hogy az otoneurológia fejlődését meghatározták a magyar vagy részben magyar származású tudósok nagy jelentőségű felfedezései, mindenesetre érdekes konstelláció. Az otoneurológia az utóbbi évtizedekben - hasonlóan a medicina egyéb területeihez - forradalmi változáson megy keresztül. Ennek a változásnak az alapjait a XIX. század elején teremtették meg, de a szédüléssel kapcsolatos megfigyelések már évezredek óta fellelhetők történelmi és irodalmi forrásokban.

1.3.1 Szédüléssel kapcsolatos forrásmunkák i.e. 700 - i.u. 1600 között

A dizziness (giddy) angol szó eredete az óangol gidy kifejezésből származik, melynek jelentése: possessed by God, őrült, hatalmába kerítette, megszállta az Isten. A vertigo latin eredetű szó a latin vertere igéből származtatható, melynek a jelentése: fordulni. Ha ókori történeti források után kutatunk, akkor a vertigo szó helyett általában a „caligo" keresőszóra találunk több adatot. Ennek jelentése a szemek eltakarása, szemfedő. A caligo-t metaforaszerűen a mámoros állapot leírására alkalmazták, vagy ha jelezni kívánták a túlterheltséget, esetleg azt, hogy valaki elveszítette a realitásérzékét. Tacitus például ezzel a caligo szóval jellemezte Vespasianus reakcióját, mikor felajánlották számára a császári hatalmat Nero öngyilkossága után (Huppert és mtsai, 2017). Tengeri betegség, magasságtól való félelem (tériszony) és az alkohol hatása volt az a három ki-

fejezés, amelyek a szédüléssel kapcsolatban a leggyakrabban felbukkantak az ókori görög, római és kínai szövegekben. A görög és római szövegtöredékekből kitűnik, hogy tengeri utazás kapcsán észlelt émelygés, hányás, anorexia, sápadtság, apátia, fejfájás miatt a haragos tenger hullámzását okolták. Megfigyelték, hogy a gyakorlott tengerészek rezisztensek a tünetekre (a habituáció hatása) (Huppert és mtsai, 2017). A kínaiak megállapították, hogy a gyerekek érzékenyebbek ezekre a tünetekre (Brandt és mtsai, 2016). Érdekes módon több leírásban tesznek említést arról, hogy a tengeribetegség hogyan befolyásolta a csaták kimenetelét, például 1588-ban a Spanyol Armada pusztulását vagy Napóleon egyiptomi háborúját, ahol a sivatag hajói, a tevék hátán lettek tengeribetegek a katonák (Huppert és mtsai, 2017).

A különböző kultúrák természetesen különböző terápiás lehetőségeket javasoltak a tünetek enyhítésére. Az ókori görögök és rómaiak különböző főzeteket, mixtúrákat ajánlottak, például bor és üröm keverékét vagy fehér tüsszentő füvet, melyet az őrültség gyógyítására is használtak (Huppert és mtsai, 2016). Keleten jóval szokatlanabb orvosságokat ajánlottak, például fiatal fiú vizeletét, vagy bambuszrügyről gyűjtött vízcseppeket, vagy fehér homok szirup lenyelését (Brandt és mtsai, 2016). A keleti és a nyugati világban alkalmazott kezelések egyúttal jelzik azt is, hogy az egyes kultúrák hogyan vélekedtek az etiológiáról: a nyugati kultúra Arisztotelész és Empedoklész tanai alapján a négy testnedv közötti egyensúly felbomlásának tulajdonította a panaszokat, a kínai a csí gyengülésének (Brandt és mtsai, 2014). Utalásokat a térizonyra is gyakran találhatunk a görög-római iratokban éppúgy, mint a kínai leírásokban. A szemek elhomályosulása, térdremegés, sápadtság, félelemérzet hídon áthaladva vagy magas szikláról lenézve szerepelnek a leírásokban. A rómaiak tisztában voltak az okokkal és egyértelműen a magasságnak tulajdonították a tüneteket, a kínaiak úgy vélték, hogy a nagy magasságokban észlelhető alacsony hőmérséklet lehűti a csi-t és ez okozza a panaszokat. Nem véletlenül a görög-római irodalom bőséges forrása az alkoholmámorral kapcsolatos szédüléses tünetek leírásának: i.e. 730 körül Homérosz az Iliászban Hektor szavaival írja le az alkohol hatását: „Tisztelt édesanyám, sose kínálj mézszínű borral, el ne erőtleníts, az erőt, a csatát ne feledjem”. (*Homérosz*: Ilias (Iliász) Budapest, Lampert, 1902. p. 124).

Kínai feljegyzések leírnak egy állapotot, amelyben a fül cseng és epizódszerű szédüléses állapot jelentkezik a szemek és az agy változásaival. Elképzelhető, hogy egy Ménière-es beteget észleltek a leírók (Huppert és Brandt, 2014). Időszámításunk előtt a

2. században, Aretaeus beszámol egy betegről, akinek féloldali fejfájása, szédülése, furcsa szemmozgása és hányingere volt. A leírás illik egy vestibularis migrénben szenvedő páciens tüneteire (Hude,1958). Shakespeare Rómeó és Júlia című művében is találunk szédüléssel kapcsolatos utalást Benvolio monológjában: „...láng legjobban ég el a láng tüzében, egy baj más bajnak kínján elcsitúlhat. Ha jobbról szédülsz, keringj balra szépen…" (Shakespeare Romeo and Juliet (Rómeó és Júlia) Budapest, Lampert, 1901. p. 278). Valószínű, hogy egy pozicionális szédülésben szenvedő beteg tüneteinek a leírását olvassuk.

1.3.2 Vestibularis kutatások a XIX. században 1824 és 1874 között

Annak ellenére, hogy Erasmus Darwin - Charles Darwin nagyapja - Zoonomia című munkájában 1794-ben többfajta szédüléses kórképet leírt, ekkor a vestibularis rendszer alapvető fiziológai működéséről még szinte semmit sem tudtak. E. Darwin többek között tökéletes leírását adta a túlzott alkoholfogyasztás után kialakuló pozícionális nystagmusnak:

„a szédülés azután is folytatódik, hogy a részeg emberek becsukják a szemeiket és hanyatt fekszenek, épp úgy mikor nyitott szemmel felállnak" (Darwin 1794).

A XIX. századig az egyensúlyérző szerv működéséről és a szédülés valódi okairól az orvostudomány hiányos ismeretekkel rendelkezett. 1825-ben közölte egy párizsi anatómus Marie-Jean Flourens az első publikációt a labyrinthus működésével kapcsolatban. Galambok belső fülében átvágta a horizontális ívjáratot, a galamb a sérült oldal irányába körbe-körbe járkált. Amennyiben a vertikális ívjáratot destruálta az állat folyamatosan bukfencezett. Észlelte a szemgolyók rángó, oszcilláló mozgását is. Feltételezte, hogy kapcsolat lehet a szemmozgások és a VIII. agyideg működése között, de a tüneteket szédüléssel nem hozta összefüggésbe (Flourens 1824).

Adam Politzer az Otológia története című munkájában utalt rá, hogy Flourens kísérleteinek az egyik legnagyobb eredménye az volt, hogy bebizonyította, hogy a félkörös ívjáratok nem a hallás szolgálatában álló szervek. (Flourens kísérletéig ez volt az általános vélekedés) (Politzer 1907).

Flourens kutatásaitól függetlenül, Purkinje is megfigyelte a szemgolyó periodikusan ismétlődő lassú elfordulását, melyet gyors visszacsapódás követett az ellenkező irányban. Purkinje idejében Prágában az agresszív elmebetegeket úgy csillapították le, hogy

ketrecben forgatták őket. A forgatás befejezésekor észlelte a furcsa szemmozgások jelentkezését. Saját magán is elvégezte a forgatást és ugyancsak csillapodó szemtekerezgést észlelt. Ő írta le először az optokinetikus nystagmust is: megfigyelte, hogy lóversenyen a vágtázó lovak mozgását követő közönség szemei periodikus mozgást mutatnak (Purkinje 1823).

Érdekes a nystagmus elnevezés eredete: az ókori görögök megfigyelték, hogy az elalvás és ébrenlét határán az ülő ember a fejét lassan a mellkasára ejti, majd hirtelen, gyorsan felemeli (Tainmont 2009).

Ezek a megfigyelések hosszú ideig feledésbe merültek, majd 1860-ban Brown-Sequard írta le, hogy a hallóideg átmetszése után is bekövetkeznek olyan tünetek, mint az ívjáratok roncsolásakor (Brown-Séquard 1860). 1861-ben Ménière egy szédülés után meghalt fiatal betegnél boncolás során kimutatott ívjárati exudatum jelenlétét írta le, így ismét felvetődött a szédüléses tünetek és a labyrinthus közötti összefüggés (Ménière 1861). Érdekes módon 1870-ig nem vetődött fel a gondolat, hogy a labyrinthus a normál egyensúly szabályozásának egyik fő szerve. 1871-ben Hitzig felfedezte, hogy a fej galvánárammal történő ingerlése során szédülés és nystagmus jelentkezik, de nem ismerte fel, hogy ezek a tünetek kapcsolatban lehetnek a belső fül működésével (Hitzig 1871).

Azután az események hirtelen felgyorsultak: 1873-ban három kutató egymástól független munkája révén bebizonyosodott, hogy a félkörös ívjáratok felelősek a forgatás és a féloldali félkörös ívjárat destrukció után észlelhető jellegzetes szemmozgásokért. Breuer, egy bécsi háziorvos, aki kísérleteit az éjszakai órában a család konyhaasztalán végezte, reprodukálni tudta Flourens kísérleti eredményeit galambokban az ívjáratok átvágása nélkül, csak az állatok forgatásával (Breuer 1873).

Észlelte, hogy a keletkezett nystagmus átmeneti és először hozta összefüggésbe az ívjáratokat a forgó jellegű szédülés érzésével. Kétoldali labyrinthus kiirtás után posztrotatoros nystagmust nem észlelt. Ő volt az, aki először leírta, hogy a nystagmus a félkörös ívjáratok endolympha áramlásának a következménye (Breuer 1874).

Leírta, hogy a félkörös ívjáratok ampulláit ellátó afferens ideg képes érzékelni az ellentétes irányú endolympha mozgásokat. Feltételezte, hogy az endolympha áramlása ingerli az ampullában elhelyezkedő szőrsejteket. Madarak boncolása során felfedezte, hogy idegvégződések a félkörös ívjáratok ampullájába hatolnak és a sejtekből szőrszerű képződmények ágaznak az endolympha-ba (Breuer 1903). Feltételezte, hogy ezek a szőrsej-

tek érzékelik az endolympha áramlási irányát és az áramlás erősségét és a szignált az ampullából elvezetődő idegek továbbítják az agy felé. Ez az úgynevezett „nyíróerő-teória” máig standard koncepció a vestibularis élettanban (Wiest és Baloh 2002).

Ernst Mach, aki Prágában a fizika tanszék profeszora volt (róla kapta az elnevezést a hangsebesség egysége) teljesen más megközelítésből, de hasonló megállapításra jutott. Teóriája szerint a belsőfül a felelős a lineáris és az anguláris gyorsulások érzékeléséért. Azonban ő az anguláris gyorsulás közben fellépő, a receptorokra ható nyomóerő hatásának tartotta az ingerületképződést (hasonlóan ahhoz, ahogyan a bőr nyomás érzékelő receptorai érzékelik az ingert). Véleménye az volt, hogy a hártyás ívjáratok csatornái túl vékonyak ahhoz, hogy a folyadék áramolni tudjon (Mach 1873).

A Skóciában kutató Crum Brown úgy vélte, hogy az ívjáratokban az endolympha kering, de az ívjáratpárok ampulláiban elhelyezkedő receptorok mindegyike csak egy adott irányú endolympha áramlást érzékel. Például a jobb oldali a jobbra forgáskor jelentkező folyadékáramlást, a baloldali a balra forgáskor jelentkező folyadékáramlást detektálja (Crum Brown 1874). Mint korábban láttuk, ezt az elméletet Breuer kísérleteivel cáfolta.

Más kutatók azt vizsgálták, hogy mi lehet az oka annak, hogy a szemek együtt – asszociáltan- mozognak. Aubert feltétlezése szerint e bilaterális szemmozgások bizonyos idegelemek bonctani csoportosulásán alapulnak. Gudden a látóideg kereszteződésének a bonctani és szövettani jellemzőit írta le. Huguenin és Forel a szemmozgató idegek magvainak egymás közötti összefüggéséről értekezett bonctani vizsgálataik alapján. Hering élettani és kórélettani tapasztalatokat gyűjtött annak bizonyítására, hogy az akaratlagos szemmozgások bizonyos kényszerűséggel történnek. Adamük az ikertesten, Vulpain, Duret, Huguenin a negyedik agygyomor fenekén, Ferrier az agyacson, Hitzig és Balogh az agyféltekén végzett elektromos ingerlést (Rejtő 1937).

Kísérleteikből kitűnik, hogy az idegrendszer bizonyos részeinek az izgatására egyidejű bilaterális szemmozgások keletkeznek. Mindezek az észlelések arra mutattak, hogy az agynak, középagynak és a nyúltagynak a bilaterális szemmozgásokkal kapcsolatban kell lenniük.

Tehát az 1870-es évek középére tisztázódott, hogy a belsőfül összefügg a szemgolyó rezgéseivel és anatómiai és élettani bizonyítékok gyűltek össze arra vonatkozólag, hogy mely agyi területek felelősek az asszociált szemmozgások keletkezéséért.

2. Célkitűzések

Kutatásom során három fő célkitűzést jelöltem meg: a VOR non-lineáris és lineáris pályáival kapcsolatos alapkutatást, a sürgősségi szédüléssel kapcsolatos klinikai kutatást, és figyelembe véve, hogy adatgyűjtésem során számos, otoneurológiai kutatással foglalkozó, világhírű magyar kutató munkásságával találkoztam, orvostörténeti kutatást terveztem.

2.1 Az alapkutatás célkitűzései

Alapkutatásaimhoz három magyar származású kutató alapvető felfedezései adták az ötletet: a Hőgyes által felfedezett VOR fázisos és reguláris afferens pályáinak a működését vizsgálom a Bárány által kidolgozott kalorizáció és Halmágyi kísérletei során felfedezett fej-impulzusteszt kombinációjával.

A klinikai vizsgálatok során gyakran megfigyelhető, hogy a kalorikus reakció és a fej-impulzusteszt eredménye egymástól jelentősen eltér. Jól ismert, hogy Ménière-betegségben a kalorizáció eredménye már patológiás, amikor a fej-impulzusteszt még ép vestibularis működést mutat, vagy fordítva, egy vestibularis neuritist követően a kalorikus reakció jól rehabilitálódó alacsony frekvenciájú választ mér, a patológiás fej-impulzusteszt azonban egyértelműen jelzi, hogy a magas frekvenciákon a vestibularis működés nem tért vissza. Ezért a két teszt kombinációjával kívántunk új adatokhoz jutni a fenti jelenségek okait illetően.

Feltett kérdéseim az alábbiak voltak:

1. Ingerelhetők-e a félkörös ívjáratok végkészülékei egyidejűleg magas és alacsony frekvenciájú ingerléssel és befolyásolható-e egy alacsony frekvenciájú (kalorizáció) ingerléssel egy magas frekvenciájú inger (fej– impulzus)?
2. Megszűnteti-e egy akut vestibularis aszimmetria a szemek konvergenciája által mediált gain növekedést?

2.2 A klinikai kutatások célkitűzései

Klinikai kutatásaim során egy új, betegágy melletti, a szemmozgások analízisén és az akut halláscsökkenés detektálásán alapuló diagnosztikai módszer alkalmazhatóságának a vizsgálatát terveztem, a sürgősségi osztályon izolált szédüléssel jelentkező centrális és perifériás eredetű AVS-k differenciáldiagnosztikája céljából.

Feltett kérdéseim az alábbiak voltak:

1. Az eszköz nélküli és az eszközös H.I.N.T.S.plusz vizsgálati módszerrel AVS-nak diagnosztizált betegek között milyen gyakorisággal fordul elő centrális és perifériás eredetű kórkép a győri SBO-on?
2. Javítja-e a szemmozgások műszeres detektálása a sürgősségi AVS diagnosztika hatékonyságát a SBO-on?
3. A VB stroke kizárása céljából végzett sürgősségi natív koponya CT vizsgálatok hány százaléka volt pozitív eredményű, azaz segítséget nyújt-e az akutan elvégzett natív koponya CT vizsgálat a szédülés diagnosztikájában a SBO-on?
4. A VB stroke-ok hány százaléka jelentkezik izolált szédüléssel, neurológiai kísérő tünetek nélkül a SBO-on?
5. A betegeink hány százalékában volt álpozitív az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálat a SBO-on?
6. Az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálat az AVS-ák hány százalékában diagnosztizált a SBO-on akut féloldali kombinált cochleovestibularis léziót, és segít-e ebben az esetben az AVS etiológiájának az eldöntésében?

2.3 Az orvostörténeti kutatás célkitűzései

Orvostörténeti kutatásaim során Hőgyesnek a VOR-el, Báránynak a kalorizációval és Halmágyinak a fej-impulzustesztt kapcsolatos kísérleti módszereit és következtetéseit kutatom.

2.4 A kutatás hipotézisei

1. Egészséges egyénekben az ívjáratok végkészülékei egy időben ingerelhetőek magas és alacsony frekvenciájú ingerekkel és alacsony frekvenciájú ingerléssel csökkenthető a rVOR gain értéke.
2. Egészséges egyénekben az alacsony frekvenciájú ingerléssel létrehozott akut vestibularis aszimmetria nem szünteti meg a konvergáló szemállásban, alaphelyzetben, vestibularis ingerlés nélkül kimutatható rVOR gain növekedést.
3. Az eszköz nélküli és eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal igazolt AVS-ák többsége perifériás eredetű a győri SBO-on.
4. A szemmozgások műszeres detektálása javítja a sürgősségi AVS diagnosztika hatékonyságát a SBO-on.
5. A sürgősségi vizsgálatok során elvégzett natív koponya CT vizsgálatok többsége negatív eredményű és nem alkalmas a VB stroke kizárására. A vizsgálat nem nyújt segítséget az akut szédülés diagnosztikájában a SBO-on.
6. A VB stroke-ok többsége izolált szédüléssel, neurológiai kísérőtünetek nélkül jelentkezik a SBO-on.
7. Az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálat lehet álpozitív eredményű a SBO-on.
8. Az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálat segítséget jelent az AVS-al jelentkező féloldali kombinált cochleovestibularis léziók etiológiájának a felderítésében.
9. Az otoneurológiai fejlődésének a mérföldkövei voltak Hőgyes, Bárány és Halmágyi felfedezései, mivel a diagnosztika szempontjából alapvető jelentőségű VOR alacsony és magas frekvenciájú működéscsökkenésének a detektálását tették lehetővé.

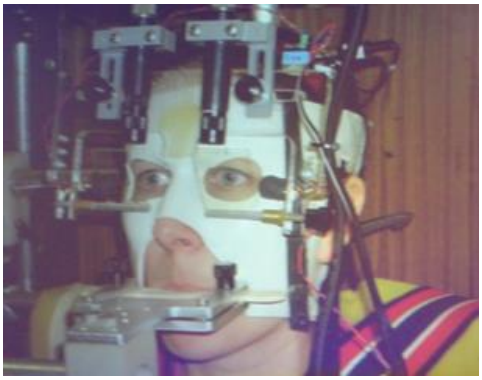
3. Módszerek

3.1 Anyag és módszer (első kísérlet)

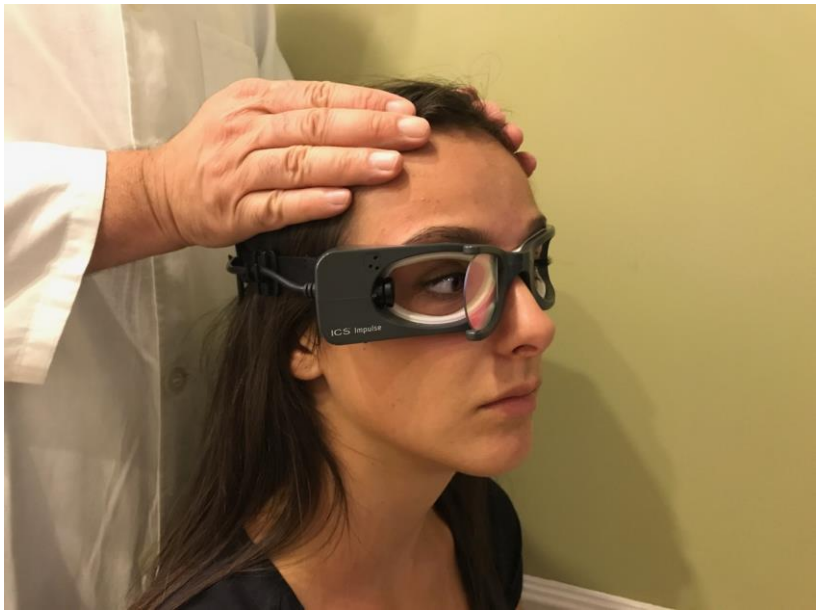
Hét egészséges alany (3 nő, 4 férfi, átlag életkor 37 év, 19 és 51 év között) vett részt a kutatásban. Anamnézisükben a vestibularis rendszert érintő rendellenesség nem szerepelt. A kutatást a Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Regionális Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte. Etikai engedély száma: 76-1-18/2015. A résztvevő alanyokkal a kísérlet részletei megbeszélésre kerültek és ők ezt beleegyező nyilatkozat aláírásával dokumentálták. Minden résztvevőnél ép dobhártyákat igazoltunk és az alanyok rotációs VOR (rVOR) gain értékei normál tartományban voltak.

3.1.1 Stimulációs és mérési metodika

A video-fej-impulzusteszt vizsgálatot (3. ábra) videookulográf (ICS Impulse, GN Otometrics, Taastrup, Denmark) segítségével végeztük el a laterális ívjárat síkjában (MacDougall és mtsai 2009, Weber és mtsai 2009).

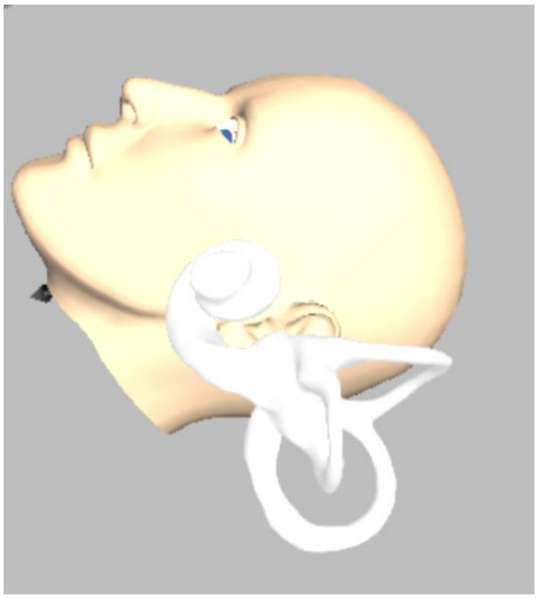


3. ábra A fej-impulzusteszt kvantitatív mérésére alkalmas első műszert 1992-ben konstruálták (A szerző által a 2015-ös madridi Vestibular Masterclass továbbképzésen készített fotó, I.S. Curthoys engedélyével)



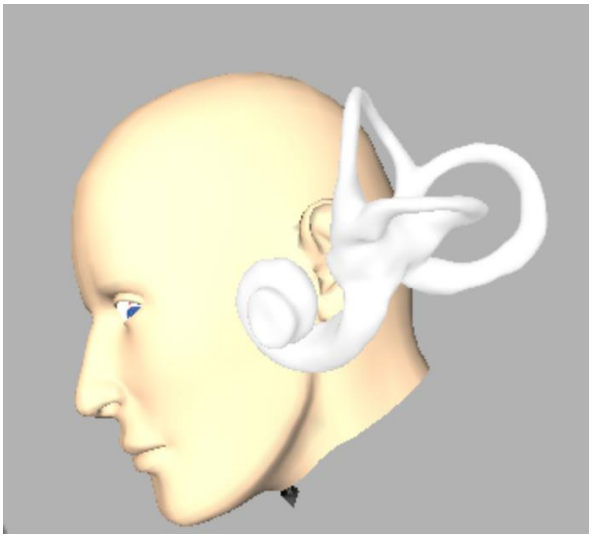
4. ábra Video-fej-impulzusteszt (vHIT) vizsgálat manapság (a szerző saját fotója)

A fej-impulzusok közben a jobb szem pozícióját a kamera 250/s frekvenciával rögzíti (4. ábra). A kalorikus ingerlést a laterális ívjárat vertikális pozíciójában végezzük el, úgy, hogy a hanyatt fekvő helyzetből a fejet 30 fokban megemeljük, így a Reid sík (az orbita alsó peremét a külső hallójárat síkjával összekötő egyenes) 60 fokban megemelkedik (5. ábra). Az alanyokat egy jól megvilágított szobába helyezzük, hogy a pupilla minél kisebb legyen, a célt a fej hátrahajtott pozíciójában a szemektől 120 cm-re helyeztük el. Minden alanynál a bal fül kalorikus ingerlését végeztük 1 percen keresztül 24, 27, 30 és 44 °C-os vízzel. Az alanyok a különböző hőmérsékletű vízzel történő kalorikus ingerlések között 10 percet pihentek. Az 1 perces kalorikus irrigációt követően, de még a zajló kalorikus nystagmusok ideje alatt 5-5 nagy gyorsulású fej-impulzust alkalmaztunk 30 másodpercig random jobbra és balra (fejsebesség >160/s, fejgyorsulás >3000 fok/s^2). Ezt a protokolt 150 másodpercig ismételtük öt alkalommal öt blokkban. Az impulzusok VOR gain értékeit blokkonként átlagoltuk, így alanyonként minden 30 másodpercben 1 adatot nyertünk. Abból a célból, hogy minimalizáljuk a repetitív kalorizációs ingerlés habituációt okozó hatását a különböző hőmérsékletű ingerléseket különböző sorrendben végeztük el (Lidwall 1961).



5. ábra A fej pozíciója a laterális ívjáratok vertikális helyzetében
(iphone applikációból –aVOR - kimentett ábra)

Ezt követően a teljes kísérleti protokollt megismételtük a laterális félkörös ívjáratok horizontális pozíciójában (a fejet ülő helyzetből 30 fokkal előre hajtjuk, így a Reid sík is 30 fokban lefelé mozdul). Mivel ebben a fej pozícióban a laterális ívjáratban termikus ingerlésre nem indul be endolympha áramlás, amennyiben a rVOR változást mutat, az csak a vestibularis ideg direkt hűtése vagy melegítése révén valósulhat meg (6.ábra).



6. ábra A fej pozíciója a laterális ívjáratok horizontális helyzetében
(iphone applikációból –aVOR - kimentett ábra)

3.1.2 A kalorikus nystagmus analízise

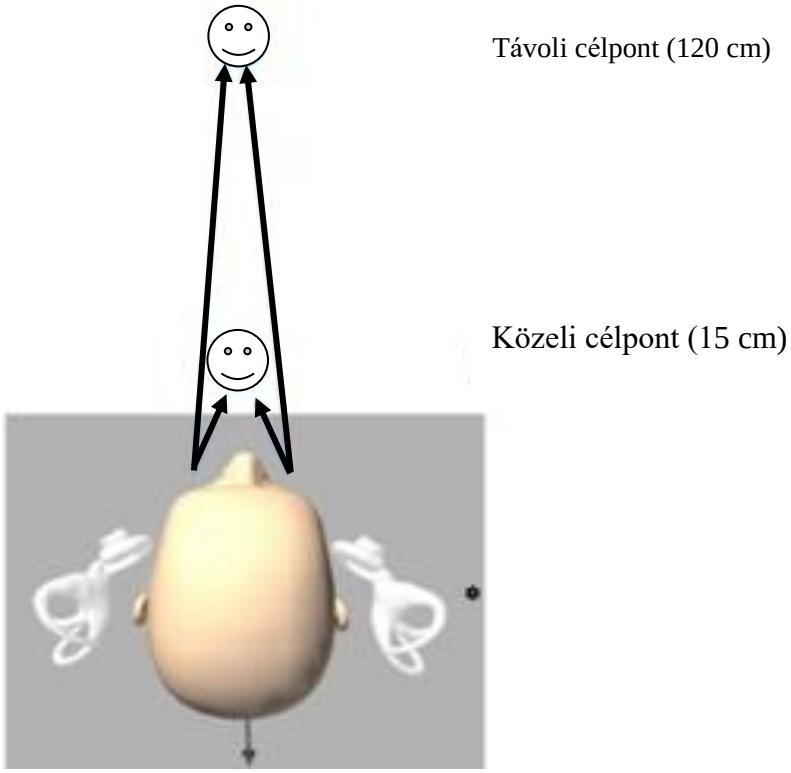
A fej-impulzusok közbeni nystagmusok intenzitásának a vizsgálatát off-line végeztük. Az ICS software 750 ms hosszú időtartamban rögzíti a fej-impulzust és 100 ms-al az impulzus előtt kezdi meg a rögzítést. A nystagmus intenzitását általában a nystagmus maximális lassú fázis sebességével jellemezzük. A software, amivel a rögzítést végeztük, nem volt alkalmas arra, hogy az adatbázisból ezeket az értékeket kinyerjük. Mivel a nystagmus frekvenciája és lassú fázis sebessége között szoros összefüggés van, ezért úgy határoztunk, hogy a kalorizáció hatását a nystagmus ütések frekvenciájával jellemezzük (Hinchcliffe 1968, Mulch és mtsai 1978). A nystagmus ütések pontosan kigyűjthetők voltak és amennyiben 1 ütésnél több nystagmus jelentkezett egy impulzus kapcsán, a frekvencia kiszámolható volt (ütés/s). Ez könnyen kivitelezhető volt, amikor a nystagmus a refixációs szakkáddal szemben irányult. Amennyiben a nystagmus iránya a refixációs szakkád irányába esett, akkor csak azokat a nystagmus ütéseket vettük figyelembe, amelyek közvetlenül az impulzus előtt vagy 200 ms-al az impulzus lezajlása után jelentkeztek (ilyenkor refixációs szakkád már nem jelentkezik). Abban az esetben, ha a refixációs szakkádok és a nystagmus ütések iránya ellentétes irányú volt, ilyen megszorításra nem volt szükség. Mivel a tesztet nem sötétben végeztük, a cél fixálása valószínűleg csökkentette a nystagmus lassú fázis sebességét és a frekvenciáját.

3.1.3 Fej-impulzus gain mérés

A fej és szemsebesség adatait Matlab fájlba exportáltuk (The MathWorks, Natick, MA) és a rVOR gain (maximális szemsebesség per maximális fejsebesség) és latencia (a maximális fejsebesség és a maximális szemsebesség közötti időkülönbség) mérését off-line üzemmódban végeztük. A fej-impulzusok közbeni kalorikus nystagmus ütések komplikálták a gain kalkulációt. Ezért a sebesség gain-t csak a válasz görbe felszálló szakasza alapján kalkuláltuk (a refixációs szakkádok jelentkezése előtti időtartamban) 52 ms időtartamnál. A statisztikai analízist Graphpad Prism Software segítségével végeztük el.
A kalorikus ingerés után a különböző időszakban mért átlag gain értékeket nonparametrikus, egy irányú variancia-analízissel, Friedmann teszttel és Dunn poszt teszt használatával hasonlítottuk össze.

3.2 Anyag és módszer (második kísérlet)

Kilenc egészséges személyt vontunk be a vizsgálatba (4 nő, 5 férfi, átlagéletkor 32 év, min.:18, max.:51). Anamnézisükben a vestibularis rendszert érintő rendellenesség nem szerepelt. A kutatást a Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Regionális Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte. Etikai engedély száma: 76-1-18/2015. A résztvevő alanyokkal a kísérlet részletei megbeszélésre kerültek és ők ezt beleegyező nyilatkozat aláírásával dokumentálták. A mérések előtt a dobhártyák vizsgálata megtörtént.

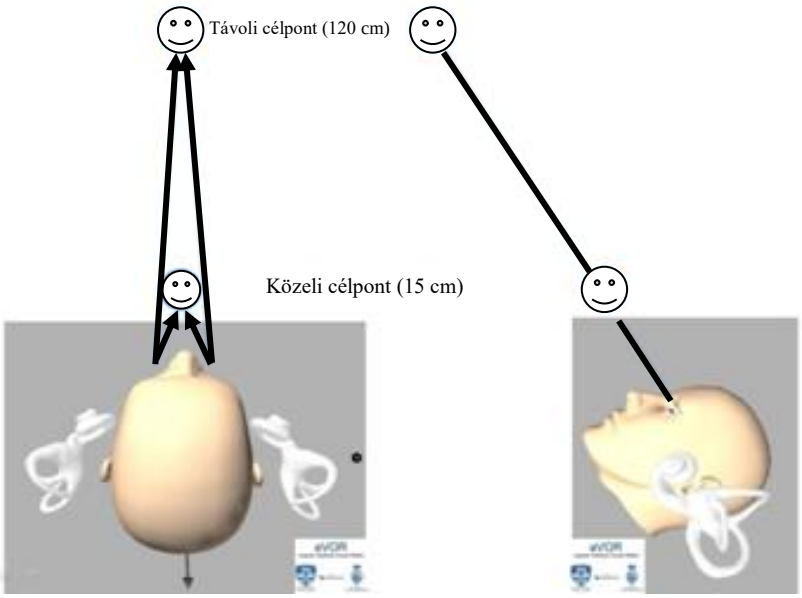


7. ábra. Egy távoli pontot fixálva a fej-impulzusteszt közben a VOR gain értéke 1,00, közelre tekintéskor azonban a gain érték megnő (iphone applikációból –aVOR - kimentett ábra)

3.2.1 Video- fej-impulzusteszt

A video- fej-impulzusteszt vizsgálatot videookulográf (ICS Impulse, GN Otometrics, Taastrup, Denmark) segítségével végeztük el a laterális ívjárat síkjában (MacDougall és mtsai 2009, Weber és mtsai 2009). A fej-impulzusok közben a jobb szem pozícióját a kamera 250/s frekvenciával rögzítette. Binokuláris szempozíció mérés nem történt, de a kísérletek előtt a lehetséges kettőslátásra rákérdeztünk, hogy kontrollálni tudjuk a konvergencia szögét. Mivel az alanyok nem panaszkodtak kettőslátásra, azt feltételeztük, hogy mindkét szemük tökéletesen konvergál. A study másik limitációja az volt, hogy a fej-impulzusok során a forgástengely a szemek mögött helyezkedett el és ilyenkor a kompenzatórikus szemmozgás szöge nagyobb az abdukáló, mint az addukáló szem esetén. Lasker azonban a szem csúcssebesség és a fej csúcssebesség hányadosát mérve mindkét szemen hasonló gain értékeket észlelt (Lasker és mtsai 2002).

A baseline fej-impulzusteszt vizsgálatot és a kalorikus ingerlést a laterális ívjárat vertikális pozíciójában végeztük el úgy, hogy a hanyatt fekvő helyzetből a fejet 30 fokban megemeltük, így a Reid sík 60 fokban megemelkedett (8. ábra). Az alanyokat egy jól megvilágított szobába helyeztük, hogy a pupilla minél kisebb legyen, a célokat a fej hátrahajtott pozíciójában a szemektől 120 cm illetve 15 cm távolságra helyeztük el (7. ábra). A jobb fület 24 °C-os vízzel kalorikusan ingereltük 40 másodpercig. Azért ingereltünk csak 40 másodpercig és 24 fokos vízzel, mert tapasztalataink szerint a hidegebb vízzel történő és 1 percig tartó ingerlés az első kísérletünknél kifejezett vegetatív tüneteket okozott. A kívánt gain csökkenést a 24 fokos vízzel történő kalorizációval is ki tudtuk váltani. A baseline mérés és a kalorizációt követő 30 másodperc alatt 3-4 váratlan, nagysebességű (csúcs –fejsebesség 120 fok/s felett) fej-impulzust alkalmaztunk jobbra és balra. Három-négy fej-impulzust követően a tekintési távolságot változtattuk. A baseline mérés és a kalorizációs ingerlést követő mérés protokollja a következő volt: 3-4 váratlan, nagysebességű, fej-impulzus jobbra , majd balra, miközben az alany 15 cm távolságra tekintett, majd 3-4 fej-impulzus jobbra és balra, miközben az alany 120 cm távolságra tekintett. Ezt a protokollt ismételtük, amíg a kalorikus ingerlés hatása fennállt. A protokoll minden alanynál, minden oldalon, minden távolságban, 6-8 értékelhető VOR gain értéket produkált a baseline és a kalorikus ingerlést követően egyaránt.



8. ábra A fej és a cél pozíciója a kísérlet közben.

A laterális ívjáratok vertikális pozíciója a feltétele annak, hogy hideg vizes kalorikus ingerléssel féloldali perifériás léziót modellezzünk.
(iphone applikációból –aVOR - kimentett ábra)

3.3 Az adatok analízise:

A fej és szemsebesség adatait Matlab fájlba exportáltuk (The MathWorks, Natick, MA) és a rVOR gain (maximális szemsebesség per maximális fejsebesség) és latencia (a maximális fejsebesség és a maximális szemsebesség közötti időkülönbség) mérését off-line üzemmódban végeztük. A maximális fejsebesség érték és idő meghatározását úgy végeztük, hogy a görbe maximális értékét kerestük 0 és 50 ms közötti időintervallumban, a fejsebesség maximum értékét követően. Azokat az impulzusokat nem vettük figyelembe, amelyek a nystagmus gyors fázisa által érintettek voltak és az első 6 impulzust (3 jobbra, 3 balra) használtuk fel az értékeléshez. A statisztikát Graphpad Prism Software segítségével végeztük el. Az adat csoportokat (9 alany, 54 fej-impulzus minden oszlopban) non-paraméteres ANOVA, (nem történt Gauss disztribúció), Friedmann teszt és Dunn poszt-teszt használatával hasonlítottuk össze.

3.4 A klinikai kutatás módszerei

3.4.1 Betegek és módszerek:

A kutatást a Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Regionális Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte. Etikai engedély száma: 76-1-23/2016.

A vizsgálatba olyan betegeket vontunk be, akik a győri Petz Aladár Megyei Oktató Kórház SBO-án 2016. március 1. és 2017. március 1. között AVS miatt részesültek ellátásban. AVS-t állapítottunk meg, ha a betegnek 24 órán túl, de kevesebb, mint 7 napja fennálló szédülése volt hányinger és/vagy hányás, járásbizonytalanság kíséretében, panaszait testhelyzet-változtatás fokozta, és nystagmusa volt. Izolált AVS-t véleményeztünk, ha AVS állt fenn és a betegnek a nystagmuson kívül egyéb nyilvánvaló neurológiai gócjele nem volt. Kizáró tényező volt, ha a betegnek korábbról ismert vestibularis vagy oculomotoros rendellenessége volt, alkohol- vagy drogintoxikáció alatt állt. A beválasztott betegek részletes tájékoztatást követően beleegyező nyilatkozat írtak alá.

A betegbiztonság fokozása céljából a szédülő betegek vizsgálata során a Newman-Toker és munkatársai által kidolgozott és magyar szerzők által módosított 5 lépcsőből álló diagnosztikus algoritmust alkalmaztunk (TiTrATE illetve 5T) (Newman-Toker és mtsai 2013, Tamás és Mike 2017).

Minden betegnél neurológus szakorvos (M.A.) rögzítette a neurológiai, fül-orr-gégész szakorvos (T.T.L.) a fül-orr-gégészeti fizikális státuszt. Minden betegnél a fizikális vizsgálat részeként elvégeztük a fizikális H.I.N.T.S. plusz tesztet.

A fej-impulzusteszt végzése során a beteg egyenesen előre tekintve a vizsgáló orrára rögzítette a tekintetét, mialatt a vizsgáló a fejet hirtelen a horizontális ívjárat síkjában kb. 10 fokkal random jobbra és balra mozdította. A vizsgálat során dokumentáltuk, hogy a beteg képes volt-e rögzíteni a tekintetét a vizsgáló orrán vagy látható volt-e kompenzatorikus szakkád (overt szakkád). Megvizsgáltuk, hogy a betegnek van-e spontán- vagy tekintésirányú nystagmusa. A beteg fixációját Frenzel szemüveg használatával küszöböltük ki. A vertikális korrekciós szemmozgás (skew deviáció) jelenlétét az alternáló takarási teszttel vizsgáltuk, mely során a vizsgáló a beteg szemét 3 másodpercenként felváltva takarta le, mialatt a beteg a vizsgáló orrát fixálta. Az alternáló takarási tesztet 10 alkalommal ismételtük meg, és regisztráltuk az esetleges vertikális irányú

szem elmozdulást. Előzetes otoszkópiát és szükség szerinti cerumen eltávolítást követő-en súgott beszéddel vizsgáltuk a beteg hallásélességét és Weber-tesztet végeztünk C5-ös hangvilla segítségével. Minden betegnél elvégeztük a H.I.N.T.S.plusz teszt objektív, műszeres vizsgálatát is (minden esetben T.T.L. végezte). A fej-impulzusteszt, a nystagmus és a skew deviáció vizsgálatát a fej- és a szemmozgásokat szimultán regisztráló hordozható, ultrakönnyű VOG szemüveggel végeztük (ICS Impulse, GN Otometrics, Taastrup, Denmark).

A video-fej-impulzusteszt során mind a hat félkörös ívjárat VOR-ét vizsgáltuk. A VOG szemüveget az ülő vagy fekvő pozíciójú beteg fején szorosan rögzítettük, hogy a gyors fejmozgások közben megakadályozzuk az eszköz elmozdulását. A fej-impulzusteszt alatt a beteg a szemétől 120 cm-re a falon elhelyezett vizuális célpontot fixált. A horizontális ívjáratok vizsgálata során a beteg mögött álló vizsgáló a beteg fejét 30 fokban előredöntve, minimum húsz alkalommal, horizontális síkú, random irányú (jobbra vagy balra), váratlan, 10-20 fokos amplitúdójú, nagy sebességű (100-300 fok/szekundum) és nagy gyorsulású (3000-4000 fok/szekundum^2) impulzusokat végzett. A VOG szemüveg az adott félkörös ívjárat síkjában végzett gyors fej-impulzusok során detektálta a fej- és szemmozgások sebességét és irányát a fej-impulzus után 40, 60 és 80 milliszekundum múlva, és ezeket átlagolta. A fej és a szemek elfordulási sebességének hányadosa adja a VOR gain-jét, mely a VOR hatásfokát fejezi ki. A VOG szemüveg USB kábelen keresztül számítógéphez csatlakoztatható, melyen futó software (Otosuite Vestibular Software Version 4.0 Build 310) a nem megfelelően kivitelezett fejfordítások eredményeit törli, a megfelelően kivitelezett fej-impulzusok detektált adataiból kiszámítja a VOR átlag gain értékét. A VOG szemüveg detektálja a fej-impulzusteszt során előforduló korrekciós szemmozgásokat is. Covert szakkádnak nevezzük a fejmozgás befejezése előtt jelentkező kompenzátoros refixációt, mely a fizikális fej-impulzusteszt során szabad szemmel nem látható. Az overt szakkád a fejmozgás befejezése után jelentkező refixáció, mely észlelhető a fizikális vizsgálat során is. A beteg fejét 45 fokban jobbra fordítva a bal oldali elülső és a jobb oldali hátsó ívjáratok síkjában (left anterior, right posterior (LARP)), a fejet 45 fokban balra fordítva a jobb oldali elülső és a bal oldali hátsó ívjáratok síkjában (right anterior, left posterior (RALP)), is elvégeztük a fej-impulzustesztet. Regisztráltuk a vertikális ívjáratok rVOR gain értékeit és az overt és covert refixációs szakkádok előfordulását.

A nystagmus vizsgálata során 10 cm-re a beteg szeme elé helyezett fehér papírlappal gátoltuk a vizuális fixációt. Az előre tekintő betegnél a VOG szemüveg segítségével 30 másodpercen keresztül vizsgáltuk a spontán nystagmus előfordulását. Ezután 30 másodperces jobbra, balra, felfelé, és lefelé tekintésnél a tekintésirányú nystagmus előfordulását vizsgáltuk meg. Centrális típusú nystagmusnak a horizontális síkban tekintés irányú, vagy vertikálisan lefelé vagy felfelé csapó, illetve rotatoros nystagmust véleményeztünk, amelynek az amplitúdója és frekvenciája a vizuális fixáció gátlására nem csökkent. Perifériás típusú nystagmust véleményeztünk, ha horizonto-rotatoros, egy irányba csapó, fixációgátlásra frekvencia és amplitúdó növekedést mutató szemtekerezgést észleltünk, azaz a nystagmus kvalitásai megfeleltek az Alexander szabálynak.

A skew deviációt az alternáló takarási teszttel vizsgáltuk. A beteg a szemétől 120 cm-re elhelyezett pontra fixált. Kórosnak tekintettük a skew deviációt, ha a horizontális síkból a szem vertikális irányú kitérése 1 foknál nagyobb volt. Ez az érték 1,75 prizma dioptriánál nagyobb eltérésnek felel meg. A vertikális irányú skew deviáció vizsgálatát kétes esetekben vertikális irányú optikai prizmasorozattal is elvégeztük.

Az akut halláscsökkenés mértékének detektálására minden betegnél tisztahang-küszöb audiometriát végeztünk lég és csontvezetéssel egyaránt (Interacustics A/S DK 5610Assens, version DA931 audiométer).

Akut halláscsökkenést akkor véleményeztünk, ha három napon belül alakult ki olyan egyoldali percepciós nagyothallás, amelynél három szomszédos audiometriás frekvencián 30 dB küszöbemelkedés volt kimutatható.

Centrális kórképet diagnosztizáltunk, ha a fej-impulzusteszt negatív volt és/vagy centrális típusú nystagmust észleltünk, és/vagy skew deviációt detektáltunk, és/vagy akut halláscsökkenés alakult ki. Negatívnak, azaz nem kórosnak tekintettük a klinikai fej-impulzustesztet, amennyiben a horizontális ívjáratok síkjában végezve a nagy sebességű, váratlan fejfordítást a beteg változatlanul a vizsgáló orrára fixált és nem észleltünk refixációs szakkádot. Pozitívnak, azaz patológiásnak tekintettük a klinikai fej-impulzustesztet, amennyiben az előző vizsgálat során a szemek a fejfordítás irányába elfordultak, majd egy refixációs szakkáddal tértek vissza a célpontra. A VOG szemüveggel végzett mérések kapcsán negatívnak tekintettük a fej-impulzusteszt eredményét, amennyiben refixációs szakkádokat nem észleltünk és a VOR gain értéke normál

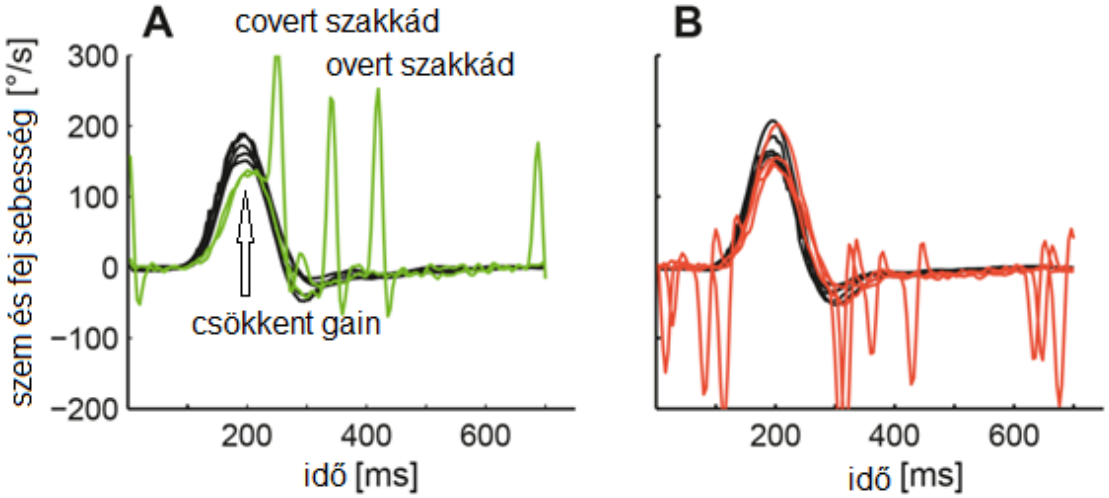
esetben a horizontális ívjáratok esetén > 0.79, a vertikális ívjáratok esetén > 0.69. A VOG szemüveggel kórosnak tekintettük a fej-impulzusteszt eredményét, ha refixációs szakkádokat észleltünk és a VOR gain értéke normál esetben a horizontális ívjáratok esetén < 0.79, a vertikális ívjáratok esetén < 0.69. A PICA ellátási területébe eső stroke-ot véleményeztünk, ha a beteg horizontális síkban végzett fej-impulzustesztje mindkét irányba fiziológiás volt. AICA területi stroke-ot diagnosztizáltunk, amennyiben a betegnek tekintésirányú nystagmusa, és/vagy vertikális skew deviációja, és/vagy akut halláscsökkenése volt, és a halláscsökkenése mellett az azonos oldali horizontális síkban elvégzett fej-impulzusteszt patológiás volt.

Minden betegnél az SBO-on akut natív koponya CT vizsgálat történt, axiális síkban a koponyatető és a koponyaalap közötti területen, spirál üzemmódban, 3 mm szeletvastagsággal. Azoknál a betegeknél, akiknél a műszeres H.I.N.T.S. plusz vizsgálati metodikával centrális léziót diagnosztizáltunk, további képalkotó vizsgálat történt. Tíz esetben 3 Tesla (T) térerejű, 14 esetben 1,5 T térerejű szkennerrel koponya MR és MR angiográfiás vizsgálatot végeztünk. A 1,5 T térerejű MR vizsgálatok Philips Multiva készülékkel axiális T2 TSE, DWI, 3D FLAIR, szagittális T1 SE, T2, az MR angiográfia 3D TOF ANGIO illetve 3D PCA VEN beállítási paraméterekkel történtek kórházunk radiológiai osztályán. A 3 T térerejű MR vizsgálatok Philips 3T Achieva szkennerrel axiális T2 TSE, FLAIR, DWI, T2 FFE, az MR angiográfiás vizsgálatok 3D inflow/a, 3D PCA/v, 3D PCA/a-v, szagittális T1 3D TFE és kontrasztanyagos szagittális 3D TFE beállítási paraméterekkel történtek a szombathelyi Markusovszky Egyetemi Oktató Kórház Radiológiai Osztályán. Két esetben vertebralis Doppler ultrahang vizsgálat igazolta az arteria vertebralis okklúzióját. A vizsgálatokat Philips CX 50 Ultrahang készülékkel, L12-3 linear array transducerrel végeztük. Ha a műszeres H.I.N.T.S. plusz vizsgálati metodikával a beteg panaszai perifériás eredetűnek bizonyultak és akut vagy krónikus középfülgyulladáshoz társuló labyrinthitis állt fenn, közép-, és belsőfül HR CT vizsgálatra került sor 1 mm-es rétegvastagsággal, spirál üzemmódban.Traumás eredetű AVS esetén a koponyabázis fraktúrák kizárására először koponya CT vizsgálat történt, axiális síkban a koponyatető és a koponyaalap közötti területen, spirál üzemmódban, 3 mm szeletvastagsággal. A vestibularis neuritis kórképnek diagnosztizált esetekben további képalkotó diagnosztikára a betegeket nem küldtük, de minden betegnél előzetesen már koponya CT vizsgálat történt az SBO-on elfogadott kivizsgálási protokollnak megfelelően.

4. Eredmények

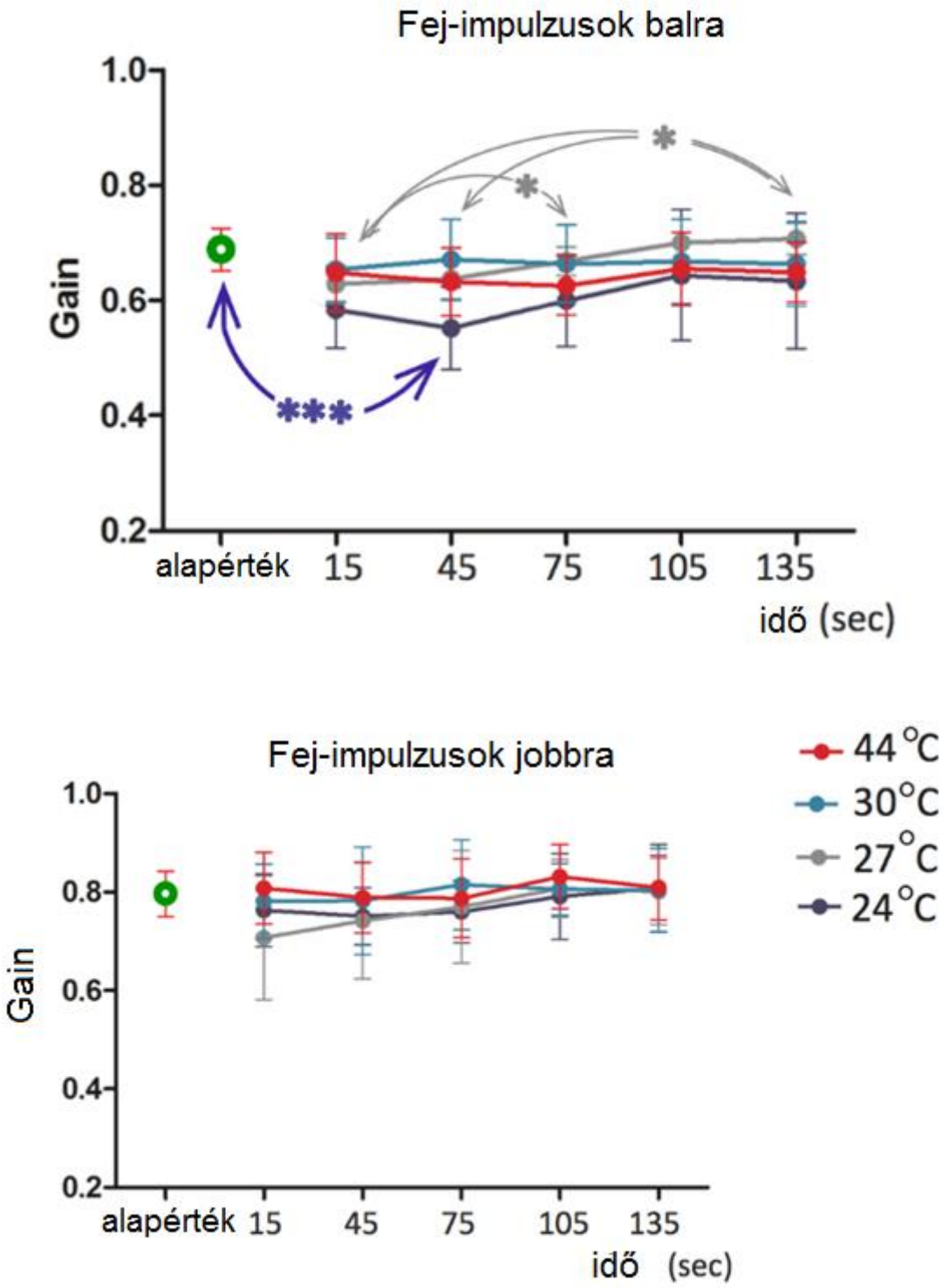
4.1 Az alapkutatás első kísérletének az eredményei

- A hideg vizes ingerlés (24 °C) szignifikánsan *(p≤0,001, a 10. ábrán a jelölése:***)* csökkentette az ipszilaterális fej-impulzusok rVOR gain értékeit. (9, 10. ábra)
- A kontralaterális fej-impulzusok rVOR gain értékét nem befolyásolta szignifikánsan a hideg vizes ingerlés. (9, 10. ábra)
- Egyik oldalra történő fej-impulzusteszt rVOR gain értékeit sem befolyásolta az ipszilateralis meleg vizes (44 °C) kalorikus ingerlés. (10. ábra)
- A laterális félkörös ívjárat horizontális pozíciójában a hideg, illetve meleg vizes ingerlésnek nem volt hatása a rVOR gain-re. (11. ábra)

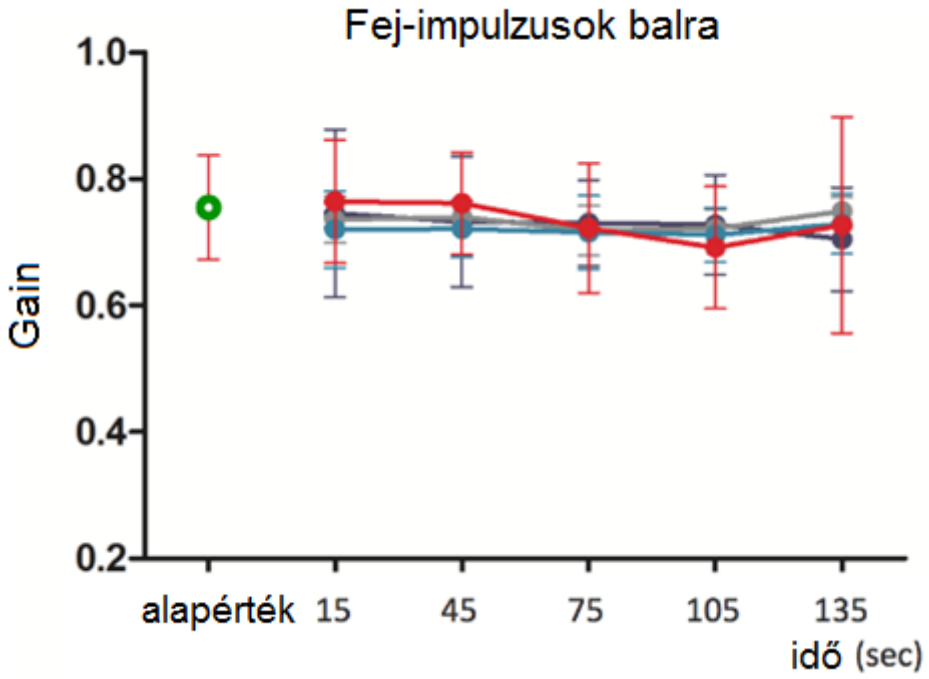


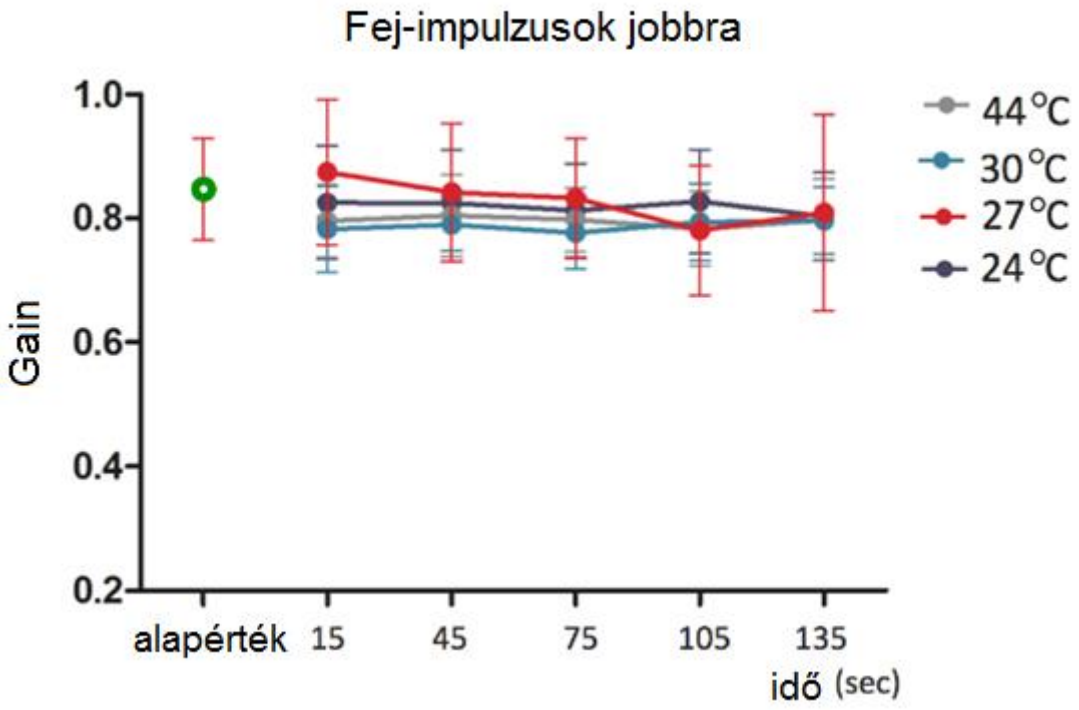
9. ábra A fej-impulzusteszt eredménye 0-30 másodperccel a bal fül hideg vízzel (24°C) történő ingerlését követően a horizontális csatorna vertikális pozíciójában.

Az A ábrán gain csökkenés és kompenzatorikus szakkádok láthatók a balra irányuló fej-impulzusteszt közben. A nystagmus ütések a kompenzatorikus szakkádok irányába mutatnak. A B ábrán jobbra irányuló fej-impulzusteszt látható. Gain-csökkenés és kompenzatorikus szakkádok nincsenek és a nystagmus ütések ellentétes irányba mutatnak, mint az A ábra nystagmus ütései (Tamás és mtsai 2016).



10. ábra Az összes alany esetében az összesített gain értékeket mutatja az eltelt idő függvényében a laterális ívjárat vertikális pozíciójában. A $p \leq 0{,}001$szignifikancia jelölése az ábrán ***.





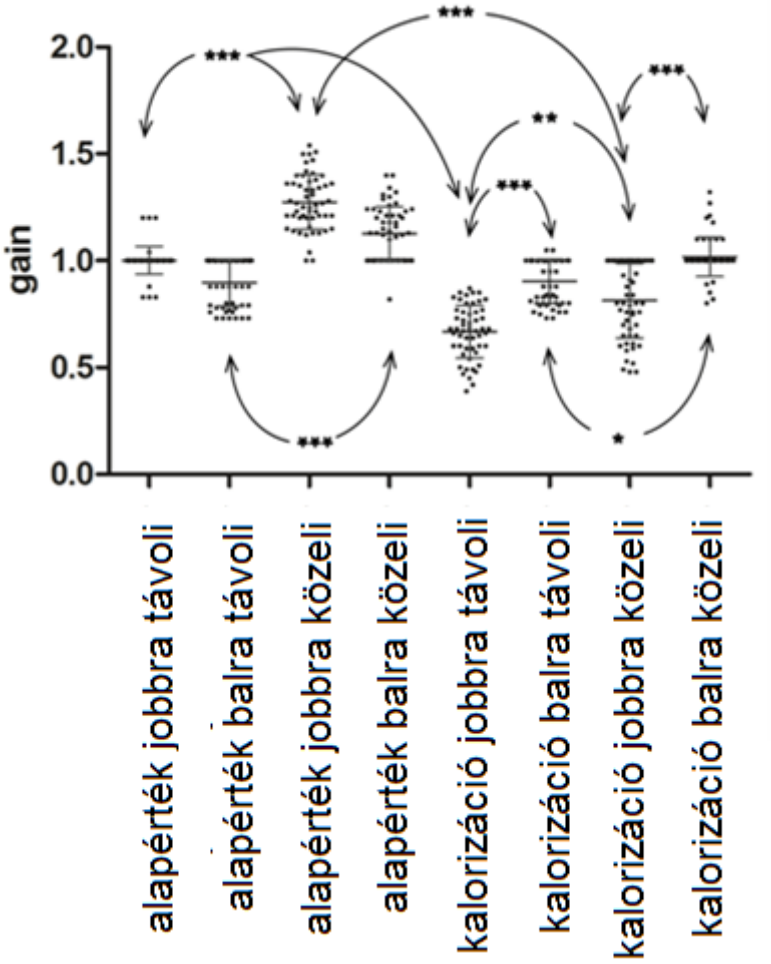
11. ábra Az összes alany esetében az összesített gain értékeket mutatja az eltelt idő függvényében a laterális ívjárat horizontális pozíciójában.

A 10. ábrán látható, hogy a horizontális ívjáratok vertikális helyzetében elvégzett hideg vizes irrigáció (24 °C) szignifikánsan *(p<0,001)* csökkentette az ipszilaterális fej-impulzusok rVOR gain értékeit a második mérési időszak alatt (31s és 60s között) az irrigáció befejezését követően. Az ellenoldali fej-impulzusok rVOR gain értékét (jobbra), nem befolyásolta szignifikánsan a hideg vizes ingerlés. Hasonlóképpen, egyik oldalra történő fej-impulzusteszt rVOR gain értékeit sem befolyásolta az azonos oldali meleg vizes (44 °C) kalorikus ingerlés (Tamás és mtsai 2016).

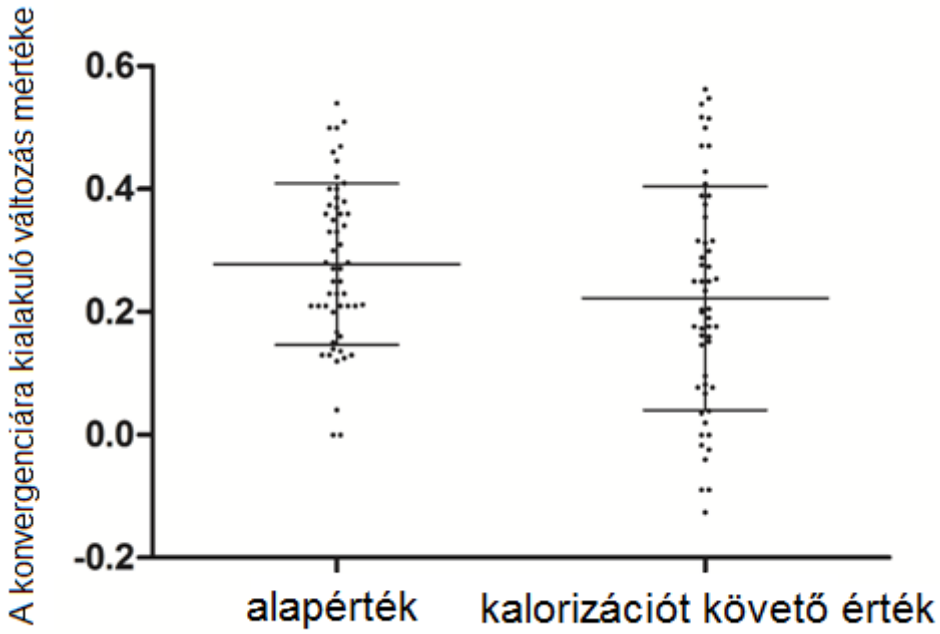
A 11. ábrán látható, hogy a baseline adatokkal összehasonlítva, a laterális félkörös ívjárat horizontális pozíciójában, a hideg, illetve meleg vizes ingerlésnek nem volt hatása az rVOR gain-re sem a balra, sem a jobbra irányuló fej-impulzusok során (Tamás és mtsai 2016).

4.2 Az alapkutatás második kísérletének az eredményei

- Mindkét oldali fej-impulzusok során magasan szignifikáns különbség volt *(p≤0,001, a 11. és 12. ábrákon a jelölése:***)* a távoli tekintés és a közeli tekintés VOR gain értékei között. Konvergenciában a jobb oldali fej-impulzusok gain értéke 27,7 %-ra nőtt. (12. ábra)
- A jobb fül hideg vizes kalorikus ingerlését követően magasan szignifikáns különbséget *(p≤0,001)* észleltünk távoli tekintés esetén a baseline és a kalorikus ingerlést követően a jobb oldali impulzusok VOR gain értékei között (a kalorizáció átlagban 1-ről a gain átlag értékeket 0,67-re csökkentette). Bal oldali impulzusok tekintetében nem volt különbség. (12. ábra)
- Magasan szignifikáns különbséget *(p≤0,001)* észleltünk a távoli és a közeli VOR gain értékek között jobbra irányuló fej-impulzusok esetén (konvergenciában 22%-os növekedés). Balra irányuló fej-impulzusok során is szignifikáns VOR gain különbséget észleltünk a távoli és a közeli célpontok esetén. (12. ábra)
- A baseline és a kalorikus ingerést követő konvergencia által okozott gain növekedés mértékében a jobbra irányuló fej-impulzusok során nem tudtunk szignifikáns különbséget kimutatni, az átlagos változás (±SD) a baseline mérés alatt 27,7% (± 13,2), a kalorikus ingerlést követően 22,2% (± 18.2) volt. (13. ábra)



12. ábra. A fej-impulzustesztek gain értékeinek összesített eredményei a jobb fül hideg vizes kalorizációval történő ingerlése előtt és után távolra és közelre tekintéskor. A $p \leq 0{,}001$szignifikancia jelölése az ábrán ***.



13. ábra A VOR gain értékekben konvergencia hatására észlelhető változás mértéke a jobb fül hideg vizes kalorikus ingerlése előtt és után.

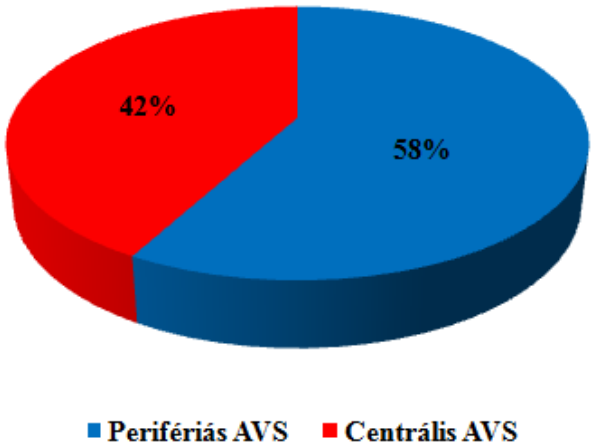
A 12. ábrán látható, hogy mindkét oldali fej-impulzusok során magasan szignifikáns különbség volt a távoli tekintés és a közeli tekintés rVOR gain értékei között. Magasan szignifikáns különbség *(p≤0,001)* észlelhető távoli tekintés esetén a baseline és a kalorikus ingerlést követően a jobb oldali fej-impulzusok VOR gain értékei között. Bal oldali impulzusok tekintetében nem volt különbség. Magasan szignifikáns *(p≤0,001)* különbséget észleltünk a távoli és a közeli rVOR gain értékek között jobbra irányuló fej-impulzusok esetén. Balra irányuló fej-impulzusok során is szignifikáns rVOR gain különbséget észleltünk a távoli és a közeli célpontok esetén (Tamás és mtsai 2018).
A 13. ábrán látható, hogy a baseline és a kalorikus ingerést követő konvergencia által okozott gain növekedés mértékében a jobbra irányuló fej-impulzusok során nem tudtunk szignifikáns különbséget kimutatni (Tamás és mtsai 2018).

4.3 A klinikai kutatás vizsgálatának az eredményei

- Az eszköz nélküli H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal az AVS-ák 58 %-a perifériás, 42 %-a centrális eredetűnek bizonyult a győri SBO-on. Az eszközös H.I.N.T.S.

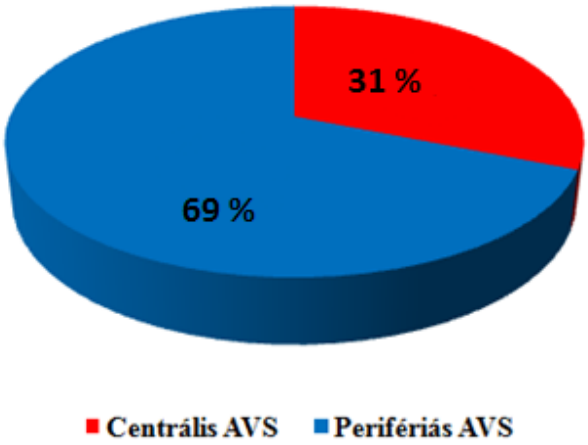
plusz vizsgálat a perifériás AVS-ák arányát 69 %-ra, a centrális AVS-ák arányát 31 %-ra módosította (14., 15., 16., 17. ábra, 3. táblázat).

- A sürgősségi vizsgálatok során AVS esetén elvégzett natív koponya CT vizsgálatok csak 4,8 %-a diagnosztizált ischaemiás VB stroke-ot a győri SBO-on (18. ábra) és az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal stroke-nak diagnosztizált esetek 27,2 %-át nem detektálták (3. táblázat).
- A győri SBO-on az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal felfedezett VB stroke-ok 61,5%-a izolált szédüléssel, neurológiai kísérő tünetek nélkül jelentkezett (19.ábra, 1.2. táblázat).
- A győri SBO-on az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal VB stroke-nak diagnosztizált eseteink 15,7%-a álpozitív volt, mivel az utánkövetés során benignus kórképekre derült fény (3.táblázat).
- A győri SBO-on az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálat az AVS-ák 9%-ában diagnosztizált féloldali kombinált cochleovestibularis léziót és nem nyújtott segítséget az AVS etiológiájának eldöntésében (2. táblázat).



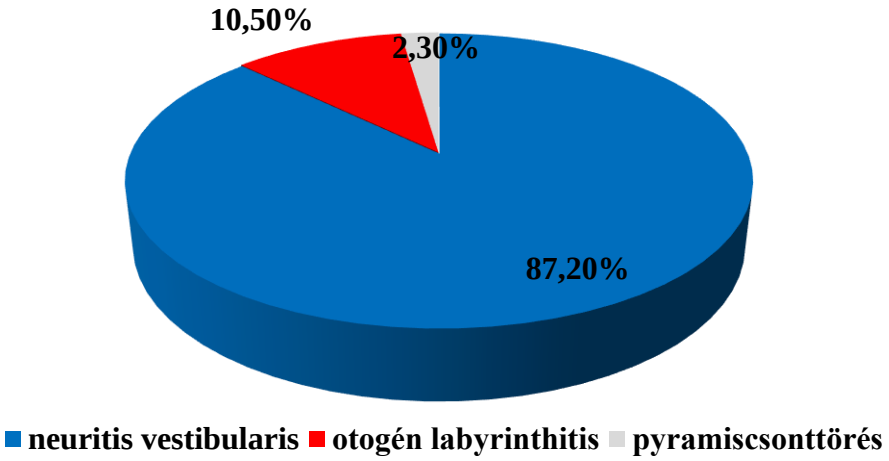
14. ábra A vizsgálatba bevont perifériás és centrális AVS-ás betegek aránya az eszköz nélküli H.I.N.T.S. plusz teszt alapján

Az eszköz nélküli H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal 125 beteg közül 72 esetben perifériás, 53 esetben centrális típusú AVS-t diagnosztizáltunk (Tamás és mtsai 2017).



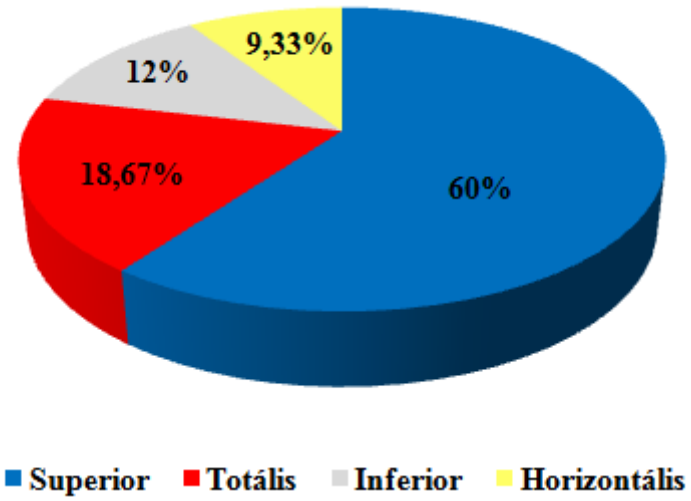
15. ábra A vizsgálatba bevont perifériás és centrális AVS-ás betegek aránya az eszközös H.I.N.T.S. plusz teszt alapján

A műszeres H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal 125 beteg közül 86 esetben perifériás, 39 esetben centrális eredetet állapítottunk meg (Tamás és mtsai 2017).



16. ábra. A vizsgálatba bevont perifériás AVS-ák etiológiája

A perifériás AVS-ák közül 75/86 (87,2%) betegnél neuritis vestibularis-t, 9/86 (10,5%) betegnél fülészeti szövődmény következtében kialakult akut féloldali labyrinthitis-t, 2/86 (2,3%) betegnél pyramiscsonttörés után kialakult akut féloldali labyrinthus léziót diagnosztizáltunk (Tamás és mtsai 2017).



17. ábra A neuronitis vestibularis kórképek megoszlása

A neuronitis vestibularis kórképnek diagnosztizált betegek 60%-ában (45/75) a nervus vestibularis felső, 18%-ában (14/75) a felső és alsó, 12%-ában (9/75) izoláltan az alsó idegágának károsodását észleltük. A betegek 9%-ánál (7/75) izolált horizontális ívjárati működéscsökkenést detektáltunk (Tamás és mtsai 2017).

1. táblázat Az eszközös HINTS plusz vizsgálat alapján izolált és neurológiai kísérőtünetekkel jelentkező PICA területi stroke-nak diagnosztizált eseteink (Tamás és mtsai 2017)

Sorszám	Nem	Életkor	vHIT	Centrális nystagmus	Skew deviáció	Akut hallásczök-kenés	Képalkotó vizsgálat	Neurológiai kísérő tünet
6	nő	61	-	-	-	-	Koponya MR friss stroke	Dysarthria
9	férfi	44	-	-	-	-	nem készült	Diplopia
13	nő	81	-	+	-	-	Vertebralis DUH: a. verteb. okkl.	Diplopia,Drop-attack
17	férfi	75	-	-	+	-	Koponya CT friss stroke	Dysaesthesia(arc)
19	férfi	74	-	+	-	-	nem készült	Diplopia
25	nő	49	-	-	-	-	Koponya MR friss stroke	Dysaesthesia(arc)
27	nő	75	-	-	-	-	Vertebralis DUH: a. verteb. okkl.	Dysaesthesia(arc)
32	férfi	64	-	-	-	-	Koponya CT friss stroke	Felső végtag paresise
37	nő	65	-	+	-	-	Koponya CT friss stroke	Horner- szindróma
41	férfi	55	-	+	-	-	Koponya CT negatív	Internuclearis ophtalmoplegia
1	nő	71	-	+	-	-	Koponya MR kisérbetegség	-
2	nő	69	-	-	-	-	Koponya MR friss stroke	-
5	nő	85	-	-	-	-	Koponya MR friss stroke	-
8	nő	77	-	-	-	-	Koponya CT friss stroke	-
10	férfi	60	-	-	-	-	Koponya MR kisérbetegség	-
20	nő	69	-	-	-	-	Koponya MR kisérbetegség	-
22	férfi	50	-	-	-	-	Koponya MR kisérbetegség	-
23	nő	70	-	+	-	-	Koponya MR kisérbetegség	-
29	nő	58	-	-	-	-	Koponya MR friss stroke	-
31	nő	60	-	+	-	-	Koponya MR kisérbetegség	-
36	nő	76	-	-	-	-	Koponya MR friss stroke	-

A hátsó skála területi stroke-ok közül a műszeres H. I. N. T. S. plusz vizsgálattal 21/38 (55,3%) esetben véleményeztünk PICA területi stroke-ot. A horizontális síkú fej-impulzusteszt minden beteg esetében normális gain értéket mutatott. Centrális típusú nystagmust detektáltunk 6/21 esetben (28,6%), skew deviációt 2/21 esetben (9,5%).

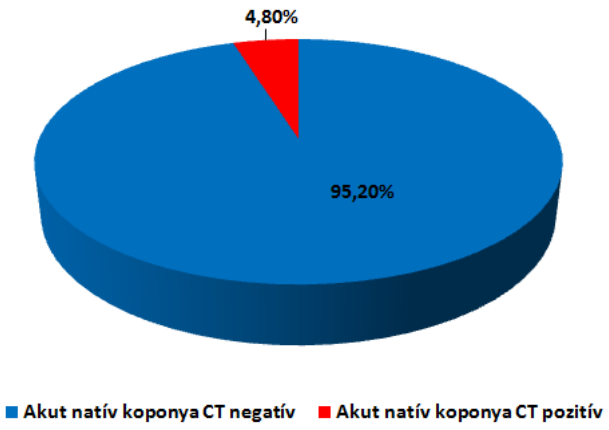
Egyik betegnek sem volt akut halláscsökkenése. A PICA területi stroke-ok közül izolált AVS volt észlelhető 11/21 (52,4%) esetben. Közülük 5/11 (45,5%) esetben a képalkotó eljárások is igazolták a friss hátsó skála területi stroke-ot (3 esetben 1,5T MRI, 1 esetben 3T MRI, 1 esetben koponya CT igazolta). Hat esetben az elvégzett képalkotó vizsgálatok nem mutattak stroke-ra utaló patológiát. A nystagmuson kívül más neurológiai kórjelet is okozó PICA területi stroke-ok (10/21, 47,6%) esetében a leggyakoribb neurológiai kísérő tünet az azonos oldali arc érzészavara volt (4/10 beteg). A képalkotó vizsgálatok 7/10 betegnél igazolták a friss hátsó skála stroke-ot (2 esetben 1,5 T MRI, 3 esetben koponya CT). További 2 esetben a nyaki erek Duplex ultrahang vizsgálata az arteria vertebralis okklúzióját ábrázolta. Három esetben a képalkotó vizsgálatok nem mutattak stroke-ra utaló patológiát.

2. táblázat Az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálat alapján izolált és neurológiai kísérőtünetekkel jelentkező AICA területi stroke-nak diagnosztizált eseteink (Tamás és mtsai 2017)

Sorszám	Nem	Életkor	vHIT	Centrális nystagmus	Skew deviáció	Akut halláscsökkenés	Képalkotó vizsgálat	Neurológiai kísérő tünet
4	férfi	40	+	-	-	+	Koponya MR friss stroke	Dysaesthesia(arc)
12	férfi	55	+	-	-	+	Koponya MR friss stroke	Diplopia,facialis paresis
14	nő	72	-	-	+	-	Koponya CT friss stroke	Pozitív Babinski jel
18	férfi	72	-	-	+	-	Koponya MR friss stroke	Dysaesthesia(felső végtag)
28	nő	61	+	+	+	+	Koponya MR kisérbetegség	Dysaesthesia(arc)
3	férfi	70	+	-	-	+	Koponya MR kisérbetegség	-
7	nő	55	+	-	-	+	Koponya MR negatív	-
11	nő	55	+	+	-	+	Koponya MR negatív	-
15	nő	51	-	-	+	-	Koponya MR negatív	-
16	nő	81	+	-	+	-	Koponya MR kisérbetegség	-
21	nő	76	+	-	+	-	Koponya MR kisérbetegség	-
24	nő	60	+	+	-	-	Koponya MR kisérbetegség	-
26	nő	60	+	-	-	-	Koponya CT negatív	-
33	nő	76	+	-	-	+	Koponya CT negatív	-
30	férfi	71	+	-	-	+	Koponya CT friss stroke	-
34	nő	79	+	+	-	+	Koponya MR negatív	-
35	nő	69	+	+	-	+	Koponya CT negatív	-

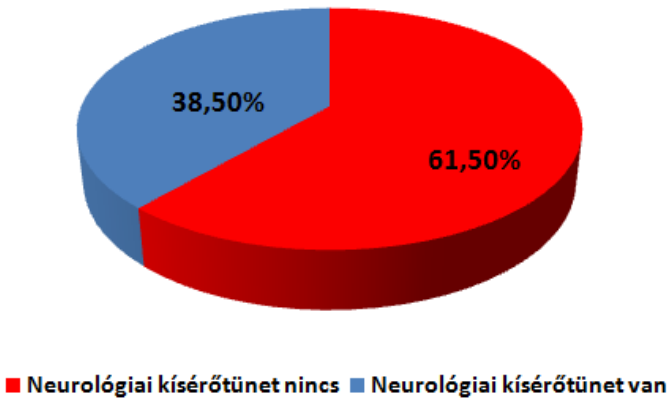
A műszeres H.I.N.T.S. plusz vizsgálati módszer segítségével 17/38 (44,7%) esetben AICA területi stroke diagnózisát állítottuk fel. Közülük 12/17 (70,6%) esetben a stroke izolált AVS képében lépett fel. A fej-impulzusteszt 11 beteg esetében egyik oldalon kóros volt, emellett 7/12 betegnél akut halláscsökkenést, 4/12 betegnél centrális típusú nystagmust, 3/12 betegnél vertikális skew deviációt észleltünk. A képalkotó vizsgálatok

csak 1 esetben (8,3%) igazolták a hátsó skála területi stroke-ot. A nystagmuson kívül egyéb neurológiai kórjelet is okozó AICA területi stroke diagnózisát 5/17 beteg esetében állítottuk fel. A leggyakoribb neurológiai kísérő tünet ebben a csoportban is az arc érzészavara volt (2/5). Négy betegnél a képalkotó eljárás is igazolta a friss stroke-ot (2 esetben 3T MRI, 1 esetben 1,5T MRI, 1 esetben koponya CT igazolta)



18. ábra A hátsó skála stroke kizárása céljából végzett negatív és pozitív eredményű akut natív koponya CT-k aránya

A koponya CT vizsgálat 6/124 (4,8%) esetben ábrázolt ischaemiás stroke-ot, vérzéses stroke egy esetben sem igazolódott (Tamás és mtsai 2016).



19. ábra A műszeres H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal igazolt összes (AICA illetve PICA területi) izolált szédüléssel jelentkező hátsó skála stroke-ok aránya a neurológiai kísérőtünetekkel jelentkező stroke-ok arányához viszonyítva

A hátsó skála stroke-ok 61,5%-a neurológiai kísérőtünet nélkül, izolált szédüléssel jelentkezett (Tamás és mtsai 2016).

3. táblázat Az eszközös és az eszköz nélküli H.I.N.T.S. plusz vizsgálatok összehasonlítása a stroke álpozitivitás szempontjából (Tamás és mtsai 2017).

Vizsgálat típusa	Betegek száma			Álpozitív AVS-betegek diagnózisa és száma és az álpozitivitás feltételezett oka
	Perifériás AVS	Centrális AVS (stroke)	Álpozitív AVS	
Eszköz nélküli HINTS plusz	72	53	36	[1]Neuronitis vest. inf.: 9 [2]Neuronitis vest. sup.: 5 [3]Vestibularis migrén: 3 [4]Virális labyrinthitis vs. labyrinth ischaemia: 11 [5]Ménière-betegség: 1 [6]Neuronitis vest. sup.: 2 [7]Valószínű stroke: 5
Eszközös HINTS plusz	86	39	22	[3]Vestibularis migrén: 3 [4]Virális labyrinthitis vs. labyrinth ischaemia: 11 [5]Ménière-betegség: 1 [6]Neuronitis vest. sup.: 2 [7]Valószínű stroke: 5

Megjegyzések: az álpozitivitás okai (alsó indexben jelezve)
[1]csak a horizontális fej-impulzust vizsgáltuk;
[2]covert saccadok nem láthatóak a műszer nélkül;
[3]centrális típusú nystagmus stroke-ot jelzett;
[4]akut hallascsökkenés pozitív fej-impulzusteszttel, a szédülés centrális vagy perifériás jellege nem dönthető el vizsgálati módszereinkkel;
[5]Ménière-roham oldódási fázisában végeztük el a fej-impulzustesztet, amely ekkor negatív volt;
[6]a beteg congenitalis nystagmusa és skew deviációja évek óta fennállt, tévesen ítéltük frissnek és centrálisnak, egy másik betegnél a végállású nystagmust ítéltük tévesen tekintésirányúnak;
[7]a képalkotó vizsgálatok elégtelen érzékenysége az apró lacunaris eredetű infarktusok igazolására (a koponya-MR-vizsgálatok kisérbetegséget jeleztek és 1-nél több stroke-rizikófaktor állt fenn).
Rövidítések:
AVS = akut vestibularis szindróma; HINTS: (head impulse test) fej-impulzusteszt, (direction-changing nystagmus) irányváltó nystagmus, (test of skew deviation) a skew deviáció vizsgálata

4.4 Az orvostörténeti kutatás eredményei

1. Annak ellenére, hogy az irodalmi és történeti forrásokban a szédüléssel, mint tünettel kapcsolatban számos adatot találunk, csak a 19. század úttörő kutatóinak (Flourens, Ménière, Breuer, és mások) munkássága révén vált nyilvánvalóvá, hogy a szédülés a belsőfül károsodása miatt is kialakulhat.
2. A VOR első leírója 1884-ben Hőgyes Endre volt, Szentágothai János pedig korának tudományos színvonalán 1952-ben igazolta Hőgyes kísérleti eredményeinek a helyességét.
3. Bárány Róbert 1906-ban közölte a kalorikus reakciót, amely több mint 100 éve nélkülözhetetlen a vestibularis diagnosztikában.
4. Halmágyi és munkatársai 1988-ban a fej-impulzustesztet, 1992-ben a vestibularisan kiváltott myogén potenciálok vizsgálatát írták le, ezáltal megnyílt a lehetőség a labyrinthus végkészülékeinek egymástól független, precíziós vizsgálatára.

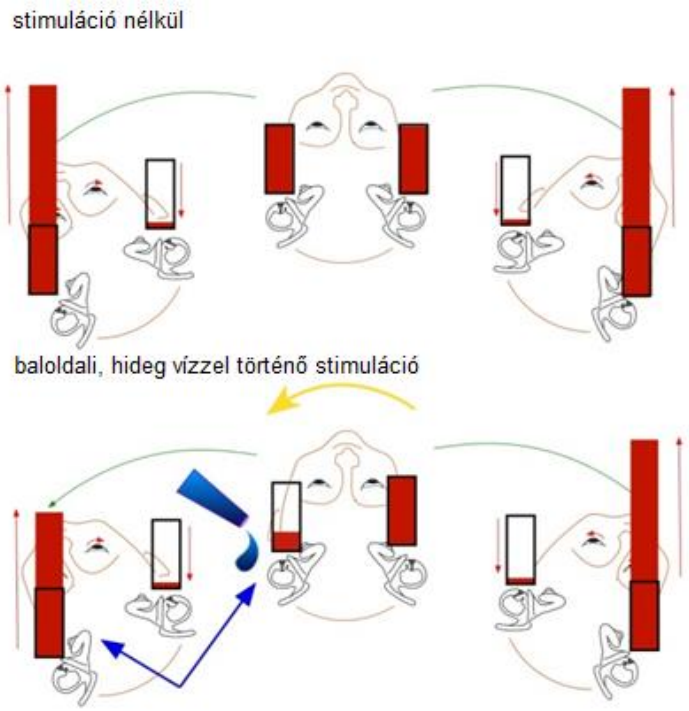
5. Megbeszélés

5.1 Az alapkutatások eredményeinek a megbeszélése

5.1.1 Az első alapkutatás kísérleti eredményeinek a megbeszélése

Az **alapkutatás első** kísérletének a legfontosabb üzenete a következő: a horizontális csatorna vertikális pozíciójában a hideg vizes (24°C) kalorikus ingerléssel le tudtuk csökkenteni és fej-impulzusteszt segítségével mérni a rVOR gain-t. A testhőmérséklet-nél 7 fokkal hidegebb vagy melegebb víz (44 és 30 °C) elég erős inger volt, hogy vestibularis aszimmetriát és horizontális nystagmust váltson ki, de ahhoz nem volt elég erősségű, hogy szignifikáns befolyást gyakoroljon a fej-impulzusok rVOR gain értékei-re.

A bal fül hideg vizes (24°C) ingerlése során kialakuló, fej-impulzusteszttel kimutatott rVOR gain csökkenés egyszerűsített mechanizmusa hipotézisünk szerint a következő (20. ábra):



20. ábra A bal fül hideg vizes ingerlése (24°C) során kialakuló, fej-impulzus teszttel kimutatott rVOR gain csökkenés mechanizmusa.

A bordó színű oszlopok az akciós potenciálok aktuális frekvenciáját reprezentálják.

A 20. ábrán látható, hogy normál esetben mindkét oldali afferens rostban 90-100/s frekvenciájú szimmetrikus akciós potenciál sorozat mérhető. Nagy sebességű fej-impulzus hatására a fejfordítás irányába eső oldalon az akciós potenciálok frekvenciája nagyfokban megnő, az ellenkező oldalon kisfokban lecsökken, a két oldal között kialakuló nagy aszimmetrikus aktivitás tökéletesen vezérli a rVOR-t. A bal fül hideg vizes ingerlését követően a két oldal közötti aszimmetrikus aktivitás csökken és ez az aktivitás különbség a balra irányuló fej-impulzusok során már nem tudja hatékonyan vezérelni a rVOR-t, a szemsebesség elmarad a fejsebességtől, így a rVOR gain csökken (Tamás és mtsai 2016).

5.1.2 A második alapkutatás kísérleti eredményeinek a megbeszélése

Az **alapkutatás második** kísérletének során a baseline mérések eredményei reprodukálták az előző study baseline méréseinek az eredményeit: az ipszilaterális rVOR gain (és csak az ipszilateralis) csökkenthető a hideg vizes kalorikus irrigációval (Tamás és mtsai 2016).

Az új eredmények az mutatják, hogy a konvergencia által mediált gain növekedés nem szűnt meg részleges perifériás hiposzenzitivitás hatására. Úgy tűnik, hogy hasonlóan az ívjárat obliterációjához (Migliaccio és mtsai 2008), és ellentétben az alacsony dózisú intratympanalis gentamicin terápiával (Migliaccio és mtsai 2004), a hideg vizes ingerlés nem gátolja az irreguláris afferensek vestibularis válaszát. Az a tény, hogy az alacsony frekvenciájú akut vestibularis működéscsökkenés ellenére a rVOR gain érték növelhető konvergenciában fontos szempont lehet a vestibularis rehabilitációban és aláhúzza az optokinetikus tréning fontosságát (Szirmai 2012).

Mi lehet a kalorikus ingerlés hatására létrejövő hiposzenzibilitás egzakt mechanizmusa?

Távolba tekintéskor a rVOR-t valószínűleg a reguláris afferenseken keresztül a lineáris reflexút vezényli (Minor és Lasker 2009). A gain csökkenés eredetének a lineáris afferens rostoknál perifériásabban kell lennie, mivel az alapérték eltolódása egy lineáris rendszerben nem kellene, hogy befolyásolja a válasz amplitúdóját. Kísérletünk markáns aszimmetriát hozott létre az afferensek kisülési rátájában, amelyet a kiváltódó kalorikus nystagmus igazolt. Ezt az aszimmetriát a szőrsejtek sztereociliáinak a termikus ingerlés hatására kialakuló azonos oldali elhajlása okozza. Az elhajlás csökkenti az afferensek kisülési frekvenciáját azáltal, hogy a vestibularis szőrsejtek sztereociliáinak

mechanoelektronikus transzdukciós csatornáit (MET) áthangolják. A MET csatornák úgy működnek, mint finomra hangolt kritikus oszcillátorok, amelyek a dinamikus instabilitásuk határán működnek egy HOPF bifurkáció körül (Eberhard Frederich Ferdinand Hopf, osztrák-amerikai matematikus volt, aki elsőként leírta ezt a fizikai jelenséget) (Avan és mtsai 2013). Bifurkáció akkor lép fel, ha a rezgéscsillapítás értéke közel van a zéróhoz. A bifurkáció egyik oldalán a rezgéscsillapítás negatív és a nem stabil rendszer spontán oszcillál, míg a másik oldalán a csillapítás pozitív és a rendszer stabil, nem érzékeny és nincs finomra hangolva. A bifurkáció környéki egyensúlyi állapotban a kritikus oszcillátor a kulcsa az aktív erősítésnek: nagy szenzitivitású, non-lineáris erősítésű frekvenciahangoló. A sztereociliák egy specifikus stimulus frekvenciára hangoltak. A bifurkáció körül, (ami azt jelenti, hogy a sztereociliák az optimális működési pontjukon állnak) és ha egy olyan frekvenciával stimuláljuk őket, amelyre hangoltak, a sztereociliák lázas non-lineáris aktivitásba kezdenek, amely a szignált a transzmisszió közben felerősíti. Ez az aktivitás átlagolódik az afferensek között és az összegződésük alkotja az afferens szignált. Amennyiben a stimulus más frekvenciájú, vagy a sztereocilia köteg elhajolt az optimális működési zónából a mechanoelektronikus transmisszió lineáris és a VOR gain alacsony (a hiányzó erősítés miatt). Azt feltételezzük tehát, hogy a hideg vizes irrigációt követő gain csökkenés a laterális félkörös ívjárat perifériás régiójában elhelyezkedő 1-es és 2-es típusú szőrsejtek mechanoelektronikus transzdukciós (MET) csatornáiból ered. Ezen paradigma szerint a cupula elhajlítása csökkenti a spontán aktivitást az afferens rostokban és valószínűleg a non-lineáris tartalmat is, azáltal, hogy a sztereociliákat kimozdítja a bifurkációból. Ez a cupula kimozdulás egyben csökkenti a szőrsejtek érzékenységét a hirtelen, nagy frekvenciájú gyorsulásokkal szemben: ezért csökken a VOR gain. Azt feltételezzük, hogy a maradék nonlinearitás, amely szükséges ahhoz, hogy az irreguláris afferenseket vezényelje, a crista centrális régiójában elhelyezkedő 1-es típusú szőrsejtek MET csatornáiból ered. Egy erős hideg vizes ingerlés gyorsulási szignálja nem tudja annyira gátolni az irreguláris afferenseket, hogy ne legyenek alkalmasak nagy gyorsulások érzékelésére. Valószínűleg azért, mert az 1-es típusú szőrsejtek gyorsan adaptálódnak. Az eredményeink alapján a crista perifériás és a centrális részén elhelyezkedő szőrsejtek sztereociliái nem egyformás érzékenyek a hideg kalorikus ingerlésre: az átlag VOR gain 1-ről 0,66-ra csökkent, míg a konvergencia körülbelül ugyanolyan százalékos mértékben növelte a gain értéket

a kalorikus ingerlés előtt és után. A cupula középső részén elhelyezkedő 1-es típusú szőrsejtek kevésbé érzékenyek az alacsony frekvenciájú ingerlésre, amelyet a tartós kalorikus ingerlés okoz. Az 1-es típusú szőrsejtek magasabb frekvenciákra hangoltak és gyorsan adaptálódnak a cupula deflektált állapotához. Ezért a folyamatos cupula elhajlás ellenére, a fej-impulzusok közben mégis képesek információt továbbítani a magas frekvenciájú impulzusokról az irreguláris afferenseken keresztül, ezért a konvergencia által közvetített gyors gain változások lehetségesek. Ezen struktúrában a vestibularis végkészülék jelentős tulajdonsága megmutatkozik: annak ellenére, hogy a cupula folyamatosan elhajlik, képes a centrális vestibularis struktúrák felé információt továbbítani a gyors, váratlan anguláris gyorsulásokról. Hipotézisünk alapján úgy véljük, hogy a fázisos vestibularis pályák non-linearitása általánosságban eredhet a szőrsejtek transzdukciós csatornáiból. Néhány axon, mint például a kehely végű afferensek képesek a magas frekvenciájú ingerek továbbítására. A könnyen modifikálható non-lineáris/fázisos pályák gondoskodnak annak a szignálnak továbbításáról, amely érzékenyíti a megfelelő neuronokat a vestibularis magvakban, hogy közelre tekintéskor megnőjön az aktivitásuk (McConville és mtsai 1996). Az irreguláris vestibularis afferensek módosítják a vestibularis válasz gain és a fázis értékeit ezekben a másodlagos neuronokban (Chen–Huang és mtsai 1997). Beszélnünk kell az utriculus lehetséges stimulációjáról is, mert közelre nézéskor egy oldalirányú gyorsulás is fellép és a lineáris VOR-t az otolithszervek mediálják. Migliaccio és munkatársai ívjárat okklúzió után a konvergencia által mediált gain növekedést vizsgálták a vertikális ívjáratokban diagonális fej-impulzusok segítségével (Migliaccio és mtsai 2008). Geometriai okokra hivatkozva vitatták, hogy az utriculus-nak szerepe lenne a konvergenciára kialakuló VOR gain növekedésben. Úgy véljük, hogy az utriculus aktivációja vagy gátlása elhanyagolható szerepet játszik az eredményeinkben, mivel a kalorikus reakció nem befolyásolta az utricularis afferensek aktivitását és más paramétert nem változtattunk meg a stimuláció során.

5.2 A klinikai kutatás eredményeinek a megbeszélése

Az eszköz nélküli és a műszeres H.I.N.T.S. plusz vizsgálat eredménye közötti eltérés magyarázata az, hogy a műszer nélküli vizsgálat során csak a horizontális ívjárat síkjában végeztük el a fej-impulzustesztet, ezért tévesen stroke-nak véleményeztünk 9, csak az alsó idegágat érintő perifériás neuritis vestibularis-t, ahol a VOR gain csökkenés izoláltan csak a jobb vagy a baloldali hátsó ívjáratot érintette. Covert szakkádot (a fej-impulzusteszt lezajlása közben kialakuló szakkád, amely kisebb, mint 2 fok szögeltérésű, így a vizsgáló számára észrevehetetlen) derített fel a VOG szemüveg 5 további betegnél. Ezeknél a betegeknél a fizikális H.I.N.T.S. plusz vizsgálat alkalmával tévesen stroke-ot véleményeztünk. A kvantitatív, műszeres H.I.N.T.S. plusz módszer segítségével végzett vizsgálataink az AVS-val jelentkező betegek 2/3-ában perifériás vestibularis eredetet jeleztek, melynek hátterében többségében vestibularis neuritis-t állapítottunk meg, melyet gyakoriságban az otogén szövődményes labyrinthitis és traumás labyrinth sérülés követett. Vestibularis neuritis esetén leggyakrabban a nervus vestibularis felső ágának féloldali ledált működését észleltük, amely ideg a felső és oldalsó ívjáratok, valamint az utriculus idegi impulzusait továbbítja. Gyakoriságban mindkét (felső és alsó) idegág funkciókiesése következett, melyet az alsó idegág izolált léziója követett. Az alsó idegág az alsó ívjárat és a sacculus beidegzését adja, és izolált funkció kiesésének felismerése fizikális vizsgálattal problémás. Ennek oka, hogy spontán nystagmus egyáltalán nem észlelhető vagy csak diszkrét ferdén lefelé ütő nystagmus látható torziós komponenssel, továbbá a horizontális síkban végzett fej-impulzusteszt fiziológiás, mely centrális lézió gyanúját kelti. Ezekben az esetekben csak a VOG szemüveggel a vertikális ívjáratok síkjában végzett video-fej-impulzusteszt segítségével mutatható ki a lézió. Érdekes módon – Büki megfigyeléseivel összhangban – izolált horizontális ívjárati működéscsökkenést is észleltünk (Büki és mtsai 2017). A betegek utánkövetése során a műszeres H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal vestibularis neuritis kórképnek diagnosztizált eseteinkben a későbbiekben centrális kórképre nem derült fény, azaz álnegatív stroke eset előfordulásáról nem tudunk. A perifériás eredetű szédülések esetén észlelt, középfülgyulladás mellett kialakult labyrinthitis-ek jelentős száma felhívja a figyelmet a fülészeti vizsgálatok fontosságára. Traumás esetekben (piramiscsonttörés) esetén is gondoljunk AVS lehetőségére.

A műszeres H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal centrálisnak diagnosztizált AVS-ákon belül az esetek alig több, mint felében a fiziológiás fej-impulzusteszt alapján PICA területi infarktust véleményeztünk, mely esetek fele izolált AVS képében jelentkezett. Az izolált AVS képében és mind a hat ívjárat esetében fiziológiás fej-impulzusteszttel jelentkező esetek közül a képalkotó vizsgálatok öt esetben igazolták a PICA területi stroke-ot. Hat esetben nem mutatkozott képalkotó vizsgálattal eltérés, ezek közül három esetben utólag vestibularis migrént véleményeztünk. A további három esetben feltételezésünk szerint a negatív MRI eredmény oka a vizsgálat elégtelen érzékenysége volt apró lacunaris méretű infarktus kimutatására. Sylaja és munkatársai egy vizsgálatban a stroke-os páciensek 25%-nál negatív DWI MRI vizsgálati eredményt észleltek (Sylaja és mtsai 2008). Morita megállapításai szerint a VB stroke-ok később okoznak DWI MR vizsgálattal észlelhető kóros eltérést, mint az elülső skála eredetű stroke-ok (Morita és mtsai 2011).

A műszeres H.I.N.T.S. plusz vizsgálat alapján a stroke esetek kevesebb, mint felében AICA területi stroke esetet diagnosztizáltunk és ezeknek az eseteknek a kétharmada izolált AVS képében jelentkezett. Ezekben az esetekben a horizontális síkú fej-impulzusteszt az egyik irányba patológiás volt, de a betegeknek egyéb centrális lézióra utaló okulomotoros tünetük (centrális típusú nystagmus, skew deviáció) vagy halláscsökkenésük is volt. Ez utóbbi esetek közül mindössze egy betegnél volt infarktus kimutatható a képalkotó vizsgálat segítségével. Ennek egyik magyarázata lehet, hogy nem stroke, hanem virális labyrinthitis zajlott, elsősorban olyan betegek esetében, akiknél az anamnézisében recidiváló herpes simplex vírus fertőzés fordult elő vagy a szédüléses panaszok jelentkezése előtt egyéb vírusfertőzés zajlott. A másik lehetséges magyarázat az, hogy izolált belsőfül infarktus zajlott, mely az általunk használt képalkotó módszerekkel nem volt kimutatható. Elsősorban azoknál a betegeknél feltételeztük ez utóbbi kórokot, akiknél az ABCD2 kritériumoknak megfelelően több stroke rizikófaktor is fennállt. A virális labyrinthitis versus labyrinthus infarktus eredetről szóló vita kapcsán új adat, hogy a szervezetet érő herpes zoster fertőzés stroke rizikófaktornak tekinthető (Hazard ratio: 1.35) és a fertőzés kialakulása utáni egy éves időszakban és a 40 év alatti betegek esetén fokozottabb a veszély (Marra és mtsai 2017).

A műszeres H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal AICA területi stroke-nak diagnosztizált eseteink egyharmadában neurológiai kísérő tüneteket is észleltünk. Ezekben az esetekben egy eset kivételével a képalkotó vizsgálatok is igazolták a friss stroke-ot. Az izolált

AVS képében jelentkező, AICA területi stroke-nak diagnosztizált esetek utánkövetése során három esetben egyéb kórkép igazolódott: egy esetben Ménière-roham okozta az álpozitív vizsgálati eredményt, egy esetben neuritis vestibularis, ahol a végállású nystagmust helytelenül ítéltük tekintés irányú nystagmusnak, egy esetben pedig kiderült, hogy a skew deviáció évtizedek óta fennállt és a betegnek kongenitális nystagmusa volt (3. táblázat).

Megállapíthatjuk tehát, hogy a műszeres H.I.N.T.S. plusz módszerrel VB stroke-nak véleményezett betegek az esetek több, mint felében izolált AVS-val jelentkeztek. Ez az előfordulási gyakoriság megfelel más széleskörű epidemiológiai felmérések eredményeinek, és felhívja a figyelmet a differenciáldiagnosztikát lehetővé tévő, újonnan bevezetett betegágy melletti vizsgálatok alkalmazásának jelentőségére. A sürgősségi ellátás során a vizsgált AVS-es eseteknél egy eset kivételével minden esetben készült koponya CT vizsgálat, mely arra utal, hogy az akut ellátás során a perifériás és centrális vestibularis kórképek elkülönítése a jelenlegi ellátásban problematikus. A natív koponya CT vizsgálatok vérzéses stroke-ot egy esetben sem diagnosztizáltak és az ischaemiás eredetű hátsó skála stroke-ok egy részét sem detektálták. A műszeres H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal tévesen stroke-nak diagnosztizált, álpozitív eset előfordult. Az izolált AVS képében jelentkező, AICA területi stroke-ra utaló tüneteket mutató, de negatív képalkotó vizsgálati eredményt adó esetek egy részének hátterében virális labyrinthitis állhat. A beteg szempontjából azonban magasabb kockázatot jelent, ha a stroke diagnózisának felállítását elmulasztjuk (álnegatív eset), mint ha helytelenül perifériás kórkép helyett stroke-ot véleményezünk. Stroke mellett elsősorban a vaszkuláris rizikófaktorok többszörös jelenléte szól (Szirmai 2001). Azt is látnunk kell, hogy a belsőfül ischaemia diagnosztikája problematikus, mivel a jelen képalkotó vizsgálati módszereivel nem detektálható. Véleményem szerint a kombinált akut cochleovestibularis lézió elsősorban centrális eredetűnek tekintendő és indokolt, hogy az ilyen pácienseket stroke-nak megfelelő kivizsgálásban, kezelésben és prevencióban részesítsük. Amennyiben az ilyen betegek halláscsökkenése nem javul az alkalmazott neuroprotektív kezelésre, gyakorlatunk szerint – ultima ratioként - intratympanalis szteroid terápiát indikáltunk (Haynes és mtsai, 2007). Vizsgálatunkban a műszeres H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal perifériás eredetűnek diagnosztizált esetekben a későbbi utánkövetés során centrális

kórképre nem derült fény, mely arra utal, hogy a paradigma szenzitivitása a stroke diagnosztizálására magas.

A műszeres H.I.N.T.S plusz vizsgálat az eszköz nélküli H.I.N.T.S plusz vizsgálat hatékonyságát javította a perifériás inferior neuronitis vestibularis esetek kimutatásával és a covert szakkádok miatt műszer nélküli vizsgálattal nem diagnosztizálható neuronitis vestibularis esetek detektálásával.

Fontos megjegyeznünk, hogy amennyiben az AVS-t kifejezett járászavar, újkeletű erős fejfájás vagy centrális okulomotoros eltérések kísérik, illetve a betegnek többszörös vaszkuláris rizikófaktorai vannak, és/vagy 48 órán túlmenően nem javul az állapota a perifériás kórképet jelző H.I.N.T.S. plusz vizsgálati eredmény ellenére is mérlegelnünk kell a centrális eredet lehetőségét. Az irodalmi adatok szerint a fejrázási nystagmus vizsgálata növeli a H.I.N.T.S. plusz paradigma szenzitivitását AICA területi stroke esetén, ezért a rutinszerű alkalmazása javasolt. A jelenleg elfogadott sürgősségi szédülésdiagnosztikai gyakorlattal szemben AVS-ban is javaslom elvégezni a pozícionális vizsgálatokat, mivel a horizontális canalolithiasis és cupulolithiasis is jelentkezhet spontán nystagmussal, ilyenkor a BPPV neuritis vestibularis-t vagy hátsó skála stroke-ot utánozhat. A pozícionális vizsgálatokat az arteria vertebralis disszekció lehetősége, illetve friss nyakigerinc sérüléssel járó szédülések esetén természetesen mellőzzük, és ilyenkor a fej-impulzusteszt elvégzése is kontraindikált.

Limitáció:

Meg kell jegyezni, hogy a tanulmányunkban kapott eredmények értékelését korlátozza az, hogy a vestibularis neuritis kórképnek diagnosztizált betegeknél az SBO-on történt natív koponya CT vizsgálaton túlmenően egyéb képalkotó vizsgálat nem történt. Befolyásolhatja az adatok értékelését az is, hogy a VB stroke neuroradiológiai verifikálását különböző képalkotó módszerekkel (3T és 1,5T térerőn MRI, CT) és különböző vizsgálati protokollokkal végeztük. Az izolált belsőfül ischaemia a jelen képalkotó technikáival nem detektálható, ezért előfordulhat, hogy ischaemiát feltételeztünk akkor is, amikor a betegnél vírusos labyrinthitis zajlott. Újabb kutatási eredmények birtokában ismert, hogy a H.I.N.T.S. plusz lehet álnegatív is kombinált centrális és perifériás vestibulopathia-ban AICA területi stroke-ok esetén, amelyek legnagyobb részét a centrális típusú fejrázási nystagmus segítségével verifikálhatjuk. Tekintettel arra, hogy vizs-

gálataink során a fejrázást nem minden esetben alkalmaztuk, elképzelhető, hogy néhány AICA területi stroke vestibularis neuritis képét utánozta. Újabb irodalmi adatok szerint a horizontális cupulolithiasisok 93%-a, a horizontális canalolithiasisok 41%-a spontán nystagmussal jelentkezik és ilyenkor a fej-impulzusteszt lehet negatív és pozitív is – valószínűleg az otolithmassza méretétől függően, ezért elképzelhető, hogy néhány esetben VB stroke, néhány esetben neuritis vestibularis képére hasonlít. (Im és mtsai, 2017). Ez az új vizsgálati eredmény felhívja a figyelmet arra is, hogy érdemes lenne felülvizsgálni azt a diagnosztikus tanácsot, amely AVS-ban nem javasolja a pozícionális vizsgálatok elvégzését, mivel a pozícionálás a beteg általános állapotát ronthatja a vegetatív tünetek fokozásával (Newman-Toker és mtsai 2015). A vegetatív tünetek gyógyszeres csökkentése alapvető fontosságú akut szédülés esetén, hiszen enélkül a diagnosztikus manővereket gyakran el sem tudjuk végezni (Szirmai 2006).

5.3 Az orvostörténeti kutatás eredményeinek a megbeszélése

5.3.1 Magyar származású tudósok munkássága a vestibuloocularis reflexív leírásával kapcsolatban

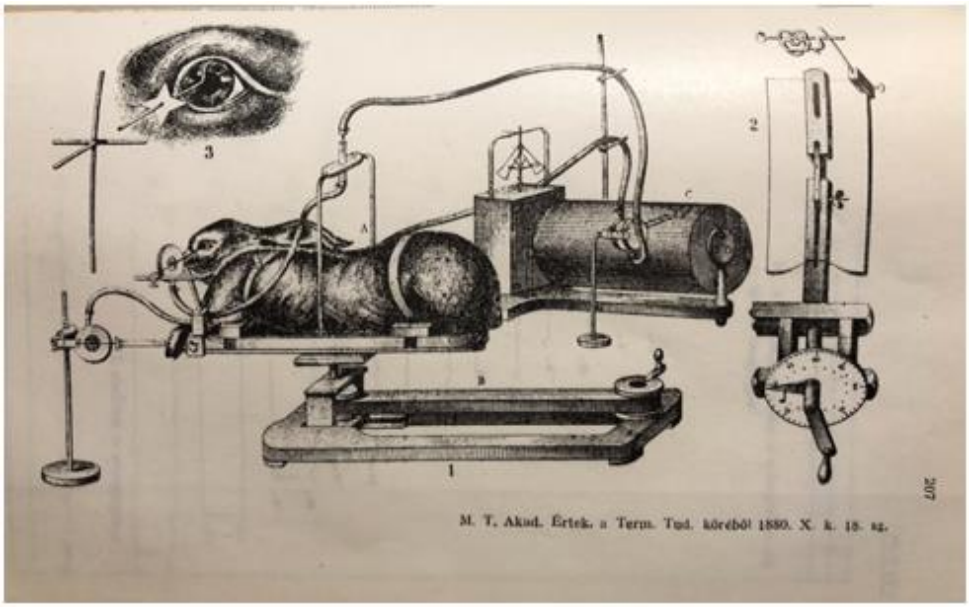
Arról, hogy milyen idegpályákon, milyen idegközpontokon át és hogyan kapcsolódik össze a belsőfül a szemgolyókat mozgató izmokkal korábban még nem rendelkeztek tudományos bizonyítékokkal. Hőgyes Endre ennek a bonyolult feladatnak a megoldására vállalkozott.

A kutatás megtervezése rávilágít Hőgyes tökéletes problémamegoldó gondolkodás képességére, amely a tudományos kutató egyik legnagyobb erénye.

Környei az akadémiai megemlékezésében Hőgyes munkáit így értékelte:

„Hőgyes munkamódszerét látva meg kell állapítanunk, hogy ő volt a kísérleti élettanban az első, aki egy szövevényes reflexműködés pályáit rendszeresen végigkövette. Ezt a módszert ő utána kiterjedten Sherrington alkalmazta a reflexműködések egész sorozatára és vált ezzel a modern idegélettan egyik legnagyobb alakjává” (Alföldy, Z. és Sós, J. 1962: Hőgyes Endre élete és munkássága Budapest, Akadémiai kiadó, pp. 102-103.) (Sherringtont 1932-ben Nobel-díjjal tüntették ki az idegpályák kutatása terén elért eredményeiért.)

Hőgyes korábban forgatásos kísérleteket végzett: azt vizsgálta, hogy a forgatás közben fellépő erők milyen hatást gyakorolnak az asztalon rögzített nyúl testhőmérséklet változásaira. Ekkor észlelte, hogy a kísérleti állat szemei ritmikus mozgásokat végeznek. Mivel a rángások a szemek letakarását követően is észlelhetőek voltak, Hőgyes feltételezte, hogy nem a retina működésével kapcsolatosak. Az utónystagmus (posztrotatoros nystagmus) kifejezést Hőgyes alkalmazta először.



21. ábra Hőgyes Endre forgatóasztala. Az állat a tér mindhárom kitüntetett síkjában (Hőgyes eredeti leírása szerint horizontál, frontál és medián) forgatható volt és az állat szemmozgásait egy kormozott papírhenger rögzítette (Rejtő S. Hőgyes Endre labyrinthus tárgyú dolgozatai (1937), Budapest, Pátria p.207.)

Hőgyes legnagyobb jelentőségű kísérleteit az asszociált szemmozgások idegmechanizmusáról írt dolgozata második részében foglalta össze (Hőgyes 1880).

Kutatásának első céljaként a reflexes szemmozgásokért felelős anatómiai központok lokalizálását tűzte ki.

„…Ha kísérletileg vizsgálat alá vesszük, hogy a forgatás során beálló szemmozgások mily központi idegrendszeri részek kiirtása után maradnak meg változatlanul és mily idegrendszeri részek kiirtására tűnnek el egészen, kikereshetjük azt, hogy az agy, az agyacs, nyúltagy stb. mely részeinek van és mely részeinek nincsen köze a szemmozgásokhoz…”(Rejtő S. Hőgyes Endre labyrinthus tárgyú dolgozatai (1937), Budapest, Pátria p.24)

Figyelemre méltó, hogy már a kutatás tervezésekor a destruktív módszerrel elért eredményeket –más úton, izgatási kísérletekkel – ellenőrizni kívánta.

„…Ha további kiirtások és roncsolások útján sikerül kikeresni a passiv szemmozgásokkal kapcsolatban lévő idegrendszeri részeket, izgatási kisérletekkel kell vizsgálat alá venni a nyert eredmények helyességét. Mert, ha a kérdéses idegrendszeri részek csakugyan befolynak a bilateral szemmozgásokra, izgatásukra hasonszerű bilaterális szemmozgásoknak kell előállani…" (Rejtő S. Hőgyes Endre labyrinthus tárgyú dolgozatai (1937), Budapest, Pátria p.25)

Roncsolásos kísérleteinek eredményeit összefoglalva megállapította, hogy a forgatások által kiváltott szemmozgásokhoz szükségesek a szemmozgató idegek, a szemizmok, a hallóideg magvak, hallóidegek és a hártyás labyrinthus épsége. A látóideg, a nagyagy, és a nyúltagy bizonyos részeinek eltávolítása a reflex kiválthatóságát nem befolyásolta.

Izgatásos kísérleti módszereinek eredményeit összefoglalva megállapította, hogy az agyféltekek és az agydúcok kivitelével ugyanazon területek izgatása váltott ki reflexes szemmozgásokat, mint amelyek eltávolítása ezeket a szemmozgásokat megszüntette.

Egy érdekes dologra szeretném felhívni a figyelmet: valószínűleg Hőgyes írta le először azt a jól ismert jelenséget, amelyet megfigyelhetünk például Ménière-betegségben, amikor a labyrinthus izgalmi tünetei kiesési tünetekbe váltanak át:

„…Ha az izgatás roncsolással is jár, ez izgalmi jelenségek hüdésekbe mennek át, melyek éppen az ellenkező irányú szemeltérésekben és tekerezgésekben állanak, t.i abban, hogy mind a két szem az átellenes oldalra fordul: nevezetesen a sértett oldali szem medial felé, a másik lateral felé és úgy folytatja bilateralis lengéseit..." (Rejtő S. Hőgyes Endre labyrinthus tárgyú dolgozatai (1937), Budapest, Pátria p.51)

Hőgyes valószínűsítette azt is, hogy a vestibularis végkészülékek nyugalmi, egyensúlyi állapotban is folyamatosan impulzusokat továbbítanak a szemizmok felé:

„…Fel kell venni, hogy a két hártyás labyrinthból, normális viszonyok között e bilaterális reflex idegizgalmak nyugalmi állapotában is folytonosan özönlenek a szemizmokhoz és a két szemtekét folytonosan egy közép labilis egyensúlyban tartják…" (Rejtő S. Hőgyes Endre labyrinthus tárgyú dolgozatai (1937), Budapest,Pátria p.42)

Miután kimutatta a VOR anatómiai székhelyét, Hőgyes feladatául tűzte ki a reflex élettani működésének a felderítését.

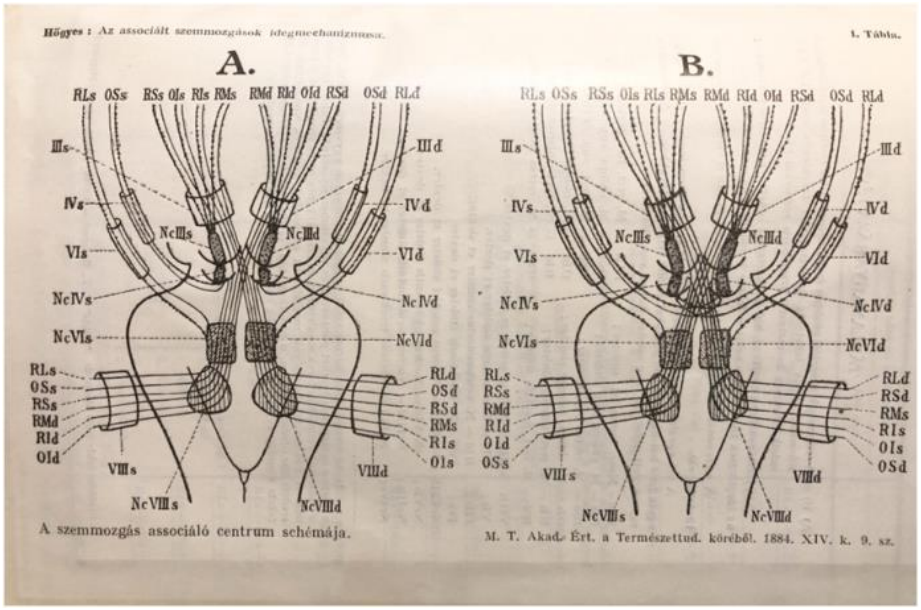
Módszere megegyezett az előző kísérleti módszerrel, azzal a különbséggel, hogy a destruktív, illetve izgatási kísérletek során azt jegyezte fel, hogy bizonyos anatómiai területek destrukciójára vagy izgatására mely külső szemizmok működése szűnik meg vagy váltódik ki.

Kísérletei eredményeképpen megállapította, hogy a bal oldali félkörös ívjárat crista ampullárisa a jobb oldali m. rectus lateralissal és a bal oldali m. rectus mediálissal, a bal oldali elülső ívjárat crista ampullárisa a jobb oldali m. obliquus inferiorral és a bal oldali m. rectus superiorral, a bal oldali hátsó ívjárat crista ampullárisa a bal oldali m. obliquus superiorral és az ellenoldali m. rectus inferiorral áll reflexes összeköttetésben.

Hőgyes forgatásos kísérletei eredményeinek összefoglalását – melyek az otoneurológia tudományának kialakulása szempontjából korszakalkotó jelentőségűek voltak - idézni szeretném:

„… Emlős állatokban az associált akaratlan szemmozgások létrehozására külön associáló ideg-mechanizmus létezik, melynek középpontjai a két mellső ikertest és a hall- idegmagvak közötti agy és nyúltagy részletekben feküsznek, s melyeknek centrifugal pályáját a 6 szemmozgató ideg képezi a 12 szemizommal, centripetal pályáját pedig a hallidegek előcsarnoki ágainak hat ampullaidege a crista acusticában végződő 12 ágával. E coordináló ideg-mechanizmus élettani jelentősége pedig az, hogy a két szemet oly labilis egyensúlyban tartja, melynél fogva az határokig a test és a fej közönséges helyzetváltozásaihoz alkalmazkodik anélkül, hogy a láttengelyek és a retina meridiánjainak a tér fősíkjaihoz helyzetét meg kellessék változtatnia…” (Rejtő S. Hőgyes Endre labyrinthus tárgyú dolgozatai (1937), Budapest, Pátria pp.42-43)

Ezek a jól megtervezett kísérletek voltak az alapjai a vestibuloocularis reflex (VOR) felfedezésének, ezért Hőgyest tekintjük a reflex első leírójának (Szirmai 2017).



22. ábra A vestibuloocularis reflex. Hőgyes eredeti rajza.

A pontozott vonalak a szemmozgató idegek dúcait és direkt szemmozgató pályáit, a vastag folyamatos vonalak a nyúltagy és a híd körvonalait, a vékony folyamatos vonalak a vesztibulookuláris reflex pályáit jelölik. (Rejtő S. Hőgyes Endre labyrinthus tárgyú dolgozatai (1937), Budapest, Pátria p.379)

Az 1950-es években *Szentágothai János* mutatta ki, hogy a labyrinthus és az egyes szemizmok közötti kapcsolat Hőgyes szerinti megállapítása helyes. Kezdetben ugyan Hőgyes két szemizom beidegzését felcserélte, később azonban helyesbítette. Sajnos Hőgyes korszakos műve először csak magyar nyelven jelent meg 1880-ban, bár a publikációból részleteket 1881-ben Klug professzor idézett német nyelven a Jahresberichte für die Fortschritte der Physiologie című lapban, a teljes mű német nyelvű fordítása csak 1913-ban jelent meg (Szentágothai 1950).

Szentágothai kutatásának a célja az volt, hogy meghatározzák a kapcsolatot a félkörös ívjáratok ampulláinak a receptorai és a különböző extraokuláris szemmozgató izmok között.

Kutyákon és macskákon kipreparálták a szemgolyót és mérték az extraokuláris izmok aktivitást, miközben a szintén kipreparált és fiziológiás sóoldattal feltöltött egy meghatározott ívjárat ampulláját ingerelték egy mikropipettából adagolt sóoldat segítségével. A pipettát egy nyomásszabályozóval kötötték össze, tehát lehetőség volt arra, hogy az

ampullopetális és ampullofugális ingerlést alkalmazzanak. A nyomás fenntartása érdekében az ívjárat hosszú karját viasszal obliterálták. Gyakorlati szempontból egy izolált ívjárat-szemizom készítményt hoztak létre. A kutatás eredménye az volt, hogy egyértelműen megállapították, hogy a felső ívjárat ampullájának az ingerlése az ipszilaterális musculus rectus superiorban és a contralaterális musculus inferior obliquusban kelt ingerületet. A hátsó ívjárat cristájának az ingerlésére az ipszilaterális musculus obliqus superior és a contralaterális musculus rectus inferior mutatott válaszreakciót. A horizontális ívjárati crista ingerlésének a hatására az azonos oldali musculus rectus medialis és az ellenoldali musculus rectus lateralis válaszolt az ingerre. Szintén megállapították, hogy a VOR egy 3 neuronból álló reflex. E kutatások eredményeit foglalta össze Szentágothai professzor német nyelvű monográfiájában. A monográfia egy önálló fejezetét *Gömöry András* írta, akinek oroszlánrésze volt e kutatások metodikai kivitelezésében és egyes problémák önálló feldolgozásában (Szentágothai és mtsai 1952).

5.3.2 Magyar származású orvosok felfedezései a vestibuloocularis reflex alacsony és magas frekvenciájú károsodásainak detektálásával kapcsolatos kutatások során

Bárány Róbert a Politzer Ádám által vezetett bécsi Fülészeti klinika munkatársa volt, amikor 1906-ban megjelent alapvető munkája, amely új korszakot indított el az otoneurológia történetében (Bárány 1906).

A kalorikus reakció felfedezésének előzményeként leírja, hogy rendszeresen végzett vízzel hallójárat tisztításokat. A befecskendezés során számos beteg szédülésről panaszkodott. Bárány ilyenkor azt észlelte, hogy bizonyos irányú szemtekerezgés lépett fel (Lorente de Nó R. 1987).

Mintegy húsz esettel kapcsolatos feljegyzés összehasonlítása során kiderült, hogy itt bizonyos törvényszerűségek találhatók, melyek alapelve még ismeretlen. Egy véletlen felismerés lendítette tovább. Az egyik beteg ugyanis megjegyezte, hogy a szédülés csak akkor jelentkezik, ha az öblítő víz nem elég meleg. Máskor a betegek megjegyezték, ha a befecskendezett folyadék túl meleg, a szédülés akkor is jelentkezett (Baloh 2002).

A nystagmusok megfigyelése azt mutatta, hogy a szemrezgések ellentétes irányúak, annak megfelelően, hogy az öblítés hideg, vagy túl meleg vízzel történik. Bárány azonnal felismerte, hogy a folyadék hőfoka felelős a nystagmus fellépéséért. Az is világosnak tűnt, hogy ezek a jelenségek reflexszerűek, az ívjárat hőingerlése váltja ki.

Érdekesen meséli el a Nobel–díjas előadásában az alapötletét arra vonatkozóan, hogy hogyan jött rá arra, hogy a labyrinthus melegítésekor, illetve hűtésekor ellentétes irányú endolympha áramlás indul meg az ívjáratban: gyermekkorából emlékezett egy esetre, amikor is egy lánggal alulról melegített víztartály felső részéhez érve megégette a kezét, míg meglepődve tapasztalta, hogy a tartály alsó része jóval kevésbé meleg tapintatú. Így jött rá arra, hogy a horizontális ívjáratokban a folyadékáramlás meleg ingerésre felfelé irányul, természetesen feltételezve, hogy a beteg a horizontális síktól 30%-ba megemelt fejhelyzetben fekszik (Baloh 2002).

Báránynak az otoneurológiai fejlődése szempontjából alapvető jelentőségű további felfedezései és a kalorikus reakció felfedezése kapcsán kialakult prioritási vita részletes ismertetése túlmutat a disszertáció keretein. Ezzel kapcsolatban utalok Baloh és Gerlinger összefoglaló cikkeire, illetve Tamás előadásában elhangzottakra (Baloh 2002, Gerlinger 2017, Tamás 2015).

Sydney-ben a Royal Prince Albert kórház neurológusa, *Gábor Michael Halmágyi* és kollégája *Ian Stewart Curthoys* egy kétoldali akusztikus tumor miatt operált betegnél figyelték meg, hogy alacsony frekvenciájú (0,2 Hz), kis sebességű fejfordításoknál a VOR jól működött és a beteg könnyedén tudott fixálni egy adott vizuális pontot. Amikor a fejfordítások sebességét gyorsították a páciens szemeivel már nem tudta rögzíteni a pontot, és a szemek a fejfordítások irányába a fejjel együtt elfordultak (Halmágyi és Curthoys 1987). Halmágyi és Curthoys 1988-ban 12 vestibularis neurektómián átesett páciensen scleral search coil technikával rögzítette a vizuális tárgypont fixációjakor létrejövő reflexes szemmozgásokat. Az érzékelő elektródát a corneára fektették. A károsodott oldal felé történő nagy sebességű (250 fok/s), nagy gyorsulású (3000 fok/ sec ^{2}) váratlan, 15-20 fokos passzív fejfordítások után kompenzátoros refixációs szakkádok voltak detektálhatóak (Halmágyi és Curthoys 1988). Ez volt az az alapvető kísérlet, amely során a kutatók leírták a fej-impulzustesztet, a VOR betegágy mellett végezhető fizikális vizsgálómódszerét, mely az otoneurológiai diagnosztika fejlődésének egy újabb mérföldköve volt a 20. században. Következő kísérletükben 14 vesztibularis neurektómián átesett beteg esetében megállapították, hogy a nagyfokú (0,25) horizontális VOR gain csökkenés értékei 1 éves kontroll vizsgálat után sem változtak szignifikánsan (Halmágyi és mtsai 1990). A VOR gain kifejezi, hogy az ívjáratok síkjában végzett fej-impulzusteszt során a szemmozgások milyen hatékonysággal tudják követni a

gyors fejmozgásokat. Számítása úgy történik, hogy a fej-impulzusok során mért maximális szemsebesség értékét elosztjuk a maximális fejsebesség értékével. Ép perifériás vestibularis működés esetén a kapott érték 1.00. Halmágyi és munkatársai 2008-ban kimutatták, hogy néhány páciens már a fej-impulzusteszt alatt is produkál refixációs szakkádokat, melyeket „covert saccade" kifejezéssel jelöltek. A „covert saccade"-ok a klinikai vizsgálat számára láthatatlanok, azokat csak a scleral search coil technikával tudták detektálni (Weber és mtsai 2008). Hat vestibularis neuritisben, 1 bilaterális vestibulopathiában szenvedő, és 1 intratympanális gentamicin kezelésen átesett betegnél, továbbá 8 egészséges felnőtt egyén esetében szimultán mérték scleral search coil technikával és egy újonnan kifejlesztett ún. video-fej-impulzusteszt szemüveggel a horizontális VOR gain értékeit 2009-ben. Megállapították, hogy az új eszköz egy féloldali vestibularis lézió kimutatására egyenértékű a scleral search coil technikával, de klinikai használhatósága egyértelműen jobb (MacDougall és mtsai 2009).

Tizenkét perifériás vestibularis lézióban szenvedő páciens és hét normál vestibularis működésű egyén esetében bizonyították 2013-ban, hogy a VOR gain értékei a vertikális ívjáratok esetében sem különböznek szignifikánsan a scleral search coil és a video-okulográfos mérések során (MacDougall és mtsai 2013). Megállapításra került 2015-ben, hogy a VOR gain értékei a hátsó ívjáratok kivételével az életkor előrehaladtával nem csökkennek szignifikánsan (McGarvie és mtsai 2015). A fej-impulzusteszt kivitelezhető úgy is, hogy a fixációs pont a beteg fejével együtt mozog. A vizsgálat elnevezése: SHIMP teszt (suppression head impulse paradigm test). Gyors, oldalirányú fejmozdításnál a VOR szuppresszió körülbelül 80 ms latenciával indul be. Ekkor a fej-impulzus már csaknem befejeződik és a szemeknek egy antikompenzatórikus refixációs szakkádot kell teljesíteniük, hogy a kivetített célpontot ismételten fixálni tudják. Tehát a szakkádok ebben az esetben az ép vestibularis működést jelzik. Féloldali perifériás lézió esetén a szakkádok hiányoznak vagy szignifikánsan alacsonyabbak az ép oldalhoz képest. A SHIMP vizsgálat előnye, hogy kétoldali ívjárat károsodás esetén pontosan detektálni tudjuk, hogy melyik oldalon károsodott kevésbé a labyrinthus (MacDougall és mtsai 2016).

A hangos hang hatására az emberi szervezetben létrejövő izomfeszülés vagy elernyedés volt az alapja Colebatch és Halmágyi által 1992-ben kifejlesztett forradalmi új metodikának - Vestibular Evoked Myogenic Potential (VEMP) -, amely az otolitszervek mű-

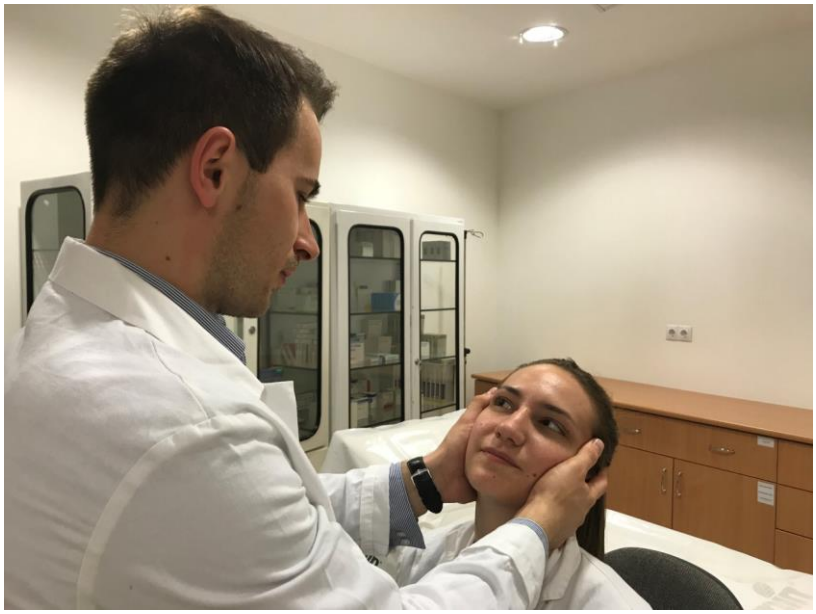
ködésének a vizsgálatára szolgál (Colebatch és Halmágyi 1992). A VEMP vizsgálat kifejlesztése nagy jelentőségű lépés volt az otoneurológiai fejlődése szempontjából, mivel a video-fej-impulzusteszt szemüveg és a VEMP vizsgálatok segítségével lehetőség nyílott a labyrinthus mind a tíz végkészülékének (hat félkörös ívjárat, két sacculus, két utriculus) egymástól független, objektív, kvantitatív vizsgálatára.

6. Következtetések

6.1 Az alapkutatások következtetései

Az első kísérlet eredményeiből arra következtetünk, hogy egészséges egyénekben az ívjáratok végkészülékei egy időben ingerelhetőek magas és alacsony frekvenciájú ingerekkel és alacsony frekvenciájú ingerléssel csökkenthető a rVOR gain értéke.

Erős hideg vizes kalorikus ingerlés ígéretes metodika lehet abból a célból, hogy egészséges alanyokban féloldali akut részleges labyrinth léziót tanulmányozzunk, a meleg vizes ingerléssel pedig azonos oldali labyrinth izgalmat hozhatunk létre. A modell révén lehetőségünk nyílik például arra, hogy az orvostanhallgatók egymáson tanulják meg a fej-impulzusteszt értékelését spontán nystagmus fennállása esetén (pl. SBO-on AVS-ben).



23. ábra A fej-impulzusteszt értékelése a gyakorlati oktatásban.
Az alany a függőleges síktól 60 fokban hátrahajtott fejhelyzetében a horizontális ívjárat vertikális síkban áll, így alkalmas termikus ingerlésre. Hideg vizes ingerlés esetén a Halmágyi-teszt patológiás eredményt mutat az ingerelt oldalon (a szerző fotója).

Az ingerléseket ülő helyzetben, a fej 60 fokban történő hátrahajlítása után kell elvégeznünk, mivel ekkor a horizontális ívjárat vertikális síkban áll. A hideg vizes kalorikus ingerléssel a felső, illetve mindkét vestibularis idegágat érintő vestibularis neuritis-t,

Ménière-roham kiesési fázisát, otitises szövődmény vagy belsőfül ischaemia által okozott labyrinth kiesést, a meleg vizes ingerléssel izolált PICA területi hátsó skála stroke-ot, vestibularis migrént, izoláltan az alsó idegágat érintő vestibularis neuritis-t, Ménière-roham izgalmi vagy oldódási fázisát és otitises szövődmény által okozott labyrinth izgalmat tudunk modellezni. Hideg vizes ingerlés esetén a Halmágyi-teszt patológiás, meleg vizes ingerlés után a Halmágyi–teszt nem patológiás eredményt mutat az ingerelt oldalon.

A második kísérlet eredményeiből arra következtetünk, hogy egészséges egyénekben az alacsony frekvenciájú ingerléssel létrehozott akut vestibularis aszimmetria nem szünteti meg a konvergáló szemállásban, alaphelyzetben, vestibularis ingerlés nélkül kimutatható rVOR gain növekedést. Ezért úgy véljük, hogy a kalorikus ingerlés alacsony frekvenciájú stimulációt jelent, amely aszimmetriát okoz a tónusos/lineáris vestibularis pályák afferens aktivitásában és a cupula elhajlítása révén részlegesen gátolja a nagy gyorsulású fejmozgások közben az anguláris VOR gain-jét. Azonban nem szűnteti meg a környezetfüggő gain modulációt, mivel a nagyfokban modulációra képes non-lineáris/fázisos pályák megőrzik a funkciójukat. Az a tény, hogy az alacsony frekvenciájú akut vestibularis működéscsökkenés ellenére a rVOR gain érték növelhető konvergenciában, fontos szempont lehet a vestibularis rehabilitációban, és aláhúzza az optokinetikus tréning fontosságát (Szirmai 2012).

6.2 A klinikai kutatás következtetései

A győri SBO-on AVS-ák 2/3 részét reprezentáló neuritis vestibularis kórképben indikált natív koponya CT vizsgálatok nagy száma arra utal, hogy az akut ellátás során a perifériás és centrális vestibularis kórképek differenciál diagnosztikája a jelenlegi ellátásban problematikus. Az AVS miatt indikált koponya CT vizsgálatok alig 5%-a diagnosztizált VB stroke-ot és az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal felderített VB-i stroke-ok csaknem egynegyedét a CT vizsgálatok nem detektálták. A VB stroke-ok csaknem 2/3-a izolált szédüléssel jelentkezett, ezért az álnegatív CT lelet és az oculomotoros teszteket nélkülöző neurológiai vizsgálat hibás diagnosztikai döntésekhez vezethet. Az ágy melletti és az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálat a potenciálisan életveszélyes centrális kórképek kiszűrésével fokozta a diagnosztikai biztonságot és a betegbiztonságot. A hatékonyság növelhető volt az eszközös H.I.N.T.S. plusz módszer alkalmazásával. Az

eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal VB stroke-nak diagnosztizált álpozitív esetek előfordultak, azonban a vizsgálat álpozitivitása a betegek biztonságát nem veszélyeztette. Akut, izolált féloldali cochleovestibularis lézió esetében az AVS pontos etiológiáját sem a H.I.N.T.S. plusz, sem a képalkotó vizsgálatok nem tudták megállapítani. A betegbiztonságot fokozza, ha ezeket az eseteket belsőfül ischaemia-nak tekintjük és ennek megfelelő kivizsgálásban részesítjük.

6.3 Az orvostörténeti kutatás következtetése

Az otoneurológiai fejlődésének a mérföldkövei voltak Hőgyes, Bárány és Halmágyi felfedezései, mivel a diagnosztika szempontjából alapvető jelentőségű VOR alacsony és magas frekvenciájú működéscsökkenésének a detektálását tették lehetővé.

7. Összefoglalás

A vestibuloocularis reflex (VOR) teljesítményének a csökkenését okozhatja az alacsony és/vagy a magas frekvenciájú perifériás vestibularis működés területén kialakult károsodás. Az alacsony frekvenciájú vestibularis károsodások hagyományos vizsgálati módszere a kalorikus ingerlés, a magas frekvenciájú vestibularis károsodások alapvető vizsgálati módszere a fej-impulzusteszt. A két vestibularis teszt kombinációjával egészséges egyéneken elvégzett alapkutatásunk első kísérletének eredményei azt igazolják, hogy az ívjáratok végkészülékei egy időben ingerelhetőek magas és alacsony frekvenciájú ingerekkel és alacsony frekvenciájú ingerléssel csökkenthető a rotációs VOR gain értéke. Ezért úgy véljük, hogy a két teszt kombinációjával, hideg vizes ingerlés segítségével patológiás fej-impulzustesztet tudunk modellezni. A második kísérlet eredményei azt igazolták, hogy az alacsony frekvenciájú hideg vizes kalorikus ingerléssel létrehozott akut vestibularis aszimmetria nem szünteti meg a konvergáló szemállásban, alaphelyzetben kimutatható rVOR gain növekedést. Következésképpen, a hideg vizes kalorikus ingerlés nem befolyásolja a non-lineáris/fázisos afferens pályák működését. Eredményeink újabb bizonyítékát szolgáltatják az optokinetikus tréningek hatékonyságának perifériás vestibularis lézió esetén. Klinikai kutatásunk során igazoltuk, hogy az ágy melletti és az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálat alkalmazása a győri SBO-on akut vestibularis szindróma (AVS) tüneteivel jelentkező betegek esetén javította a diagnosztika hatékonyságát és fokozta a diagnosztikai-, és betegbiztonságot az izolált szédüléssel jelentkező hátsó skála stroke-ok kiszűrésével. A diagnosztikai hatékonyság növelhető volt az eszközös H.I.N.T.S. plusz módszer alkalmazásával. Orvostörténeti kutatásunk során megállapítottuk, hogy az otoneurológiai fejlődésének a mérföldkövei voltak Hőgyes, Bárány és Halmágyi felfedezései, mivel a diagnosztika szempontjából alapvető jelentőségű VOR alacsony és magas frekvenciájú működéscsökkenésének a detektálását tették lehetővé.

8. Summary

A decrease in the performance of the vestibuloocular reflex (VOR) can be attributed to the impairment of vestibular function in the low and/or high frequency range. The basic method of assessment of the VOR in the low frequency range is the caloric test; the basic method to do this in the high frequency range is the head impulse test. The results of the first experiment in the group of healthy human individuals using the combination of the two vestibular tests verify the hypothesis, that the vestibular end-organs can be stimulated by both high frequency and low frequency stimuli simultaneously, and the high frequency fast acceleration signal (head impulse) can be influenced by low frequency stimulation (caloric). We concluded that the combination of the two basic vestibular tests can effectively model the pathologic head impulse test by cold caloric irrigation. The results of the second experiment showed that an acute vestibular asymmetry does not abolish the vergence-mediated rVOR gain increase among healthy human individuals through the use of low frequency cold water stimulation. We concluded therefore, that cold water caloric stimulation does not influence the functioning of non-linear/phasic vestibular afferent pathways. Our results show the efficiency of optokinetic training in the case of peripheral vestibular lesions. In our clinical research, we verified the utility of bedside and instrumental H.I.N.T.S. plus examinations and showed that the method increases the diagnostic accuracy in cases with acute vestibular syndrome (AVS) and with isolated dizziness at the Emergeny Ward in Győr. Diagnostic efficency can be increased by implementing the instrumental H.I.N.T.S. plus method. Finally, our research of medical history revealed, that the clinical discoveries by Hőgyes, Bárány and Halmagyi, all served as milestones in the development of otoneurology permitting the effective detection of diagnostically critical VOR decrese at both low and high frequencies.

9. Irodalomjegyzék

Alföldy Z, Sós J. Hőgyes Endre élete és munkássága. Akadémiai kiadó, Budapest, (1962): 102-103.

Avan P, Buki B, and Petit C. (2013) Auditory distortions: Origins and functions. Physiol Rev, 93: 1563–1619.

Baird RA, Desmadryl G, Fernández C, Goldberg JM (1988) The vestibular nerve of the chinchilla. II. Relation between afferent response properties and peripheral innervation patterns in the semicircular canals. J Neurophysiol, 60: 182-186.

Baloh RW. (2002) Robert Bárány and the controversy surrounding his discovery of the caloric reaction. Neurology, 58: 1094–1099.

Bárány R. (1906) Untersuchungen ueber den vom Vestibularapparat des Ohres reflektorisch ausgelösten rhythmischen Nystagmus und seine Begleiterscheinungen. Monatschr Ohrenheilk, 40: 193–297.

Bender MB, Shanzer S. (1983) History of the optokinetic nystagmus. J Neuro-Ophthalmol, 3: 73-88.

Boyle R, Highstein SM. **(**1990) Efferent vestibular system in the toadfish: action upon horizontal semicircular canal afferents. J Neurosci, 10: 1570-1574.

Brandt T, Dieterich M, Strupp M. Vertigo and Dizziness. Springer-Verlag, London, 2013: 25-26.

Brandt T, Huppert D. (2014) Fear of heights and visual height intolerance. Curr Opin Neurol, 27:111–117.

Brandt T, Bauer M, Benson J, Huppert D. (2016) Motion sickness in ancient China: seasickness and cart-sickness. Neurology, 87:331–335.

Breuer J.(1873) Über die Bogengänge des Labyrinths: Vorläufige Mitteilung. Anz Ges d Artze, **7**: 15-18.

Breuer J. (1874) Über die Function der Bogengänge des Ohrlabyrinthes. Wien Med Jahrb, 4: 72-124.

Breuer J. (1903) Studien über den Vestibularapparat S Ber Akad Wiss Wien math-naturw K1,112: 315-394.

Brodsky MC, Donahue SP, Vaphiades M, Brandt T. (2006) Skew deviation revisited. Surv. Ophthalmol, 51: 105–128.

Brown - Séquard CE. Course of lectures on the physiology and pathology of the central nervous system. Collins, Philadelphia, 1860: 179-191.

Buki B, Manuela H, Heinz J. (2016) Vestibular neuritis: Involvement and long-term recovery of individual semicircular canals. Auris Nasus Larynx, 44: 288-293.

Büki B. A szédülés, mint sürgősségi kórkép. In: Büki B (szerk.) Szédülés. Medicina, Budapest, 2017: 21-28. (Hungarian)

Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA. (2007) Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. Lancet, 369: 293-298.

Chen–Huang C, R.A. McCrea, J.M. Goldberg (1997) Contributions of regularly and irregularly discharging vestibular–nerve inputs to the discharge of central vestibular neurons in the alert squirrel monkey. Exp Brain Res, 114: 405–422.

Choi JH, Kim HW, Choi KD, Kim MJ, Choi YR, Cho HJ, Sung SM, Kim HJ, Kim JS, Jung DS. (2014) Isolated vestibular syndrome in posterior circulation stroke. Frequency and involved structures. Neurol Clin Pract, 4: 410–418.

Choi SY, Kim HY, Kim JS. (2016) Chasing dizzy chimera: Diagnosis of combined peripheral and central vestibulopathy. J. Neurol Sci, 371: 69-78.

Clendaniel RA, Minor LB, Lasker DM. (2001) Horizontal Vestibuloocular Reflex Evoked by High-Acceleration Rotations in the Squirrel Monkey. IV. Responses After Spectacle-Induced Adaptation. J Neurophysiol, 86: 1594-1611.

Colebatch JG, Halmagyi GM. (1992) Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation.Neurology. 42:1635-6.

Crum-Brown A. **(**1874) On the sense of rotation and the anatomy and physiology of the semicircular canals of the inner ear. J Anat Physiol, 8: 327-331.

Curthoys IS , Vulovic V , Burgess AM Cornell ED, Mezey LE, Macdougall HG. **(**2011) The basis for using bone-conducted vibration or air-conducted sound to test otolithic function. Ann N Y Acad Sci, 87: 231-241.

Darwin E. Zoonomia, or the laws of organic life. J Johnson, London, 1794: 227–239.

Flourens MJ. (1824) Recherches sur les condtions fondamentales de l'audition. Memoires de la Soci´et´e (Royale) des Sciences, December

Gacek RR, Lyon M. (1974) The localization of vestibular efferent neurons in the kitten with horseradish peroxidase. Acta Otolaryngol, 34: 77-92.

Gerlinger I. (2017) Bárány Róbert (1876–1936) a Nobel-díjas hadifogoly. Fül-orr-gégegyógyászat, 63: 50-57.

Goldberg JM, Fernández C. (1980) Efferent vestibular system in the squirrel monkey: Anatomical location and influence on afferent activity. J Neurophysiol, 63: 986-997.

Goldberg JM, Smith CE, Fernández C. (1984) Relation between discharge regularity and responses to externally applied galvanic currents in vestibular nerve afferents of the squirrel monkey. J Neurophysiol, 51: 1236-1245.

Goldberg JM, Desmadryl G, Baird RA, Goldberg JM. (1990) The vestibular nerve of the chinchilla. IV. Discharge properties of utricular afferents. J Neurophysiol, 63: 781-796.

Goldberg JM, Fernández C. (1977) Conduction times and background discharge of vestibular afferents. Brain Res, 122: 545-550.

Grossman GE, Leigh RJ,Abel LA, Lanska DJ, Thurston SE. (1981) Frequency and velocity of rotational head perturbations during locomotion. Exp Brain Res, 70: 470–476.

Halmagyi GM, Curthoys IS. (1988) A clinical sign of canal paresis. Arch Neurol, 45: 737–739.

Halmagyi GM, Curthoys IS, Cremer PD,Henderson CJ, Staples M. (1990) Head impulses after unilateral vestibular deafferentation validate Ewald's second law. J Vestib Res, 1: 187–197.

Halmagyi GM, Curthoys IS. Human compensatory slow eye movements in the absence of vestibular function. In: Graham MD, Kemink JL (eds.), The Vestibular System: Neurophysiologic and Clinical Research. Raven Press, New York, 1987: 471–479.

Halmagyi GM, Curthoys IS, Cremer PD, Henderson CJ, Todd MJ, Staples MJ, D'Cruz DM. (1990) The human horizontal vestibulo-ocular reflex in response to high-acceleration stimulation before and after unilateral vestibular neurectomy. Exp Brain Res, 81: 479-90.

Hatano S. (1976) Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. Bulletin of the World Health Organisation. 54:541–553.

Haynes DE , O'Malley M ,Cohen S , Watford K , Labadie RF. (2007) Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. Laryngoscope, 117:3-15.

Hinchcliffe R. (1968) Nystagmus rate as an index of caloric test response. Acta Otolaryngol, 65: 311–315.

Hitzig E. (1871) Über galvanischen Schwindel. Arch Ohren-, Nasen- Kehlkopfheilk, 5: 34–37.

Homérosz. Iliász. Lampert, Budapest, 1902:124.

Hőgyes, E. (1880) Az akaratlan együttjáró (associalt) kétoldali szemmozgások idegmechanizmusáról. Orv. hetil. 23: 17-29.

Hude C. Areteaus Corpus Medicorum Graecorum II. Akademie-Verlag, Berlin, 1958: 120.

Hudspeth AJ, Corey DP. (1977) Sensitivity, polarity, and conductance change in the response of vertebrate hair cells to controlled mechanical stimuli. Proc Natl Acad Sci, 74: 2407–2411.

Hudspeth AJ, Lewis RS. (1988) A model for electrical resonance and frequency tuning in saccular hair cells of the bull-frog, Rana catesbeiana. J Physiol, 400: 275–297.

Huh YE , Koo JW, Lee H, Kim JS. (2013) Head-shaking aids in the diagnosis of acute audiovestibular loss due to anterior inferior cerebellar artery infarction. Audiol Neurootol, 18: 114-124.

Huppert D, Oldelehr H, Krammling B, Benson J, Brandt T. (2016) What the ancient Greeks and Romans knew (and did not know) about seasickness. Neurology, 86:560–565.

Huppert D, Brandt T. (2017) Descriptions of vestibular migraine and Menière's disease in Greek and Chinese antiquity. Cephalalgia, 37:385–390.

Huppert D, Benson J, Brandt T. (2017) A historical view of motion sickness—a plague at sea and on land, also with military impact. Front Neurol, 8:114-117.

Hübner PP, Khan SI, Migliaccio AA. (2015) The mammalian efferent vestibular system plays a crucial role in the highfrequency response and short-term adaptation of the vestibuloocular reflex J Neurophysiol, 114: 3154–3165.

Hübner PP, Khan SI, Migliaccio AA. (2017) The mammalian efferent vestibular system plays a crucial role in vestibulo-ocular reflex compensation after unilateral labyrinthectomy. J Neurophysiol, 117: 1553–1568.

Hwang DY , Silva GS , Furie KL, Greer DM. (2012) Comparative sensitivity of computed tomography vs. magnetic resonance imaging for detecting acute posterior fossa infarct. J Emerg Med, 42: 559-565.

Im DH , Yang YS , Choi H, Choi S, Shin JE, Kim CH. (2017) Spontaneous nystagmus in horizontal semicircular canal canalolithiasis. Medicine, 34:e7849.

Jeong SH, Kim JS , Baek IC, Shin JW, Jo H, Lee AY, Kim JM. (2013) Perverted head impulse test in cerebellar ataxia. Cerebellum, 12: 773-775.

Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh YH, Newman-Toker DE. (2009) HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. Stroke, 40: 3504–3510.

Kattah JC, Dhanani SS, Pula JH, Mantokoudis G, Tehrani ASS, Toker DEN (2013) Vestibular signs of thiamine deficiency during the early phase of suspected Wernicke encephalopathy. Neurol Clin Pract, 3: 460–468.

Kerber KA, Meurer WJ, West BT, Fendrick AM. (2008) Dizziness Presentations in U.S. Emergency Departments, Acad Emerg Med, 15: 744-750.

Kerber KA. (2013) Acute continuous vertigo. Semin Neurol, 33: 173-8.

Kerber KA, Meurer WJ, Brown DL, Burke JF, Hofer TP, Tsodikov A, Hoeffner EG, Fendrick AM, Adelman EE, Morgenstern LB. (2015) Stroke risk stratification in acute dizziness presentations: A prospective imaging-based study. Neurology, 85: 1869–1878.

Kim HJ, Lee SH, Park JH, Choi JY, Kim JS. (2014), Isolated vestibular nuclear infarction: report of two cases and review of the literature. J Neurol, 261: 121–129.

Kim SH, Zee DS, Lac S, Kim HJ, Kim JS (2016) Nucleus prepositus hypoglossi lesions produce a unique ocular motor syndrome. Neurology, 87: 2026–2033.

Kim KS, Minor LB, Della Santina CC, Lasker DM. (2011) Variation in response dynamics of regular and irregular vestibular-nerve afferents during sinusoidal head rotations and currents in the chinchilla. Exp Brain Res, 210: 643–649.

Kim SH, Park SH, Kim HJ, Kim JS. (2015) Isolated central vestibular syndrome. Ann N Y Acad Sci, 1343: 80-89.

Kingma H.: Lecture, Anatomy and physiology of VOR, Vestibular Masterclass, Amsterdam , 2016, September 16.

Lasker DM, Ramat S, Carey JP, Minor LB. (2002) Vergence-mediated modulation of the human horizontal angular VOR provides evidence of pathway-specific changes in VOR dynamics. Ann N Y Acad Sci, 956: 324–337.

Lasker DM ,Backous DD, Lysakowski A, Griffin LD, Minor LB. **(**1999), Horizontal vestibuloocular reflex evoked by high-acceleration rotations in the squirrel monkey. II. Responses after canal plugging. J Neurophysiol, 82: 1271–1285.

Lasker DM, Hullar TE, Minor LB. (2000) Horizontal vestibuloocular reflex evoked by high-acceleration rotations in the squirrel monkey. III. Responses after labyrinthectomy. J Neurophysiol, 83: 2482–2496.

Lidvall HF. (1961) Vertigo and nystagmus responses to caloric stimuli repeated at short intervals. Acta Otolaryngol, 53: 33–44.

Lysakowski A, Minor LB, Fernández C, Goldberg JM. (1995**)** Physiological identification of morphologically distinct afferent classes innervating the cristae ampullares of the squirrel monkey. J Neurophysiol, 73: 127-129.

Lysakowski A, Goldberg JM. Morphophysiology of the vestibular sensory periphery. In: Highstein SM, Fay RR, Popper AN (eds.), The vestibular system. Springer Verlag, New York, 2004: 57-152.

MacDougall HG, Weber KP,McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. (2009) The video head impulse test: Diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. Neurology, 73: 1134–1141.

MacDougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS, Weber KP. (2013) The video Head Impulse Test (vHIT) detects vertical semicircular canal dysfunction. PLoS One, 8: e61488.

Marra F, Ruckenstein J, Richardson K. (2017) A meta-analysis of stroke risk following herpes zoster infection. BMC Infect Dis, 17: 198-200.

McConville KM, Tomlinson RD, Na EQ. (1996) Behavior of eye-movement-related cells in the vestibular nuclei during combined rotational and translational stimuli. J Neurophysiol, 76: 3136–3148.

McGarvie LA, MacDougall HG, Halmagyi GM, Burgess AM, Weber KP, Curthoys IS (2015) The video head impulse test (vHIT) of semicircular canal function – age-dependent normative values of VOR gain in healthy subjects. Front Neurol, 6: 154-158.

McGarvie LA, MacDougall HG, Halmagyi GM, Rogers SJ, Manzari L, Burgess AM, Curthoys IS, Weber KP. (2016) A new saccadic indicator of peripheral vestibular function based on the video head impulse test. Neurology, 87: 410–418.

Mach E. (1873) Physikalische Versuche über den Gleichgewichssinn des Menschen. S Ber Akad Wiss Wien math-naturw K1, 68: 124-140.

Mantokoudis G, Tehrani AS, Wozniak A, Eibenberger K, Kattah JC, Guede CI, Zee DS, Newman-Toker DE. (2014) VOR Gain by Head Impulse Video-Oculography Differentiates Acute Vestibular Neuritis From Stroke. Otol Neurotol, 83: 1-10.

Meniere P. (1861) Memoire sur des lesions de l'oreille interne dominant lieu a des congestion cerebrale apoplectiforme. Gaz Med Paris, 16: 597–601.

Migliaccio AA, Minor LB, Carey JP. (2008) Vergencemediated modulation of the human angular vestibulo-ocular reflex is unaffected by canal plugging. Exp Brain Res, 186: 581–587.

Migliaccio AA, Minor LB, Carey JP. (2004), Vergencemediated modulation of the human horizontal vestibuloocular reflex is eliminated by a partial peripheral gentamicin lesion. Exp Brain Res, 159: 92–98.

Migliaccio AA, Della Santina CC, Carey JP. (2013) Transmastoid galvanic stimulation does not affect the vergence-mediated gain increase of the human angular vestibulo-ocular reflex. Exp Brain Res, 224: 489–499.

Migliaccio AA, Minor LB, Carey JP. (2004) Vergencemediated modulation of the human horizontal vestibuloocular reflex is eliminated by a partial peripheral gentamicin lesion. Exp Brain Res, 159: 92–98.

Migliaccio AA, Minor LB, Carey JP. (2008) Vergencemediated modulation of the human angular vestibulo-ocular reflex is unaffected by canal plugging. Exp Brain Res, 186: 581–587.

Mike, A,Tamás TL,Tompos T. Szédüléssel járó kórképek sürgősségi diagnosztikája. Előadás, elhangzott a Nyugat-Pannon Neurológiai Fórumon Nagykanizsán, 2016 december 1-én.

Mike A, Tamás TL. (2018) Szemléletváltás a szédüléssel és egyensúlyzavarral járó kórképek ellátásában. Ideggyogy Sz, 71:221-235.

Minor LB, Lasker DM. (2009) Tonic and phasic contributions to the pathways mediating compensation and adaptation of the vestibulo-ocular reflex. J Vestib Res, 19: 159–170.

Minor LB, Lasker DM, Backous DD, Hullar TE. (1999) Horizontal vestibuloocular reflex evoked by high-acceleration rotations in the squirrel monkey. I. Normal responses. J Neurophysiol, 82: 1254–1270.

Morita S, Suzuki M, Iizuka K. (2011) False-negative diffusion-weighted MRI in acute cerebellar stroke. Auris Nasus Larynx, 38: 577–582.

Mulch G, Leonardy G, Petermann W. (1978) Which are the parameters of choice from the evaluation of caloric nystagmus? Arch Otorhinolaryngol, 221: 23–35.

Nagy F. (2017) Szédüléssel járó panaszok sürgősségi ellátása. Orvtovábbk szle, 24: 19-23.

Nagy F. A szédülések diagnosztikája. In: Gerlinger I (szerk.), Tünetorientált fül-orr-gégészet. Medicina, Budapest, (2013): 79-100.

Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T.H. (2001) The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. Neurology, 56: 436–441.

Newman-Toker DE, Hsieh YH, Camargo CA Jr, Pelletier AJ, Butchy GT, Edlow JA. (2008) Spectrum of dizziness visits to US emergency departments: cross-sectional analysis from a nationally representative sample. Mayo Clin Proc, 83: 765-775.

Newman-Toker DE, Kerber KA. Misdiagnosing dizzy patients: common pitfalls in clinical practice. In: Newman-Toker DE, Kerber KA, Meurer JW (eds.), Emergency neuro-otology: diagnosis and management of acute dizziness and vertigo. Elsevier, Philadelphia, (2015): 565-575.

Newman-Toker DE, Kerber KA, Hsieh YH, Pula JH, Omron R, Saber Tehrani AS, Mantokoudis G, Hanley DF, Zee DS, Kattah JC. (2013), HINTS outperforms ABCD2 to screen for stroke in acute continuous vertigo and dizziness. Acad Emerg Med, 20: 986– 996.

Newman-Toker DE, Kerber KA. TiTrATE: A Novel, Evidence-Based Approach to Diagnosing Acute Dizziness and Vertigo. In : Newman-Toker DE, Kerber KA, Meurer JW (eds.), Emergency neuro-otology: diagnosis and management of acute dizziness and vertigo. Elsevier, Philadelphia, 2015:579-599.

Newman-Toker DE. (2007) Diagnosing dizziness in the emergency department. PhD Thesis, Johns Hopkins University

Newman-Toker DE, Della Santina CC , Blitz AM. (2016) Vertigo and hearing loss. Handb Clin Neurol, 136: 905-921.

de Nó L. Facets of the life and work of Professor Robert Bárány (1876–1936). In: Graham MD, Kermink JL (eds.), The vestibular system: neurophysiologic and clinical research. New York, Raven Press,1987:1–16.

Plotnik M., Marlinski V., Goldberg JM. (2002) Reflections of efferent activity in rotational responses of chinchilla vestibular afferents. J Neurophysiol, 88: 1234-1239.

Politzer A. From the Earliest Times to the Middle of the Nineteenth Century, in: S. Milstein, C. Portnoff, A.Coleman (eds.), History of Otology. Columella Press, 1981.

Purkyně JE. Commentatio de examine physiologico organi visus et systematis cutanei. University of Breslau Press, Prussia,1823.

Rejtő S. Hőgyes Endre dr Labyrinthus-tárgyú dolgozatai. Pátria, Budapest. 1937:83-85.

Robinson DA. (1981) The use of control systems analysis in the neurophysiology of eye movements. Annu Rev Neurosci, 4: 463–503.

Savitz SI , Caplan LR, Edlow JA. (2007) Pitfalls in the diagnosis of cerebellar infarction, Acad Emerg Med, 14: 63-68.

Schottenloher M. Geometrie und Symmetrie in der Physik. Springer-Verlag, London,1995: 56.

Shakespeare W. Rómeó és Júlia. Budapest, Lampert, 1901: 278.

Smith CE, Goldberg JM. (1986) A stochastic afterhyperpolarization model of repetitive activity in vestibular afferents. Biol Cybern, 54: 41-49.

Spoon CE, Grant JW. (2012) Experimental measurement of utricle dynamic response. J Vestib Res, 22: 57-68.

Sylaja PN, Coutts SB, Krol A, Hill MD, Demchuk AM. (2008) When to expect negative diffusion-weighted images in stroke and transient ischemic attack. Stroke, 39: 1898–1900.

Szentágothai J. (1950) The elementary vestibuloocular reflex arc. J. Neurophysiol, 13: 395–407.

Szirmai Á. Az egyensúlyzavarok differenciáldiagnosztikája és terápiája, Semmelweis kiadó,Budapest,2006:

Szirmai Á, Küstel M, Pánczél G, Kocher I, Répássy G, Nagy Z. (2001) Evidences of vascular origin of cochleovestibular dysfunction. Acta Neurol Scand, 104:68-71.

Szirmai, Á. (2012) Experiences with complex vestibular rehabilitation. Int Tinnitus J, 17:112-6.

Szirmai, Á. (2011) Szédülés a mindennapi gyakorlatban. Fül-orr-gégegyógyászat, 57: 201-207.

Szirmai, Á. A vesztibulookuláris reflex (VOR) első leírója :Hőgyes Endre. Előadás: Szédülésdiagnosztika: a vesztibulogram és egyéb újdonságok, orvosok számára akkreditált továbbképzés, Győr, 2017.szeptember 08-09.

Szirmai Á, Maihoub S, Tamás L.(2018) Asszisztált egyensúlyi tréning hatékonysága krónikus vestibularis rendszeri szédülésben Orv Hetil, 159: 470–477.

Szentágothai J. Die Rolle der einzelnen Labyrinthrezeptoren bei der Orientation von Augen und Kopf im Raume. Akadémiai Kiadó, Budapest,1952

Tamás TL,Weber KP, Bockisch CJ, Straumann D, Lasker DM, Büki B, Tarnutzer AA, (2016) Cold Thermal Irrigation Decreases the Ipsilateral Gain of the Vestibulo-Ocular Reflex. Ear Hear, 38: 193-199.

Tamás TL, Garai T, Tompos T, Szirmai Á. (2016) Szédülés vizsgálata a sürgősségi osztályon: új, ágy melletti diagnosztikai eljárások. Orv hetil, 157: 403-409.

Tamás TL, Mike A. (2017): Izolált szédülést okozó hátsó skála stroke-ok sürgősségi diagnosztikája. Magyar mentésügy, 31: 23-29.

Tamás TL, Lundberg YW, Büki B. (2018) Vergence increases the gain of the human angular vestibulo-ocular reflex during peripheral hyposensitivity elicited by cold thermal irrigation. J Vestib Res, 27: 265-270.

Tamás TL, (2015): Bárány után 100 évvel - új vizsgálóeljárások az otoneurológiában. Előadás: A Magyar Fül-, Orr-, Gége és Fej-, Nyaksebész Orvosok Egyesülete Otoneurológiai Szekciójának tudományos ülése, Budapest. 2015. február 21.

Tainmont J. (2009) A historical vignette (13.). “Who are you, Nystamus”? A semantic and historical approach. B-ENT.5:55-63.

Tarnutzer AA, Berkowitz AL, Robinson KA, Hsieh YH, Newman-Toker DE. (2011) Does my dizzy patient have a stroke? A systematic review of bedside diagnosis in acute vestibular syndrome. CMAJ, 183: 571-592.

Tehrani ASS, Kattah JC, Mantokoudis G, Pula JH, Nair D, Blitz A, Ying S, Hanley FD, Zee DS, Newman-Toker DE. (2014) Small strokes causing severe vertigo frequency of false-negative MRIs and nonlacunar mechanisms Neurology, 83: 169–173.

Trinus K, Claussen CF. (2017) International Clinical Protocol on Vestibular Disorders (Dizziness). International Tinnitus Journal, 21:168-178.

Varga Cs, Nagy F, Drubits K. (2014) A sürgősségi ellátásban szédüléssel jelentkező betegek adatainak elemzése. Ideggyogy Sz, 67: 193-200.

Wasay M, Dubey N , Bakshi R. (2005) Dizziness and yield of emergency head CT scan: is it cost effective? Emerg Med J, 22: 312-317.

Weber KP, MacDougall HG, Halmagyi GM, Curthoys IS. (2009) Impulsive testing of semicircular-canal function using video-oculography. Ann N Y Acad Sci, 1164: 486–491.

Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Pratap S, Curthoys IS, Halmagyi GM. (2008) Inter-ocular differences of the horizontal vestibulo-ocular reflex during impulsive testing. Prog Brain Res, 171: 195–198.

Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. (2008) Head impulse test in unilateral vestibular loss – vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. Neurology, 70: 454–463.

Wiest G, Baloh RW. (2002) The pioneering work of Josef Breuer on the vestibular system. Arch Neurol, 59: 1647-53.

Yagi T, Simpson NE, Markham CH. (1977) The relationship of conduction velocity to other physiological properties of the cat's horizontal canal neurons. Exp Brain Res, 30: 587-593.

10. Saját publikációk jegyzéke

10.1 A disszertációhoz kapcsolódó saját közlemények

Tamás TL, Tompos T, Garai T, Szirmai Á. (2015) Új vizsgálóeljárások az otoneurológiában. Fül-orr-gégegyógyászat, 61: 49-53.

Tamás TL, Tompos T, Garai T, Szirmai Á. (2015) A belsőfül vestibularis végkészülékeinek objektív vizsgálatával szerzett tapasztalataink. Fül-orr-gégegyógyászat, 61: 54-58.

Tamás TL, Weber KP, Bockisch CJ, Straumann D, Lasker DM, Büki B, Tarnutzer AA. (2016) Cold Thermal Irrigation Decreases the Ipsilateral Gain of the Vestibulo-Ocular Reflex. Ear Hear, 38: 193-199.

Tamás TL, Garai T, Tompos T, Szirmai Á. (2016) Szédülés vizsgálata a sürgősségi osztályon: új, ágy melletti diagnosztikai eljárások. Orv Hetil, 157: 403-409.

Tamás TL, Mike A. (2017): Izolált szédülést okozó hátsó skála stroke-ok sürgősségi diagnosztikája. Magyar Mentésügy, 31: 23-29.

Tamás TL, Garai T, Király I, Mike A, Nagy Cs, Paukovics Á, Schmidt P,Szatmári F, Tompos T, Vadvári Á, Szirmai Á. (2017) Az akut vestibularis szindróma sürgősségi diagnosztikájával szerzett tapasztalataink. Orv Hetil, 158: 2029-2040.

Tamás TL, Lundberg YW, Büki B. (2018) Vergence increases the gain of the human angular vestibulo-ocular reflex during peripheral hyposensitivity elicited by cold thermal irrigation. J Vestib Res, 27: 265-270.

10.2. A disszertációtól független saját közlemények

Tamás TL, Pellek S, Zemplén B. (2001) Tapasztalataink glotto-subglotticus tumorok radikális műtéteinél végzett paratrachealis és felső mediastinalis blockdissectiókkal. Fül-orr-gégegyógyászat, 47: 32-36.

11. Köszönetnyilvánítás

Elsődlegesen köszönöm feleségemnek, Kingának, hogy a stabil családi hátteret biztosította számomra az elmúlt időszakban. Nem volt könnyű helyzetben… Gyermekeim türelméért- mellyel gyakran visszaéltem - szintén hálás vagyok. Családom többi tagjának is köszönöm az önzetlen támogatást. Köszönöm a kollégáimnak, hogy a tudományos munkám miatti elfoglaltságom idején vállalták a helyettesítésemet és azt is, hogy érdekes, sokszor igazi kihívást jelentő szédülő betegekkel bőven ellátták az otoneurológiai rendelésünket. Ugyanezért a sürgősségi és a neurológiai osztályon dolgozó kollégáknak is köszönettel tartozom (Mike Andrea főorvos Asszony együttműködése nélkül ez a PhD disszertáció nem jöhetett volna létre…) Remélem, rászolgáltam a bizalmukra és a betegek bizalmára, akiknek szintén hálás vagyok. Köszönöm Gulyás Lilla, Harmath Imrich, Mészáros Mátyás, Saródi Zoltán rezidens doktoroknak, hogy a kutatás során ők is vállalták a kísérleti alanyok szerepét. Aranyosi Veronika és Bacskó Rita asszisztensnőnek és a központi audiológia állomás munkatársnőinek is hálával tartozom, akik annak ellenére, hogy sokszor „beleszédültek" a munkába, segítségemre voltak a vizsgálatok során. Köszönöm a győri vállakozóknak és az önkormányzatnak, a kórház vezetésének a vHIT szemüveg beszerzéséhez nyújtott támogatását és az otoneurológiai labor kialakításában nyújtott segítségüket. Néhai Hochenburger Emil főorvos Úr szerettette meg velem az otoneurológiát és az általa alapított otoneurológiai labor a mai napig etalon számomra. Tompos Tamás és Garai Tibor főorvos Uraknak is köszönöm a sokoldalú segítségét, az elmúlt évek közös munkáját, a tudományos igényű gyógyítási szemléletüket, amely sokat segített a betegeim kezelése során. Köszönöm Bencsik Beáta tanárnőnek, hogy az otoneurológia szekció vezetésében és a kongresszusok szervezésében segítségemre volt, tanácsai mindig a legjobbkor érkeztek. Köszönöm témavezetőmnek Szirmai Ágnes docens asszonynak, hogy meglátta bennem az otoneurológust és szakmai fejlődésemet professzionális módon támogatta. Következetessége, munkabírása, szakmai igényessége példaértékű számomra. Végül, de nem utolsósorban hálás köszönettel tartozom Büki Béla tanár Úrnak az ötletért, amelyből úgy tűnik, megszületett egy PhD disszertáció. Közös munkánk minden pillanatát élveztem.