

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta
Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Faktory ovlivňující vestibulární kompenzaci u pacientů
po operaci vestibulárního schwannomu

MUDr. Zuzana Balatková

2019

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.

Školící pracoviště: Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1.LF UK a FN v Motole

Školitel: As. MUDr. Zdeněk Čada, Ph.D.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

1. ÚVOD	6
2. HYPOTÉZA A CÍLE PRÁCE	9
3. METODIKA	9
4. VÝSLEDKY	11
5. DISKUSE	13
6. ZÁVĚR	18
7. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	20

Abstrakt

Operace vestibulárního schwannomu vede u většiny pacientů ke vzniku jednostranné akutní periferní či kombinované vestibulární léze v důsledku chirurgického přerušení obou větví vestibulárního nervu. Pooperačně se stav projevuje poruchami posturální stability, závratí, oscilopsií a někdy i vegetativním doprovodem. Trvání vestibulárních symptomů je závislé především na centrální kompenzaci, při které hraje dominantní roli mozeček. Kompenzace je ovlivněna různými faktory, ty jsou dané stavem pacienta a velikostí tumoru, vlastní funkčností vestibulárního systému, a dále jsou to faktory navozené terapeutem. Terapeutickou snahou je rychlé navození kompenzačních mechanismů a zkrácení doby kompenzace. Cílem práce bylo podrobné prostudování vlivů ovlivňujících kompenzaci a aktivní ovlivnění procesu vestibulární kompenzace jako takové.

Mezi základní používané postupy patří časně zahájená řízená vestibulární rehabilitace, která u většiny pacientů vede k rychlejší rekonvalescenci. I při maximální péči se u některých pacientů nedaří dosáhnout plné kompenzace, což vede k trvalému funkčnímu deficitu projevujícím se nejčastěji posturální instabilitou. Prehabituace je možný způsob vedoucí k urychlení kompenzace. Při chemické prehabituaci je aplikováno ototoxické antibiotikum intratympanálně, což vede k funkčnímu výpadku labyrintu a tím je kompenzace započata již v předoperačním období. Prehabituace by hypoteticky měla vést ke snížení intenzity závratí po operaci a ke zkrácení doby centrální kompenzace.

Do studie byli zařazeni pacienti s vestibulárním schwannomem (N=138), kteří podstoupili chirurgický výkon pro tento tumor. U pacientů byla hodnocena kvalita života, vertiginózní obtíže a psychický profil pomocí validizovaných dotazníků a dále byly hodnoceny objektivní příznaky klinickým vyšetřením a objektivními metodami. U pacientů byl hodnocen vliv předoperačně gentamicinem navozené jednostranné periferní vestibulární ablace. Nebyl prokázán jednoznačný vliv na pooperační kompenzaci, pacienti však vykazovali signifikantně nižší citlivost k 3D optokinetické stimulaci. Při detailním vyšetření optokinetického nystagmu byl prokázán signifikantní rozdíl mezi gentamicinem prehabituovanou a kontrolní skupinou. Rozdílné výsledky korelovaly i s psychickým laděním pacientů. Naopak abnormální výsledky okulomotorických testů svědčící pro centrální vestibulární lézi nevedly k nepříznivému ovlivnění procesu kompenzace. Podrobné přístrojové vyšetření vestibulární funkce v pooperačním období vede k lepšímu pochopení procesu kompenzace a je přínosné pro plánování rehabilitace.

Abstract

Vestibular schwannoma surgery causes in majority of patients the unilateral peripheral or combined vestibular lesion due to surgical interruption of both branches of vestibular nerve. It manifests postoperatively with postural instability, vertigo, oscilopsia and even with vegetative symptoms. Central compensation, in which cerebellum plays dominant role, influences duration of the symptoms. Factors affecting compensation may be divided into several groups (general health status of a patient, the tumor itself, actual state of function of vestibular system, external factors induced by a therapist). Therapeutic aim is to induce compensatory mechanisms as soon as possible and to reduce overall duration of the compensation. The aim of this study is to consider predictive factors influencing central vestibular compensation and to influence the vestibular compensation itself.

Early operated vestibular rehabilitation is a basic procedure. It leads to faster recovery in majority of patients. Even with maximal effort the full compensation is not always achieved. It results in permanent deficit of vestibular function manifested with postural instability. However in some patients it is difficult to achieve full compensation despite maximum effort of a physiotherapist and that results in permanent functional deficit manifesting with postural instability. Chemical prehabitation with gentamicin is one of the options how to achieve this goal. Ototoxic antibiotic is installed intratympanically which causes reduction of vestibular function and helps to start compensatory mechanisms already in preoperative period. Reduction of duration of the whole compensatory process and reduction of intensity of vertigo should be achieved.

Patients with vestibular schwannoma (N=138), who underwent surgery, were included in the study. Quality of life, vertiginous problems and psychic profile were evaluated by questionnaires. Objective symptoms were evaluated by clinical examination and objective examination methods. Effect of preoperative chemically induced vestibular ablation was assessed. There wasn't proven definite influence on postoperative compensation but patients were significantly more resistant to 3D optokinetic stimulation. Examination of optokinetic nystagm revealed difference between prehabituated and control group. Difference in results correlated also with psychic condition. Abnormal results of oculomotoric tests which proved central abnormalities do not affect process of compensation negatively. Detailed objective examination of vestibular function postoperatively helps to understand the process of compensation better and is beneficial for vestibular rehabilitation planning.

1. Úvod

Poruchy rovnováhy se v populaci vyskytují asi u 20 až 30 procent populace, významně častěji se vyskytují u geriatrické populace. Z hlediska etiologie se může jednat o vestibulární a nevestibulární příčinu poruchy rovnováhy. Vestibulární poruchy dále dělíme na periferní, při kterých dochází k postižení vnitřního ucha či osmého hlavového nervu, a centrální, při kterých jsou postižena vestibulární jádra, mozeček, komisurální vlákna či asociovaná mozková kůra. Nevestibulární příčiny poruchy rovnováhy jsou způsobeny poruchou v jiném orgánovém systému, vyskytují se například u některých kardiovaskulárních onemocnění, při postižení zraku u intoxikací či psychiatrických onemocnění apod. Dalším faktorem, který může způsobit poruchu rovnováhy, je polypragmázie, ta je velmi častá zejména u osob vyššího věku (Čada Z. 2017). Při vyšetřování osob s poruchou rovnováhy musíme vždy pomýšlet i na vzácnější organické příčiny poruchy rovnováhy. Sem patří především tumory mostomozečkového koutu. Nejčastější z nich je vestibulární schwannom.

Základními reflexy vestibulárního systému jsou vestibulookulární, vestibulospinální a vestibulokolický reflex. Vestibulookulární reflex zajišťuje zachování zrakové ostrosti při rychlém pohybu hlavou. Vestibulookulární reflex lze vyvolat jak rotačním pohybem, aferentace z kanálků, tak i pohyby translačními, aferentace z otolitů. Vestibulospinální, vestibulokolický a cervikokolický reflex jsou zajišťovány spoluprací vestibulárního systému se somatosensorickým, především jeho proprioceptivní částí. Somatosenzorický systém informuje mozek o poloze jednotlivých částí těla ve vztahu k prostoru i ve vztahu jednotlivých částí mezi sebou. Tyto reflexy zajišťují stabilizaci těla v prostoru (vestibulospinální), stabilizaci hlavy v prostoru (vestibulokolický), a stabilizaci hlavy vůči trupu (cervikokolický) (Allum J.H. 1995).

Jednostranný výpadek vestibulárního systému má za následek poruchu rovnováhy. Modelovým příkladem jednostranné vestibulární léze je stav po operaci vestibulárního schwannomu, během níž je přerušena vestibulární nerv, respektive obě jeho větve. Vestibulární schwannom je benigní nádor vyrůstající z vestibulární porce osmého hlavového nervu v oblasti vnitřního zvukovodu v místě Obersteiner-Redlichovy zóny. Ačkoliv se jedná o benigní tumor, tak svým umístěním v mostomozečkovém koutu může při růstové progresi způsobovat významné neurologické symptomy, či dokonce vést ke smrti postiženého. Velikost tumoru je klasifikována dle Koose na čtyři stupně (Koons W.T. 1976).

U pacientů s vestibulárním schwannomem je mimo jiné vyšetřována funkce vestibulárního ústrojí. Cílem tohoto vyšetření je odhalit funkční výpadek labyrintu, který může být přítomen i v případě absence subjektivních příznaků. Ne vždy koreluje typ předoperačně zjištěné vestibulární dysfunkce se schopností dosáhnout plné vestibulární kompenzace v pooperačním období. Existují tři terapeutické přístupy, jež jsou voleny v závislosti na velikosti tumoru, jeho růstových vlastnostech a dalších faktorech souvisejících především se zdravotním stavem pacienta (observace, stereotaktická chirurgie, chirurgie).

V důsledku přerušení vestibulární porce osmého hlavového nervu během operačního výkonu dochází k rozvoji akutního periferního vestibulárního syndromu. Hlavními symptomy jsou závrať, nauzea a posturální instabilita. Důsledkem tohoto výpadku je aktivace centrálních kompenzačních mechanismů, jež pomáhají nahradit tento funkční výpadek a překalibrovat celý systém na nový funkční stav. Centrální kompenzace akutního vestibulárního výpadku je složitý proces, který začne bezprostředně po operačním výkonu., podílí se na něm i další systémy, je zesílena aktivita vizuálních a propioceptivních vstupů. Vestibulární symptomy odeznívají v průběhu několika týdnů až měsíců (Paretti-Winkler C. 2016). Úroveň centrální kompenzace lze hodnotit subjektivně například pomocí validizovaných dotazníků a objektivně klinickým vyšetřením.

Faktory ovlivňující vestibulární kompenzaci jsou především vstupní faktory, které jsou dané předoperačním stavem pacienta a jsou neovlivnitelné. Patří sem interní, neurologické a jiné komorbidity, které ovlivňují funkci pohybového aparátu, propiocepci a visus. Důležitou roli hraje velikost a stadium tumoru. Míra postižení a typ postižení vestibulárního systému předoperačně ovlivňuje významně pooperační kompenzaci. Dalším aspektem ovlivňujícím průběh vestibulární kompenzace jsou cílené zásahy do procesu kompenzace. Jimi lze průběh kompenzace ovlivnit a zlepšit. Jedná se především o vestibulární rehabilitaci a prehabituaci (Cohen H.S. 2002). Klíčovou roli v tomto procesu hraje specifická vestibulární rehabilitace: Cílem vestibulární rehabilitace je stabilizovat statickou a dynamickou složku vestibulookulárního reflexu a zlepšit posturální stabilitu stoje a chůze.

Otoneurologie se mimo jiné v současnosti zabývá především studiem faktorů podílejících se na výsledné kompenzaci. Kromě faktorů vstupně daných, tedy neovlivnitelných je zkoumán vliv včasné předoperačně zahájené vestibulární rehabilitace a také stupeň vstupní vestibulární dysfunkce a její vliv na výslednou pooperační kompenzaci. Rehabilitace vede k postupné rekalibraci reflexních okruhů především na úrovni vestibulárních jader. Postupná ztráta vestibulární funkce velmi často vede pouze k mírným či dokonce žádným obtížím. Za tohoto

předpokladu se lze domnívat, že kombinací vestibulárního tréninku a postupné ztráty vestibulární funkce (chemické labyrintektomie), lze dosáhnout ztráty vestibulární funkce bez způsobení větších obtíží pacientovi (Magnusson M. 2007). K vestibulární rehabilitaci pomocí chemické labyrintektomie se nejčastěji v klinické praxi užívají aminoglykosidová antibiotika a to nejčastěji gentamicin. Ten působí dominantně vestibulotoxicky. Chemická labyrintektomie provedená předoperačně způsobí jednostranný výpadek vestibulární funkce, což způsobí nastartování kompenzačních mechanismů ještě před chirurgickým výkonem. Vlastním cílem rehabilitace je včasné předoperační dosažení plné kompenzace periferní vestibulární léze.

V současnosti je v souvislosti s hledáním prediktivních faktorů centrem našeho zájmu vyšetření centrální okulomotoriky a také využití dalších novějších přístrojových vyšetření jako je vHIT. Výslednou adaptaci na ztrátu vestibulární funkce ale i celý průběh kompenzace vestibulární poruchy ovlivňují také další faktory. Psychický stav pacienta zejména sklon k úzkosti a depresi může významně negativně ovlivnit kompenzační proces a celkový výsledek kompenzace.

Podkladem této disertační práce jsou celkem čtyři práce, které se zabývají problematikou vestibulární kompenzace u pacientů po operaci vestibulárního schwannomu. Dvě z nich již byly publikovány (Čada Z. 2016, Čada Z. 2018) a další dvě byly odeslány do časopisu. Část úvodu vychází z rešerše s názvem „Faktory ovlivňující vestibulární kompenzaci u pacientů po operaci vestibulárního schwannomu,“ jež byla též publikována (Balatková Z. 2018).

2. Hypotéza a cíle práce

Vestibulární kompenzace je složitý proces, který je ovlivňován mnoha vstupy periferními, centrálními i faktory zevními. Dosud není zcela objasněn a předmětem výzkumu jsou především faktory, jimiž lze proces kompenzace urychlit, či zlepšit její celkovou úroveň. Tyto faktory jsou zároveň předmětem našeho zájmu. Hypotéza, se kterou pracujeme, vychází z toho, že při rehabilitaci gentamicinem navodíme včasné předoperační dosažení plné kompenzace periferní vestibulární léze a tím z hlediska časového faktoru oddělíme dvě traumata, tj. ztrátu vestibulární funkce a vlastní chirurgický výkon. Stanovili jsme si následující cíle.

1. Jaký je vliv chemické prehabituace gentamicinem na pooperační vestibulární kompenzaci u pacientů po operaci pro vestibulární schwannom.
2. Jak ovlivňuje pooperační vestibulární kompenzaci předoperačně zjištěná porucha centrální okulomotoriky.
3. Je rozdíl v citlivosti na optokinetickou stimulaci mezi prehabituovanými a neprehabituovanými pacienty po operaci pro vestibulární schwannom a ovlivňuje tento výsledek psychický profil pacienta (úzkostnost, depresivní ladění).
4. Lze video HIT test použít k vyšetření funkce labyrintu pooperačně a eventuelně jej nahradit za kalorizaci.

3. Metodika

Do studie byli zařazeni pacienti s vestibulárním schwannomem, kteří podstoupili chirurgický výkon pro tento tumor na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. lékařské fakulty univerzity Karlovy a FN v Motole v období od roku 2009 do roku 2017. Jednalo se celkem o 138 pacientů, 70 žen a 68 mužů. Průměrný věk byl 48 let (19-74 let). Všichni pacienti měli diagnostikován jednostranný vestibulární schwannom. Velikost tumoru byla klasifikována dle Koose do čtyř stupňů. Všichni pacienti byli předoperačně podrobně audiometricky vyšetřeni, byla provedena tónová audiometrie, tíže sluchové vady byla hodnocena dle Gardner - Robertsonovy klasifikace. Předoperačně bylo provedeno otoneurologické vyšetření včetně elektronystagmografie a kalorické zkoušky. Součástí klinického vyšetření bylo vyhodnocení anamnestických dat se zaměřením se na přítomnost vertiginózních obtíží v předchorobí, dále byla vyšetřena přítomnost spontánního nystagmu, klinický head impulse test a subjektivní vizuální vertikála. Elektronystagmografické vyšetření bylo provedeno čtyřkanálovým elektronystagmografem (Toennies Nystagliner, Würzburg, Německo). Dále bylo u části pacientů ve studii provedeno vyšetření, video Head Impulse Test (ICS Impulse; GN Otometrics A/S, Dánsko). Na základě otoneurologického vyšetření a zobrazovací metody (magnetické rezonance) a chování tumoru byli pacienti indikováni k chirurgickému výkonu. Ke zhodnocení vlivu operace na kvalitu života a k posouzení

vnímání rovnovážných obtíží před a po operaci byly všemi pacienty ve studii vyplněny dotazníky. Konkrétní použité dotazníky jsou obsaženy v příloze.

V první části studie byla část pacientů byla prehabituována gentamicinem a již předoperačně pacienti prováděli vestibulární trénink dle instruktáže. Druhá, kontrolní, skupina prováděla pouze vestibulární trénink. Na základě výsledků této první části studie, jsme se v další části výzkumu zaměřili na další možnosti predikce kompenzačních faktorů. U všech pacientů bylo provedeno klinické vyšetření, vyplněn DHI dotazník a ENG vyšetření. Bylo zhodnoceno, zda jejich vestibulární dysfunkce má povahu periferní, centrální či kombinované léze. Pacienti byli instruováni k vyplnění dotazníků a ve stejných časových obdobích byl vyšetřen u všech pacientů i optokinetický nystagmus při ENG a vypočítán gain optokinetického nystagmu pro jednotlivé úhlové rychlosti. V poslední studii byla u všech pacientů provedena kalorizační zkouška a dále ještě vHIT a výsledky, resp. gain vHIT odpovědí pro jednotlivé semicirkulární kanálky, byly porovnány s kontrolní skupinou zdravých dospělých.

Statistická analýza (průměr, medián, konfidenční interval, směrodatná odchylka, atd.) byla provedena s ohledem na všechny proměnné (multivariátní analýza). Výsledky dotazníkové části studie měřené v různých časech byly vyhodnoceny pomocí dvousměrně opakovaného ANOVA testu. Hodnoty p nižší než 0.05 byly považovány za signifikantní. Statistická analýza byla provedena za pomoci SPSS verze 23 statistického softwaru (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Vyšetřovací protokol studie byl v souladu s etickými standardy, byl schválen etickou komisí FN v Motole a je v souladu s Helsinskou deklarácí. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s účastí ve studii.

4. Výsledky

Rozložení skupin pacientů ve studii bylo rovnoměrné, skupiny pacientů, tj. kontrolní skupina a skupina s intratympanálně podaným gentamicinem, se nelišily věkem, velikostí tumoru, délkou chirurgického výkonu. U všech pacientů po podání gentamicinu došlo k rozvoji akutního vestibulárního syndromu, který byl hodnocen, jak subjektivně klinicky, tak objektivně pomocí kalorizace (SD při kalorizaci 80 až 92%). Žádný pacient neměl spontánní nystagmus po podání gentamicinu. Většina pacientů udávala epizodu instability do týdne od podání gentamicinu. Nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly mezi skupinami u dotazníků GBI, GHSI a DHI. U dotazníku DHI byly dva měsíce před operací po podání gentamicinu pozorovány signifikantně horší výsledky u prehabituovaných pacientů v porovnání s kontrolní skupinou, což jasně dokumentuje rozvoj akutní vestibulární léze a

tedy i účinnost podání gentamicinu. Statisticky signifikantní rozdíl byl pozorován u social support subskóre GBI dotazníku, kdy bylo dosaženo lepšího výsledku u prehabituovaných pacientů. V celkovém skóre nebyl potvrzen signifikantní rozdíl. Významným zjištěním bylo, že gentamicinem prehabituovaní pacienti byli výrazně odolnější k vícenásobné sensorické stimulaci (např. tzv. supermarket effect).

V další části studie bylo vyšetřeno 50 pacientů. 21 pacientů (44.7 %) mělo již předoperačně obtíže se závratí. Nikdo z pacientů neměl zjištěn nystagmus předoperačně nebo abnormální nález ve vyšetření subjektivní vizuální vertikály. Většina pacientů (68.1 %) měla tumor velikosti IV dle Koosovy klasifikace, 12.8 % pacientů tumor velikosti III, 14.9 % pacientů tumor velikosti II, 4.3 % pacientů tumor velikosti I. Dle výsledků elektronystagmografického vyšetření byli pacienti rozděleni do tří skupin. U 38.3 % pacientů byl zjištěn periferní vestibulární syndrom, u 40.4 % pacientů centrální vestibulární syndrom a u 21.3 % pacientů kombinovaný vestibulární syndrom. Pacienti v těchto jednotlivých skupinách se nelišili z hlediska věku, přítomnosti předoperačního a pooperačního spontánního nystagmu, pocitu závratí, či deviace subjektivní vizuální vertikály. Statisticky významné rozdíly byly pozorovány mezi velikostí tumoru a typem vestibulárního syndromu. Pacienti s velkými tumory vykazovali více abnormalit svědčících pro centrální vestibulární lézi na ENG. Pacienti s centrálními a periferními abnormalitami zjištěnými již předoperačně vykazovali pooperačně nesignifikantní redukci intenzity vertiga ve srovnání s předoperačním stavem. Avšak tři týdny a tři měsíce pooperačně nebyla intenzita vertiga u těchto pacientů signifikantně horší. Tyto výsledky jsou v kontrastu s výsledky dotazníku DHI. Tři měsíce po operaci bylo pozorováno signifikantní zvýšení DHI skóre u pacientů s periferním a centrálním vestibulárním syndromem. U pacientů s kombinovanou lézí byl též pozorován vzestup DHI skóre, který však nebyl signifikantní. Ostatní sledované faktory jako věk, laterality tumoru, délka chirurgického výkonu neovlivnily úroveň výsledné kompenzace.

V další části studie, jež navazovala na první práci, byla hodnocena citlivost pacientů k optokinetické stimulaci. Účinnost podání gentamicinu byla zhodnocena pomocí kalorické zkoušky (side difference se pohyboval v rozmezí 75 – 90 %). Všichni tito pacienti měli pozitivní klinický head impulse test po instilaci gentamicinu. U nikoho z pacientů se nevyvinul spontánní nystagmus, všichni pacienti trpěli posturální instabilitou zpravidla týden po aplikaci gentamicinu. Nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly ve výsledcích dotazníků DHI, GAD-7, Zungova škála deprese. Statisticky významný rozdíl mezi skupinami byl popsán u dotazníku GBI. Ve srovnání s kontrolní skupinou vykazovali prehabituovaní

pacienti menší zhoršení či dokonce zlepšení zdravotního stavu byli odolnější k multisenzorické stimulaci, což je výsledek prokázáný opakovaně v souladu s první částí studie. V dotaznících zaměřených na posouzení psychického stavu byly u prehabituovaných pacientů pozorovány lepší výsledky. Ačkoliv výsledky nejsou signifikantní, je patrné, že kontrolní skupina vykazovala vyšší míru depresivity a úzkostnosti. Bylo prokázáno, že gentamicinem prehabituovaní pacienti jsou méně citliví k rychlým změnám polohy hlavy a těla, a také k optokinetické stimulaci. V prehabituované skupině pacientů byl pozorován výrazně vyšší gain optokinetického nystagmu při úhlové rychlosti 30, 40 a 50 stupňů za sekundu i přesto, že nebyl přítomen spontánní nystagmus. Současně byly v dlouhodobém odstupu od operace (tři a více měsíců) pozorovány lepší výsledky subjektivní vizuální vertikály u prehabituovaných.

U poslední skupiny pacientů byla objektivně pomocí vHIT testu pooperačně hodnocena reziduální vestibulární funkce. Výsledky byly porovnány s výsledkem kalorizace. Na základě předoperačních vyšetření byl zjištěn centrální vestibulární a mozečkový syndrom u 31 % pacientů, subjektivní nestabilita v 18 % případech, kompenzovaný vestibulární syndrom v 36 % a částečně kompenzovaný vestibulární syndrom v 15 % případů. Pooperačně byla u všech pacientů prokázána úplná kalorická areflexie. Výsledky head impulse testu byly heterogenní. U části pacientů byl pooperačně prokázán vysoký gain vHIT na operované straně. Gain na neoperované straně byl u této skupiny pacientů signifikantně vyšší ve srovnání s podskupinou pacientů s pooperačně nízkým gainem. Tento výsledek byl častěji pozorován u méně radikální exstirpace tumoru (near total resection) a u pacientů se zachovanou dolní větví vestibulárního nervu.

5. Diskuse

Proces vestibulární kompenzace je složitý mnohastupňový proces, který lze ovlivnit na různých úrovních. Zahrnuje proces adaptace na náhlý výpadek funkce labyrintu, náhradu chybějícího senzorického vstupu, změny v posturální strategii pacienta, změnu chování. Vestibulární rehabilitace a prehabituace mají významný vliv na celkový výsledek kompenzace. Vestibulární rehabilitace se skládá ze specifických cvičení, které mají za cíl zlepšit restituci vestibulární funkce. Základní myšlenkou prehabituace je časové oddělení dvou traumat, tj. ztráty vestibulární funkce pomocí předoperačně intratympanálně podaného gentamicinu a vlastního chirurgického výkonu. Souběh těchto událostí může mít za následek zpomalení vestibulární kompenzace. Jejich separace naopak by měla vést k efektivnější adaptaci na výpadek vestibulární funkce. Kompenzace ztráty vestibulární funkce má být

dosaženo ještě před samotným chirurgickým výkonem. Na základě této premisy lze předpokládat rozdílné výsledky v dotazníkové studii zaměřené na kvalitu života a subjektivní vnímání vertiga mezi skupinou pacientů s podaným gentamicinem a kontrolní skupinou (Magnusson M. 2007).

Ačkoliv nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ve výsledcích dotazníků zaměřených na hodnocení kvality života, bylo pozorováno statisticky významné zhoršení celkového skóre dotazníku DHI po podání gentamicinu ještě před chirurgickým výkonem. Tento výsledek jasně dokumentuje efektivitu terapie gentamicinem. Tento výsledek nebyl dále negativně ovlivněn vlastním chirurgickým výkonem. V kontrolní skupině došlo k dvojnásobnému zvýšení skóre až po chirurgickém výkonu. V dlouhodobém horizontu je patrné zmenšování rozdílů mezi skupinami. Výsledek DHI u prehabituovaných pacientů 3 měsíce po operaci je mírně vyšší, nejedná se však o statisticky významný rozdíl.

Úzkost, deprese a sociální vlivy patří mezi další faktory, které ovlivňují výslednou dosaženou úroveň kompenzace vestibulární funkce. V naší studii kontrolní skupina vnímala významnější sociální podporu od svého okolí. Lze předpokládat, že tento výsledek vznikl v důsledku významnějšího pooperačního handicapu a proto byla u těchto pacientů vyžadována větší podpora rodiny a ošetrovatelského personálu. Tento rozdíl se však neodrazil ve výsledném celkovém handicapu. Naopak celkové DHI skóre v kontrolní skupině je vyšší i přes větší sociální podporu.

Proces vestibulární kompenzace je aktivován postupnou ztrátou vestibulární funkce, ale motivace pacienta a dohled a přístup fyzioterapeuta jsou důležitým faktorem ovlivňujícím celkový výsledek. V naší studii pacienti prováděli vestibulární cvičení dle instrukcí v příručce. Gentamicinem prehabituovaní pacienti byli signifikantně více odolní ke kombinovaným senzorickým podnětům, např. při expozici hluku a opticflow (třídimensionální optokinetické stimulaci). Ukazuje se, že adaptace na tyto změny je snížena u starší populace a u pacientů s rovnovážnými obtížemi. Vzhledem k tomu, že nebyl rozdíl v míře periferního vestibulárního deficitu mezi skupinami, je pravděpodobné, že za tuto odolnost k opticflow odpovídá zpracování ve vyšších vestibulárních centrech. Dalším možným vysvětlením je, že prehabituovaní pacienti si nevyvinou takovou míru vizuální dependence během procesu kompenzace vestibulární funkce. Důvodem toho může být, že ztráta vestibulární funkce je postupná, což vede k aktivaci kontralaterálních aferentních spojů. Náhlý výpadek vestibulární funkce vede k aktivaci centrálních kompenzačních mechanismů. Aktivace těchto center trvá zpravidla několik týdnů. Abnormality centrální okulomotoriky jsou pozorovány zejména u cerebelární dysfunkce (O'Connor K.W. 2008). V naší studii mělo

62% pacientů abnormalní nález při vyšetření okulomotoriky, jelikož se většinou jednalo o pacienty s většími tumory, (stadium 3 a 4 dle Koose). Naším cílem bylo zjistit, zda předoperačně zjištěná patologie okulomotorických testů (plynulé sledovací pohyby, sakády, optokinetický nystagmus) je negativním prediktivním faktorem pro následnou vestibulární kompenzaci. Kompenzace byla hodnocena subjektivně pomocí dotazníků a také objektivně během klinického vyšetření (přítomnost nystagmu a abnormality subjektivní vizuální vertikály). V souladu s jinými studii nebyl nalezen signifikantní rozdíl u pacientů s předoperačně přítomnými příznaky centrálního vestibulárního syndromu (Thomeer H. 2015). Zároveň nebyly nalezeny rozdíly v subjektivním vnímání intenzity vertiga hodnoceného subjektivně pomocí dotazníku DHI. Naopak tíže symptomů korelovala s velikostí tumoru. U pacientů s kombinovaným vestibulárním syndromem byla pozorována signifikantně nižší intenzita vertiga ve srovnání se skupinou pacientů s čistě periferním vestibulárním syndromem nebo čistě centrálním vestibulárním syndromem. Tento fakt lze nejspíše vysvětlit tím, že u této skupiny pacientů byla intenzita rovnovážných obtíží vnímána jako nejvyšší a tím byli tito pacienti již předoperačně lépe adaptováni na tento handicap. Operace pak tedy dále významně neovlivnila intenzitu vnímání vertiga. Bylo zjištěno, že abnormální výsledky okulomotorických testů předoperačně nepredikují horší výsledky vestibulární kompenzace v odstupu 3 měsíců od operace. Nebyla nalezena žádná korelace mezi intenzitou vertiga hodnocenou pomocí DHI a výsledky okulomotorických testů (plynulé sledovací pohyby, optokinetický test, sakády). Při bližší analýze výsledků elektronystagmografického vyšetření, nebyl pozorován rozdíl mezi jednotlivými skupinami (rozdělenými dle ENG nálezu: normální, periferní, kombinovaný, centrální vestibulární syndrom) z pohledu intenzity vertiga hodnoceného pomocí DHI dotazníku 3 měsíce po operaci. Dále ve skupině pacientů s vysokým skóre v DHI dotazníku nebyla pozorována akumulace centrálních abnormalit v objektivním vyšetření. Překvapivě byla nalezena pouze malá korelace mezi symptomy tradičně považovanými za důležité pro vestibulární kompenzaci a skutečným výsledkem u pacientů pozorovaným tři měsíce po operačním výkonu. Toto je v souladu s literaturou (Stipkovits E.M. 1999), abnormální nálezy v okulomotorice zjištěné při ENG jsou vysoce specifické a nekorelují s výslednou kompenzací. Vestibulární kompenzace je komplexní proces, který je založen na integraci všech vestibulárních vstupů. Centra řízení nejsou pouze vestibulární jádra a archicerebelum, významný vliv má i zadní insulární, horní temporální a parietální kůra. Přesné místo postižení centrálních struktur se liší mezi jednotlivými objemnými tumory, což může vysvětlit rozdílné nálezy u pacientů v této studii. Pro bližší specifikaci těchto nálezů a vysvětlení, proč u

některých objemných tumorů jsou okulomotorické testy abnormální a u jiných ne, by bylo nutné detailnější zobrazení kmenových struktur jako flocculus, olivocerebelární trakt, dorsolaterální pontinní jádra a vermis. Podobné výsledky byly pozorovány ve studii zabývající se meningiomy cerebelopontinního úhlu, cerebelární symptomatika byla pozorována pouze v 32 % případů, v závislosti na konkrétních anatomických podmínkách (Voss N.F. 2000). Důležitým zjištěním je skutečnost, že rutinně prováděné okulomotorické testy mají malou prediktivní hodnotu pro celkový výsledek kompenzace vestibulární dysfunkce po operaci vestibulárního schwannomu. Je třeba hledat další faktory s vyšší prediktivní hodnotou. Na základě těchto výsledků lze předpokládat, že úroveň předoperačně dosažené vestibulární kompenzace je důležitým faktorem pro celkový výsledek. Pro bližší ozřejmění této problematiky by bylo vhodné doplnit detailnější vyšetření již předoperačně (vHIT, VEMP, rotatorické testy a stabilometrické vyšetření).

V třetí práci, jež navazuje na první práci věnující se chemické prehabituaci, jsme se zaměřili na odolnost pacientů k opticflow, což je typ třídimenzionální optokinetické stimulace, a na zhodnocení jejich psychického profilu. Dalšími faktory, které ovlivňují proces kompenzace, jsou celkový zdravotní stav a specifické osobnostní znaky jednotlivých pacientů, zejména jejich psychický profil (sklon k úzkosti).

Cílem chemické prehabituace je dosáhnout kompenzace vestibulární dysfunkce před operací. Operace samotná je stresový podnět, navíc může vést k poškození vestibulárních center. Oddělení těchto dvou traumat je přínosné pro proces kompenzace a vede k jejímu zrychlení. Na základě toho lze předpokládat, že výsledky dotazníkových studií se budou lišit mezi pacienty prehabituovanými gentamicinem a kontrolní skupinou. To se projevilo v dotaznících hodnotících kvalitu života. Prehabituovaní pacienti vykazovali signifikantně lepší výsledky, jak v celkovém GBI skóre, tak i v obecném subskóre a fyzickém subskóre. Výsledky dotazníkové studie s DHI dotazníkem nebyly tak jednoznačné, rozdíly mezi skupinami nebyly signifikantní. Tento výsledek mohl být ovlivněn relativně malým počtem pacientů zařazených do studie. Dalším faktorem může být i to, že tento dotazník byl vyvinut pro vyšetření širokého spektra vestibulárních poruch a nemusí být ideálním typem pro posouzení této specifické diagnózy.

Psychické a sociální faktory ovlivňují výsledný pooperační handicap. Ačkoliv nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami pacientů v dotazníkové studii hodnotící psychické aspekty, úzkostnost a sklon k depresím, bylo zřejmé, že prehabituovaní pacienti vykazovali nižší skóre ve všech monitorovaných časech. Vypadá to, jako by byli přirozeně více odolní vůči úzkosti a depresi. V kontrolní skupině byla vnímána sociální podpora jako vyšší, to je

zřejmě v důsledku většího pooperačního handicapu a potřeby vyšší podpory ze strany rodiny či pečovatelů. Tento jev je izolován a neodráží se v dalších, dotazníky sledovaných částech skóre, naopak kontrolní skupina vykazovala vyšší handicap i přes subjektivně vnímanou vyšší podporu okolí.

Byly nalezeny signifikantní rozdíly ve specifických otázkách v dotazníku vyvinutém na našem pracovišti, zejména v těch otázkách, které se zaměřují na opticflow a rychlé rotační pohyby hlavy a těla. To je v souladu s naší tezí, že prehabituace má příznivý vliv na kompenzaci vestibulární funkce. Stejně jako v předcházející studii byla prokázána vyšší odolnost k opticflow.

Významné rozdíly v gainu optokinetického nystagmu mezi skupinami není úplně snadné vysvětlit. Základní gain OKN v kontrolní skupině je nižší než u prehabituovaných pacientů, u nichž zůstává vysoký i po aplikaci gentamicinu. Po neurektomii je v gentamicinové skupině patrný mírný pokles gainu OKN a vzestup v kontrolní skupině. Tři měsíce po operaci se v gentamicinové skupině gain OKN vrací na výchozí úroveň a zůstává vysoký v kontrolní skupině. Předpokládali jsme asymetrii OKN po chemické labyrintektomii a neurektomii, která se bude normalizovat s postupující kompenzací. To však nebylo pozorováno. Nejzajímavější je fakt, že u kontrolní skupiny byl již předoperačně nízký gain OKN. Již v dřívější práci byla zjištěna vyšší odolnost prehabituovaných pacientů k opticflow a bylo pozorováno méně subjektivních obtíží. V této studii byla navíc zjištěna nižší míra úzkosti a deprese. Lze předpokládat, že psychologické faktory hrají důležitou roli v modulaci dynamiky optokinetické odpovědi. Anatomickým podkladem pro tyto změny jsou centrální spoje mezi vestibulárním a limbickým systémem a amygdalou (Balaban C.D. 1998). Gain optokinetického nystagmu stoupá s úzkostí. Abnormality plynulých sledovacích pohybů a optokinetické odpovědi jsou pozorovány u schizofrenie a deprese. Nízký gain optokinetického nystagmu bývá pozorován u pacientů s panickou poruchou a depresí. Tento fakt nás vedl k hypotéze, že nízký gain optokinetického nystagmu v kontrolní skupině je způsoben depresí a úzkostí jako takovou. Ve skutečnosti prehabituovaní pacienti vykazovali nižší míru psychického dyskomfortu a celkově nižší handicap. Tyto výsledky ukazují na důležitost psychologických faktorů pro celkovou kompenzaci (Naranjo F.N. 2017). Prehabituace gentamicinem mění očekávání pacienta již předoperačně a tím snižuje míru úzkosti v pooperačním období.

V poslední studii byla hodnocena vestibulární funkce pooperačně pomocí vHIT a pomocí kalorizace. Nejzajímavějším výsledkem byla skupina s vysokým gain HIT na operované straně. Pacienti, u kterých byl pozorován vyšší gain měli méně radikální výkon a nebo

inkompletní vestibulární neurektomii. Další faktory jako velikost tumoru, grade neměly vliv na pooperační vestibulární reaktivitu. Předpokládáme, že v této skupině pacientů byla částečně zachována vlákna vestibulárního nervu. Tento závěr je podpořen předpokladem, že gain HIT na neoperované straně je signifikantně vyšší než u skupiny s nízkým gainem. To může být vysvětleno aktivitou produkovanou z operované strany, která přispívá vestibulookulárnímu reflexu ke straně stimulované. To by bylo možné pouze v případě částečného zachování nervu na operované straně. V případě úplné ztráty vestibulární funkce je vestibulookulární reflex k neoperované straně řízen pouze stejnostrannou excitační odpovědí a chybějící inhibiční odpověď nemůže snížit HIT gain. Ve studii prováděné Halmagyim (Halmagyi et al. 1990) byly gainy na operované straně konstantně nižší než v naší studii. Ostatní nálezy byly obdobné, nebyla žádná tendence k úpravě stavu v průběhu času, byl signifikantní rozdíl mezi operovanou a neoperovanou stranou. V souladu s našimi výsledky bylo prokázáno, že v případě parciální neurektomie je reaktivita kanálků méně postižena než u kompletní neurektomie. Vzhledem ke komplikovaným anatomickým poměrům ve vnitřním zvukovodu není vždy možné zachovat všechny přítomné nervové struktury, či zachovat sluch. Jiné studie korelovaly výsledky HIT testů s MRI s vysokým rozlišením. To jasně prokázalo zachování části vestibulárního nervu po proběhlé vestibulární neurektomii u pacientů s farmakorezistentní Menierovou chorobou. Jelikož dolní větev vestibulárního nervu leží v těsné blízkosti kochleárního nervu, mohou být pak oba nervy zachovány v důsledku snahy o zachování sluchu.

V nedávné studii bylo provedeno vyšetření vHIT u pěti pacientů po operaci vestibulárního schwannomu z retrosigmoidního subokcipitálního přístupu pět po sobě jdoucích pooperačních dní a pak 30. pooperační den. Hlavním výsledkem je signifikantní pokles HIT gainu na operované i kontralaterální straně. Byla pozorována rychlá úprava k normálním hodnotám na kontrolaterální straně již třetí pooperační den a pouze mírné zlepšení na operované straně 30. pooperační den. Průměrný ipsilaterální horizontální gain byl 0.27 (Mantokoudis G. 2014). Podobně nízké gainy byly zjištěny v naší studii u části pacientů s kompletní neurektomií a u pokročilých tumorů.

Oční odpověď na rychlé rotační pohyby hlavy (head impulsy) nevyhasíná ani při úplné ztrátě funkce labyrintu. Tento fakt je dlouho znám ze zvířecích i humánních studií (Halmagyi G.M. 1990). Děje se tak v důsledku faktu, že head impulse stimul působí vždy simultánně na oba labyrinty. Jeden labyrint je excitován a druhý inhibován. Podle Evaldova druhého zákona je odpověď asymetrická s omezeným rozsahem na inhibované straně. Příspěvek inhibice je odhadován na 10 až 20 %. Dále technické artefakty vznikající nesprávným podnětem mohou

být zdrojem chyb. I malé odchylky od vertikální osy vedou k lineární akceleraci, jež může narušit průběh vestibulookulárního reflexu. Translační pohyb v ose rotace vede ke stimulaci otolitů a tím k ovlivnění výsledku vyšetření. Video HIT se na základě našich výsledků jeví jako vhodné vyšetření pro stanovení reziduální vestibulární funkce a jeho výsledek je pro klinickou praxi přínosnější než kalorizační vyšetření.

6. Závěr

1. Jaký je vliv chemické prehabituace gentamicinem na pooperační vestibulární kompenzaci u pacientů po operaci pro vestibulární schwannom?

Vestibulární kompenzace se na základě naší studie nejeví být jednoznačně ovlivněna předoperačně navozenou jednostrannou vestibulární ablací pomocí intratympanálně podaného gentamicinu v kombinaci s vestibulární rehabilitací. Prehabituovaní pacienti jsou však významně více odolní vůči multisenzorické stimulaci, zejména vůči tak zvané opticflow stimulaci.

2. Jak ovlivňuje pooperační vestibulární kompenzaci předoperačně zjištěná porucha centrální okulomotoriky?

Předoperačně zjištěná porucha centrální okulomotoriky diagnostikovaná pomocí rutinní elektronystagmografie neovlivňuje úroveň výsledné vestibulární kompenzace u pacientů po operaci vestibulárního schwannomu.

3. Je rozdíl v citlivosti na optokinetickou stimulaci mezi prehabituovanými a neprehabituovanými pacienty po operaci pro vestibulární schwannom a ovlivňuje tento výsledek psychický profil pacienta (úzkostnost, depresivní ladění)?

U prehabituovaných pacientů byla opakovaně prokázána větší odolnost vůči multisenzorické stimulaci. Dále byly ve skupině prehabituovaných pacientů předoperačně zjištěny vyšší hodnoty gainu optokinetického nystagmu ve srovnání s kontrolní skupinou. Dále byla v prehabituované skupině zjištěna nižší míra úzkostnosti a deprese. Zdá se, že psychologické faktory hrají důležitou roli v centrálních kompenzačních mechanismech. Lze předpokládat, že nízký gain optokinetického nystagmu je projevem deprese a úzkosti jako takové. Prehabituace gentamicinem mění očekávání pacienta již předoperačně a tím snižuje míru úzkosti v pooperačním období.

4. Lze video HIT test použít k vyšetření funkce labyrintu pooperačně a eventuálně jej nahradit za kalorizaci?

Bitermální kalorizace není dostatečně citlivou metodou k vyšetření reziduální vestibulární funkce po vestibulární neurektomii. Naopak video head impulse test se jeví jako vhodné a pacientem i subjektivně lépe snášené vyšetření. Nicméně je nutné konstatovat, že obě tato vyšetření se liší stimulační frekvencí, při níž je stimulován labyrint. Při kalorizaci je labyrint stimulován podnětem s nízkou frekvencí 0,003Hz, naopak při vHIT je stimulační frekvence vyšší, v řádu 5-20Hz, což odpovídá úhlové rychlosti až 4000°/s (Halmagyi G.M. 2017). Tyto rotační pohyby hlavou odpovídají více přirozeným pohybům pacienta při běžných činnostech. I při nevybavné odpovědi vHIT, může být reziduální reaktivita labyrintu zachována. Proto při absentní vHIT odpovědi, by měla být doplněna kalorizační zkouška k potvrzení úplné areflexie.

7. Použitá literatura

Allum J.H., Honegger F., Acuna H. (1995) Differential control of leg and trunk muscle activity by vestibulo-spinal and proprioceptive signals during human balance corrections. *Acta otolaryngologica* 115:124-129.

Balaban C.D., Tahyer J.F. (1998) Neurological bases for balance-anxiety links. *J Vest Res* 8: 7-16.

Čada Z., Černý R., Čákr O. et al. *Závratě*. Havlíčkův Brod, Tobiáš 2017, ISBN 978-80-7311-165-6.

Cohen H.S., Kimball K.T. and Jenkins H.A. (2002) Factors affecting recovery after acousticneuroma resection. *Acta Oto-Laryngologica* 122: 841–850.

Halmagyi G.M., Curthoys I.S., Cremer P.D. et al. (1990) The human horizontal vestibulo-ocular reflex in response to high-acceleration stimulation before and after unilateral vestibular neurectomy. *Exp Brain Res* 81: 479–490.

Koos W.T., Spetzler R.F., Böck F.W. et al. (1976) Microsurgery of cerebellopontine angle tumors. In: *Clinical microneurosurgery*. Stuttgart, 1976: 91–112.

Magnusson M., Kahlon B., Karlberg M. et al. (2007) Preoperative vestibular ablation with gentamicin and vestibular 'prehab' enhance postoperative recovery after surgery for pontine angle tumours - first report. *Acta Oto-Laryngologica* 127:1236–1240.

Naranjo E.N., Cleworth T.W., Allum J.H.J. et al. (2017) Threat effects on human oculo-motor function. *Neuroscience* 359: 289-298.

O'Connor K.W., Loughlin P.J., Redfern M.S. et al. (2008) Postural adaptations to repeated optic flow stimulation in older adults. *Gait Posture* 28: 385–391.

Parietti-Winkler C., Lion A., Frère J. et al. (2016) Prediction of balance compensation after vestibular schwannoma surgery. *Neurorehabilitation and neural repair*, vol. 30: 395-401.

Stipkovits E.M., Van Dijk J.E., Graamans K. (1999) Electronystagmographic changes in patients with unilateral vestibular schwannomas in relation to tumor progression and central compensation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 256: 173–176.

Thomeer H., Bonnard D., Franco-Vidal V. et al. (2015) Prognostic factors of balance quality after transpetrosal vestibular schwannoma microsurgery: An instrumentally and DHI-based prospective cohort study of 48 patients. *Otology & neurotology* 36: 886-891.

Voss N.F., Vrionis F.D., Heilman C.B. et al. (2000) Meningiomas of the cerebellopontine angle. *Surg Neurol* 53:439–446.

Seznam publikací

Publikace in extenso, které jsou podkladem disertační práce

S IF:

Čada Z., **Balatková Z.**, Chovanec M., Čakrt O., Hrubá S., Jeřábek J., Zvěřina E., Profant O., Fík Z., Komarc M., Betka J., Kluh J., Černý R.: Vertigo Perception and Quality of Life in Patients after Surgical Treatment of Vestibular Schwannoma with Pretreatment Prehabilitation by Chemical Vestibular Ablation. *Biomed research international*. Article Number: 6767216. pp 7. 2016. (IF 2015: 2.476)

Čada Z., **Balatková Z.**, Čakrt O., Hrubá S., Komarc M., Plzák J., Černý R.: Predictors of central vestibular compensation in patients after surgery for vestibular schwannomas. *Acta otorhinolaryngologica italica*. 2018;38:1-8; doi: 10.14639/0392-100X-1963 (IF 2017: 1.196)
Dedikace prvoautorství je v článku uvedena následujícím odkazem: „* These authors contributed equally to this work.”

Bez IF:

Balatková Z., Černý R., Fík Z., Hrubá S., Čakrt O., Zvěřina E., Betka J., Plzák J., Čada Z.: Faktory ovlivňující vestibulární kompenzaci u pacientů po operaci vestibulárního schwannomu. *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/*, 2018, 67 (4): s. 91–94.

Publikace in extenso, které nejsou podkladem disertační práce**S IF:**

Čada Z., Hrubá S., Jeřábek J., Černý R., Kluh J., **Balatková Z.**, Plzák J.: Periferní paréza lícního nervu vázaná na cestování letadlem. *Cesk Slov Neurol N* 2017; 80/ 113(5): 1– 2. (IF 2017: 0.508)

Bez IF:

Balatková Z., Plzák J., Astl J., Kodet R., Betka J.: Sarkoidóza sdružená s papilárním karcinomem štítné žlázy a adenomem příštítného tělíska. *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/*, 57, 2008, No. 4, pp. 234-237.

Balatková Z., Plzák J., Astl J., Laštůvka P., Betka J.: Radiofrekvenční chirurgie tonzil. *Otorinolaryng. a Foniatic. /Prague/*, 58, 2009, No. 4, pp. 228-231.

Balatková Z., Vokurka J., Plzák J., Betka J.: Léčba invertovaného papilomu. *Endoskopie č. 1*, 2012.

Monografie:

Balatková Z. Rinosinusitidy. V *ORL pro všeobecné praktické lékaře*, Praha : RAABE, 2011, Kapitola 1, str.: 4.-9., ISBN 978-80-86307-90-9.

Balatková, Z., Čada, Z.: Chemická labyrintektomie. V *Závratě*. Havlíčkův Brod, Tobiáš 2017, s. 423., ISBN 978-80-7311-165-6.