

**Fülzúgás és életminőség-
a Tinnitus Handicap Inventory validálása és az akusztikus
CR[®]-neuromodulációs kezelés alkalmazása krónikus szubjektív
fülzúgásban szenvedők esetében**

Doktori értekezés

Dr. Bencsik Beáta

Semmelweis Egyetem

Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Stauder Adrienne Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Kisely Mihály Ph.D., címzetes egyetemi docens

Dr. Sipos Ildikó Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Tringer László CSc, professzor emeritus

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Tamás László Ph.D., egyetemi docens

Dr. Unoka Zsolt Ph.D., egyetemi docens

Budapest

2015

TARTALOMJEGYZÉK	1
1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
2. BEVEZETÉS, IRODALMI HÁTTÉR	8
2.1. A fülzúgás definíciója és jellemzői	8
2.2. A fülzúgás prevalenciája	9
2.3. A fülzúgás etiológiája	10
2.4. Fülzúgást okozó betegségek	11
2.5. A fülzúgás kivizsgálása	14
2.6. A fülzúgás mérése	16
2.6.1. Audiometriai módszer – tinnitometria	16
2.6.2. Fülzúgást felmérő kérdőívek	16
2.7. Fülzúgás és életminőség	17
2.8. Fülzúgás és szorongás, depresszió	18
2.9. A fülzúgás és a hallásromlás kapcsolata	21
2.10. A fülzúgás súlyossága – egyéb befolyásoló faktorok	23
2.11. A fülzúgás kezelésének lehetőségei	25
2.11.1. Farmakoterápia	25
2.11.2. Műtéti terápia	28
2.11.3. Hangterápiák	28
2.11.4. Stimulációs terápiák	29
2.11.5. Pszichoterápia	31
2.11.6. Ortopédiai és manuálterápia	31
2.11.7. Akupunktúra	31
2.11.8. Hiperbárikus oxigénterápia	31
2.11.9. Akusztikus CR [®] -neuromoduláció – új terápiás módszer	32
2.11.9.1. Akusztikus CR [®] -neuromoduláció – kutatási háttér	32
3. CÉLKITŰZÉSEK	35
3.1. A Tinnitus Handicap Inventory validálásának célkitűzései	35
3.2. Az akusztikus CR [®] -neuromodulációs kezelés célkitűzései	36
4. MÓDSZEREK	37
4.1. A Tinnitus Handicap Inventory validálása	37
4.1.1. Tinnitus Handicap Inventory	37

4.1.2. A Tinnitus Handicap Inventory magyar nyelvű fordításának folyamata	37
4.1.3. Vizsgálati minta	38
4.1.4. Mérési módszerek	38
4.1.4.1. Audiometria, timpanometria	38
4.1.4.2. Kérdőívek	39
4.1.4.2.1. Észlelt Stressz Kérdőív, 4 tételes változat	39
4.1.4.2.2. A Beck Depresszió Kérdőív rövidített változata	40
4.1.4.2.3. Vizuális Analóg Skála	40
4.1.5. A vizsgálat menete	41
4.1.6. Adatfeldolgozás, statisztikai elemzés	41
4.2. Az akusztikus CR [®] -neuromodulációval kezelt betegek vizsgálata	42
4.2.1. Akusztikus CR [®] -neuromoduláció	42
4.2.2. Az akusztikus CR [®] -neuromodulációs terápia folyamata	42
4.2.3. Betegbeválasztás, kivizsgálás	45
4.2.4. Mérési módszerek	47
4.2.4.1. Audiometria, timpanometria	47
4.2.4.2. Fülzúgás Terheltség Skála	47
4.2.4.3. Vizuális Analóg Skála	48
4.2.5. Adatfeldolgozás, statisztika	48
5. EREDMÉNYEK	50
5.1. A Tinnitus Handicap Inventory validálási folyamatának eredményei	50
5.2. Az akusztikus CR [®] -neuromodulációs kezelés eredményei	60
6. MEGBESZÉLÉS	73
6.1. A Tinnitus Handicap Inventory validálási folyamata eredményeinek megbeszélése	73
6.2. Az akusztikus CR [®] -neuromodulációs kezelés eredményeinek megbeszélése	76
7. KÖVETKEZTETÉSEK	79
7.1. Következtetések a Tinnitus Handicap Inventory validálásával kapcsolatban	79
7.2. Következtetések az akusztikus CR [®] -neuromodulációs kezeléssel kapcsolatban	80
8. ÖSSZEFOGLALÁS	82

9. SUMMARY	83
10. IRODALOMJEGYZÉK	84
11. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	100
11.1. A disszertációhoz kapcsolódó saját közlemények	100
11.2. A disszertáció témájában megjelent saját közlemények	100
11.3. A disszertációtól független saját közlemények	100
12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	103
13. MELLÉKLETEK	104

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

a.	artéria
ANM	adaptív neuromoduláció, adaptive neuromodulation
ANOVA	varianciaanalízis, analysis of variance
ANSI	Amerikai Nemzeti Szabványügyi Intézet, American National Standard Institute
BDI	Beck Depresszió Kérdőív, Beck's Depression Inventory
BDI-II	Beck Depresszió Kérdőív II. verzió, Beck's Depression Inventory II
BEMER	bioelektromágneses energiareguláció
BERA	agytörzsi kiváltott válasz audiometria, brainstem evoked response audiometry
CERA	agykérgi kiváltott válasz audiometria, cortical evoked response audiometry
CPRS	Átfogó Pszichopatológiai Értékelő Skála, Comprehensive Psychopathological Rating Scale
CT	komputertomográfia
CR	összehangolt beállítás, Coordinated Reset
DASS	Depresszió, Szorongás és Stressz Skála, Depression, Anxiety and Stress Scale
dB	decibel
DBS	mély agyi stimuláció, deep brain stimulation
DPOAE	disztorziós otoakusztikus emisszió, distortion product otoacoustic emission
ECochG	elektrokochleográfia, electrocochleography
EEG	elektroencefalográfia
EKG	elektrokardiográfia
ENG	elektronisztatmográfia
FDA	Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Felügyelet, US Food and Drug Administration
GABA	gamma-aminovajsav
HADS	Kórházi Szorongás és Depresszió Skála, Hospital Anxiety and Depression Scale

HL	hallásküszöb, Hearing Level
HRDS	Hamilton-féle depresszióértékelő skála, Hamilton Rating Scale for Depression
Htk	hematokrit
HUNT study	130 000 főre kiterjedő norvég egészségfelmérő kohorsz vizsgálat, The Nord-Trøndelag Health Study
Hz	hertz
kHz	kilohertz
m.	izom, musculus
max.	maximum
Mini Mult	a Minnesota Többtényezős Személyiség-kérdőív (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) rövid változata
MLR	korai kérgi kiváltott potenciál, Middle Latency Response
MR	mágneses rezonancia, magnetic resonance
MRA	mágneses rezonancia-angiográfia, magnetic resonance angiography
MSPQ	Módosított Testérzékelés Kérdőív, Modified Somatic Perception Questionnaire
n.	ideg, nervus
OAE	otoakusztikus emisszió, otoacoustic emission
PSCS	belső érzésvilág önvizsgálat felmérő kérdőív, Private Self-Consciousness Scale
PSS4	Észlelt Stressz Kérdőív 4 tételes verzió, Perceived Stress Scale 4
PSS10	Észlelt Stressz Kérdőív 10 tételes verzió, Perceived Stress Scale 10
PSS14	Észlelt Stressz Kérdőív 14 tételes verzió, Perceived Stress Scale 14
QWBS	életminőség-kérdőív, Quality of Well-Being Scale
rtg.	röntgen
rTMS	repetitív transzkraniális mágnesterápia, repetitive transcranial magnetic stimulation
SAS	önértékelő szorongásteszt, Self-rating Anxiety Scale
SCL90-R	a 90 distressztünetet felsoroló önkitöltős teszt felülvizsgált verziója, Symptom Checklist-90-Revised
SDS	depresszió-önértékelő kérdőív, Self-rating Depression Scale

SE	standard hiba, a mintavétel eloszlásának szórása, standard error
sLORETA	az agy kis felbontású elektromágneses tomográfias vizsgálata, standardized low resolution brain electromagnetic tomography
SPECT	egyetlen foton emissziós tomográfia, Single Photon Emission Tomography
SPSS	IBM statisztikai szoftver, Statistical Package for the Social Sciences
STAI-T	Spielberger Vonásszorongás Skála, State Trait Anxiety Inventory
std	standard
STSS	Szubjektív Tinnitus Súlyossági Skála, Subjective Tinnitus Severity Scale
TCI	Temperamentum és Karakter Kérdőív, Temperament and Character Inventory
THI	Fülzúgás Terheltség Skála, Tinnitus Handicap Inventory
THI-HUN	Fülzúgás Terheltség Skála - magyar verzió, Hungarian Tinnitus Handicap Inventory
THI-US	Fülzúgás Terheltség Skála amerikai verziója, American Tinnitus Handicap Inventory
THQ	Fülzúgás Terheltség Kérdőív, Tinnitus Handicap Questionnaire
TMD	temporomandibuláris ízületi betegség, temporomandibular disorders
TQ	Fülzúgás Kérdőív, Tinnitus Questionnaire
TRQ	a tinnitus által kiváltott reakciókat vizsgáló kérdőív, Tinnitus Reaction Questionnaire
TSI	Tinnitus Súlyossági Index, Tinnitus Severity Index
TSQ	Tinnitus Súlyossági Kérdőív, Tinnitus Severity Questionnaire
TRT	a tinnitus habituációján alapuló terápiás modell, Tinnitus Retraining Therapy
UH	ultrahang
v.	véna
VAS	vizuális analóg skála, Visual Analogue Scale
VEP	látókérgi kiváltott válasz, Visual Evoked Potential
VRS	a stressz-vulnerabilitást felmérő kérdőív, Stress-Related Vulnerability Scale
WHO	Egészségügyi Világszervezet, World Health Organization

WHO-QoL

Bref. a WHO rövidített, egészséggel összefüggő életminőséget mérő eszköze,
WHO-Quality of Life Bref.

Zn Cink

2. BEVEZETÉS, IRODALMI HÁTTÉR

A fülzúgás olyan tünet, melyet hosszabb-rövidebb ideig tartóan szinte minden ember átél élete során. Amíg azonban a pillanatokig tartó fülzúgás nem okoz különösebb problémát, addig a hosszasan – akár már órákig, napokig – elhúzódó, monoton, szünni nem akaró fülzúgás mindenképpen negatívan befolyásoló hatású a mindennapi életvitelt és életminőséget tekintve. Mai társadalmunkban jelentősége egyre nő, mert felmérések szerint a lakosság akár 10-19%-át is érintheti, miközben a diagnosztikája rendkívül sokrétű és összetett. Az etiológia nem teljesen ismert, a tünet kórokára sok esetben nem sikerül választ kapni. E mellett a terápiás lehetőségek is igen szerteágazóak, a mai napig nem egységesek, sikerességük összességében nem túl magas arányú, ami mutatja, hogy a probléma máig nem megoldott.

2.1. A fülzúgás definíciója és jellemzői

A fülzúgás – tinnitus - kifejezés a latin tinnire szóból származik, jelentése: csengés. A fülzúgás olyan hangérzet, melyet a beteg külső akusztikus inger nélkül érzékel. Elsődlegesen *szubjektív* tünet, mely külső megfigyelő számára nem hallható. Az *objektív tinnitus* ritkább forma, ebben az esetben a hangélményt külső szemlélő is érzékelheti pl. fonendoszkóp vagy egyéb akusztikai módszer segítségével. Megkülönböztetjük a fülzúgás *akut* fázisát, mely három hónapon belüli időszakig tart, ezen túl is fennálló tinnitus esetében *krónikus* állapotról beszélünk.

Az emberiség történelmében a fülzúgás már évezredek óta ismert tünet, melyet korabeli feljegyzések is igazolnak. Többek között MICHELANGELO BUONARROTI (1475–1564), MARTIN LUTHER (1483–1546), SIR FRANCIS BACON (1561–1626), JEAN-JACQUES ROUSSEAU (1712–1778), FRANCISCO GOYA LUCIENTES (1746–1828), LUDWIG VAN BEETHOVEN, (1770–1827), ROBERT SCHUMANN (1810–1856), CHARLES DARWIN (1809–1882), BEDRICH SMETANA (1824–1884) és VINCENT VAN GOGH (1853-1890) is a fülzúgás érintettjei közt voltak (Morgenstern 2005).

A fülzúgás kínzó voltát idézik a 30-as évei elején járó LUDWIG VAN BEETHOVEN barátjának írt leveléből idézett sorok: „*Mindkét fülem éjjel-nappal szüntelenül sípol és zúg. Ez minden egyéb hivatás esetén inkább elviselhető lenne, de az enyémben egy ilyen állapot valójában megrendítő.*” A zeneszerző fokozódó hallásromlása mellett fülzúgásban is szenvedett (Köves 2010).

A fülzúgás pontos definiálására több javaslat történt. Az első hivatalos leírást R. L. WEGEL publikálta 1931-ben (Wegel 1931). Az Amerikai Nemzeti Szabványügyi Intézet (ANSI) által megalkotott definíció szerint a fülzúgás „*akusztikus stimuláció nélküli hanghallás*” (ANSI 1969). MCFADDEN szerint „*A fülzúgás olyan hangélmény, mely az attól szenvedő fejében akaratlanul keletkezik.*” (McFadden 1982). FOLMER R. L. a fülzúgást „*phantom auditoros jelenség*”-nek nevezi (Folmer 2006), JASTREBOFF P. J. definíciója alapján a tinnitust „*a hallópálya bármely részének működészavara vagy irritációja okozhatja a cochleától a temporális lebenyig, ill. hippocampusig, ennek eredményeként 'patológiás háló' alakul ki az auditoros jelfeldolgozásban*” (Jastreboff 1990).

A fülzúgást a betegek különböző módon élik meg, ez abban is megnyilvánul, hogy milyen hangot érzékelnek. Ez lehet pl. sípolás, bűgás, morajlás, sistergés, fűtyülés, zümmögés, ciripelés, dobolás stb. A tinnitus az egyik vagy mindkét fülben megjelenhet, de előfordulhat az is, hogy az egész fejre lokalizálódik. Bizonyos esetekben kísérő tünetekkel is társulhat, melyek leggyakrabban a halláscsökkenés, szédülés, fejfájás, látásromlás vagy vegetatív panaszok.

2.2. A fülzúgás prevalenciája

A fülzúgás prevalenciájának mérésére nem születtek standardizált kérdőívek (Henry és mtsai 2005), azonban egyes vizsgálatok alapján a fülzúgás előfordulása a populációban a 10-15%-ot is eléri (Holgers és mtsai 2003), és az idősebb korosztályban gyakorisága nő (Hoffmann és Reed 2004).

Az Amerikai Egyesült Államokban több felmérés is készült; egy 2003-as tanulmány szerint az amerikai lakosság körében 11,8-19,% körül találták azoknak a felnőtteknek az arányát, akik nap mint nap legalább 5 percen át tapasztalták a fülzúgást, s közülük minden negyedik érintett jelezte a fülzúgás életminőséget jelentősen rontó hatását. A 70 éves korosztály körében a mindennapos állandó fülzúgás előfordulása a 25%-ot is elérte (Lockwood és mtsai 2002, Heller 2003, Schwaber 2003).

Egy későbbi felmérés 50 millió amerikai lakos érintettségét igazolta (Schleuning és mtsai 2006), mely a korról szintén növekvő tendenciát mutatott, 60-69 éves kor között bizonyult a legmagasabbnak, s ebben az életkorban a folyamatos, krónikus tinnitus aránya elérte a 14,3%-ot. E mellett az előfordulási ráta a krónikus zajártalomnak

kitett személyek között is magasabbnak bizonyult, és összefüggést mutatott a hipertónia és az anxiózus állapot megjelenésével is. (Shargorodsky és mtsai 2010).

Európában is hasonló a prevalencia alakulása. A British Tinnitus Association 1984-es adatai szerint az Egyesült Királyságban a tinnitus előfordulása 10% körüli, és az érintett populáció 8%-ának komolyabbak a panaszai (Coles 1984). Norvégiában a Nord Trondelag Hearing Loss Study több mint 50 000 páciensről gyűjtött adatai alapján a felnőttek 15%-a, az 50 év feletti lakosság 20,1%-a számolt be zavaró fülzúgásról (Nondahl és mtsai 2002).

DEMEESTER és kutatócsoportja Antwerpenben egy 1147 főből álló random betegcsoport vizsgálatkor a fülzúgás prevalenciáját 19,3% -nak találta, férfiaknál szintén gyakoribb előfordulással, mint a nőknél. (Demeester 2007). Svédországban Göteborg lakosságából szintén random kiválasztott 3600 embert kérdeztek meg levélben fülzúgásukról, 66%-uk adott a vizsgálatot segítő választ. 14,2% szenvedett gyakori vagy állandó jellegű fülzúgástól, 2,4%-nak napi tevékenységet korlátozó, súlyos gondot okozott a fülzúgás. A férfiak aránya nagyobb volt és a fülzúgás gyakorisága a hallásromlással és az alvászavarral korrelálva nőtt (Axelsson 1989).

Magyarországon a fülzúgás prevalenciáját illetően nem készült széles körű felmérés, a korábbi becslések szerint a lakosság 3-5%-át érinti olyan mértékben, hogy orvos segítségét kéri (Szalai 2004).

2.3. A fülzúgás etiológiája

A fülzúgás etiopatogenezisének magyarázatára az utóbbi 20 év kutatási eredményei alapján több elmélet is született, de a teljes mechanizmus még nem tisztázott. Sokáig csak a perifériás halló végkészülék sérülését gondolták a fő kóroknak, mert szoros összefüggést tapasztaltak a hallásromlás és fülzúgás között (Kiang és mtsai 1970), illetve a fülzúgás dominálón fülbe lokalizálható érzete miatt (Jastreboff 1990). Mivel azonban a hallóideg sebészi átvágásakor nem minden esetben igazolódott a fülzúgás megszűnése (House és Brackmann 1981, Pulec 1984), a kizárólagos kochleáris eredet megkérdőjeleződött. Az összefüggés a fülzúgás és belső fül szőrsejtléziói (Jastreboff 1990), a külső szőrsejtlézió - mint fülzúgást triggerelő mechanizmus (Kaltenbach és mtsai 2002) -, illetve a stressz indukálta belső szőrsejtekbeli glutamát-felszabadulás (Sahley és Nodar 2001) közt igazolható. Mindemellett azonban mára már elfogadott

tény, hogy a centrális agyi területek részvétele a fülzúgás genezisében domináns, így a kutatók figyelme is a központi idegrendszer felé fordult.

Állatkísérletek és humán vizsgálatok alapján is bizonyították már a patológiás neuronális szinkronizáció (Norena és Eggermont 2003, Weis és mtsai 2005a, 2007) és az agyi kortikális reorganizáció (Mühlnickel és mtsai 1998, Weis és mtsai 2005b, Yang és mtsai 2011) jelenségét a fülzúgással kapcsolatban. E mellett nem csak az auditoros pályarendszer, de az agy egyéb területei is (limbikus rendszer, thalamus, amygdala, cingulum, hippocampus, parahippocampus, dorsolateralis-, prefrontalis-, orbito-frontalis-, parietalis lebeny) (Shulman és mtsai 2009, Rauschecker és mtsai 2010, Schlee és mtsai 2009a) érintettek a tinnitus genezisében. Mágneses encefalográfiás vizsgálatok alapján fülzúgásban szenvedő betegek esetében a spontán agyi neuronális aktivitásban jellemző változásként igazolható az alfa-hullám csökkenése és a delta-, valamint a gamma-hullám növekedése, dominálón a temporális lebeny területén (Weis és mtsai 2005a, Schlee és mtsai 2009b, Moazami-Goudarzi és mtsai 2010, Rauschecker és mtsai 2010), ami korrelál a tinnitus által keltett distresszel is (Weis és mtsai 2005a).

2.4. Fülzúgást okozó betegségek

Fülzúgást számos betegség okozhat, illetve a fülzúgás több kórkép tünettanának része lehet, melyeket főbb csoportokra oszthatjuk, legfőképp az objektív és a szubjektív fülzúgást okozó betegségek szerint (Moller és mtsai 2011).

Objektív tinnitust okozó betegségek

- *Vaszkuláris eltérések*
 - kongenitális arteriovenózus malformáció
 - szerzett arteriovenózus sönt
 - glomus jugulare-tumor
 - glomus tympanicum-tumor
 - artériás eredetű tinnitus
 - merev, abnormis a. carotis

- a. carotis-sztenózis
 - belsőfülbeli érhurok
- vénás eredetű tinnitus
 - hipertónia
 - bulbus v. jugularis csontos fal dehiszcencia
 - a sinus transversus részleges elzáródása
- *Patológias fülkürtműködés*
- *Mioklónus*
 - a lágy szájpad izmainak klónusa (m. tensor et levator veli palatini)
 - a középfül izmainak klónusa (m. tensor tympani, m. stapedius)
- *Temporomandibuláris ízületi betegség*
 - ízületi feszülés, harapási rendellenesség
 - artritisz
 - artrózis

Szubjektív tinnitust okozó kórképek és eltérések

Hallójárati cerumen

A fül betegségei

- a külső fül és a középfül gyulladósos vagy tumoros betegségei
- otoszklerózis
- Ménière-betegség
- zajkárosodás (akut és krónikus)

- akut szenzorineurális hallásromlás
- presbiakúzis
- iktusz kochleáris
- a labyrinthus kómmóciója
- vestibuláris schwannoma
- neurovaszkuláris kompresszió a belső hallójárat területén (n. VIII.)

Belgyógyászati betegségek

- metabolikus betegségek (pl. máj, vese, pajzsmirigy, diabétesz)
- ateroszklerózis, hipertónia
- kardiológiai betegségek (pl. szívritmuszavar)
- hipertrigliceridémia, hiperkoleszterinémia
- hematológiai ok (pl. anémia, policitémia vera, poliglobúlia)
- vírusfertőzések
- mérgezések (koffein, alkohol, toxinok stb.)
- cinkhiány, vitaminhiány (A-, B-vitamin)

Neuropszichiátriai betegségek

- szklerózis multiplex
- infekció (meningitisz, encefalitisz, agytályog)
- intrakraniális tumor
- a koponya hátsó skála területének keringészavara
- degeneratív idegrendszeri betegségek

- koponya- és agysérülés, kómmóció
- ostorcsapás-sérülés
- epilepszia
- depresszió, szorongás, pánikbetegség, fóbia

Gyógyszer-ototoxicitás vagy -mellékhatás

- acetyl-szalicilsav-származékok (aszpirin)
- aminoglikozid antibiotikumok (pl. gentamicin, neomicin, sztreptomycin, tobramicin, kanamicin)
- nem szteroid gyulladáscsökkentők (pl. indometacin, naproxen, ketoprofen)
- vízhajtók (pl. furoszemid)
- tri- és tetraciklikus antidepresszámsok (pl. amitriptilin, imipramin, maprotilin, trazodon)
- kemoterápiás, daganatellenes szerek (pl. vinblasztin, ciszplatin, karboplatin, aszparagináz)

Egyéb okok

- cervikális mialgia, a nyakcsigolyák degeneratív betegségei
- keszonbetegség
- iatrogén ok (pl. lumbálpunkció)

2.5. A fülzúgás kivizsgálása

A fülzúgás kórokának felderítése céljából a betegek részletes kivizsgálása hosszabb folyamat, és a társzakmák bevonását is igényli. A kivizsgálás szakmai protokoll szerint javasolt (Szirmai és Tamás 2009), a szükséges részvizsgálatok elvégzése döntően az

anamnézistől függ, de koponya képalkotó vizsgálat mindenképpen indokolt. A kivizsgálás részeit az alább felsoroltak képezik:

- Általános, számos részletre is kiterjedő anamnézis felvétele, mely során a tinnitus kialakulásának körülményeire, annak jellegére, kísérő panaszokra (fejfájás, szédülés, hallásromlás, vegetatív tünetek stb.), e mellett fülészeti kórokokon kívül több társszakmán (belgyógyászat, kardiológia, neurológia, endokrinológia, pszichiátria, reumatológia, fogászat stb.) is átívelő betegségekre is rákérdezzünk. A kórelőzmény feltárásának fontos részét képezik a gyógyszerszedési és az étkezési szokásokra, az életvezetésre, az életeseeményekre és a lelki háttér feltárására vonatkozó kérdéseink.
- Részletes fül-orr-gégészeti vizsgálat és a fültükri kép vizsgálata (*fülészeti betegségek felderítése*).
- A fül környékének auszkultációja (*objektív fülzúgás feltérképezése*).
- Audiológiai vizsgálatok (*a hallószerv és a hallópálya eltéréseinek kimutatása*)
 - *szubjektív*: tisztahang-küszöbaudiometria (lég- és csontvezetés), kellemetlenségi küszöb vizsgálat, tinnitometria, beszédhallás-/beszédértés-vizsgálat (szópróba, számpróba),
 - *objektív*: impedancia-vizsgálat (timpanometria, stapediareflex, reflexfáradás-vizsgálat), otoakusztikus emisszió, ECochG, BERA, CERA, MLR.
- Egyéb elektrofiziológiai vizsgálatok: VEP, EEG (*intrakraniális eltérések kimutatása*).
- Otoneurológia, ENG vizsgálat (*az egyensúly-szervrendszer vizsgálata, elsősorban fülzúgást kísérő szédüléssel és hallásromlásos panaszok esetén*).
- Ultrahangvizsgálatok: carotis-vertebralis Doppler, transzkraniális Doppler, szív-UH (*szív-ér rendszeri anomáliák felderítése*).
- Röntgenvizsgálatok: nyaki-gerinc rtg, temporomandibuláris ízületi rtg. (*degeneratív nyaki és állkapocs-ízületi eltérések igazolása*).

- Laborvizsgálat /vércukor, máj-, veseenzimek, pajzsmirigyhormon, Htk, vérkép, ionok, vérsírok, véralvadási paraméterek, globulin, fibrinogén, immunparaméterek (*belső szervi betegségek kimutatása*).
- Képzővizsgálatok: koponya-CT, -MR, -MRA, -SPECT, angiográfia (*intrakraniális kórokok és érrendszeri anomáliák kimutatása*).
- Társszakmák bevonása a kivizsgálásba – belgyógyászat, kardiológia, neurológia, szemészet, reumatológia, fogászat, pszichiátria, radiológia, pszichológia (*a fülzúgást okozó kórokok felderítése és kezelése*).

2.6. A fülzúgás mérése

2.6.1. Audiometriai módszer–tinnitometria

A tinnitometria szubjektív hallásvizsgálat, mely során audiométer segítségével történik a fülzúgás frekvenciájának (Hz) és hangerősségének (dB) bemérése. A vizsgálat csendeskabinban történik 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000, 12000 Hz frekvenciákon.

2.6.2. Fülzúgást felmérő kérdőívek

Mivel a tinnitus szubjektív tünet, a fülzúgás felmérésére és életvitelt befolyásoló hatásának megbecslésére elsősorban önkitöltős kérdőíveket alkalmazhatunk. Ezeknek célja, hogy felmérje a fülzúgás által okozott kellemetlen és életminőséget rontó hatásokat, az affektív zavar mértékét, a kognitív reakciókat, akár a betegek általános probléma-megoldó képességét, mely egyénenként nagyon változó mintázatú lehet. A kérdőívek alkalmazása teszi lehetővé a terapeuta vagy klinikus számára a probléma mélyebb megértését, az egyénre szabott terápia kidolgozását és nyomon követését is.

Az évek során a fülzúgás monitorizálása céljából számos kérdőív született, melyek közül a legelterjedtebbek: a Tinnitus Handicap Questionnaire (Kuk és mtsai 1990), a Tinnitus Severity Scale (Sweetow és mtsai 1990), a Tinnitus Severity Questionnaire (Coles és mtsai 1991), a Tinnitus Reaction Questionnaire (Wilson és mtsai 1991), a Subjective Tinnitus Severity Scale (Halford és mtsai 1991), a Tinnitus Handicap/Support Scale (Erlandsson és mtsai 1992), a Tinnitus Questionnaire (Goebel és Hiller 1994), a Tinnitus Coping Strategy Questionnaire (Henry és mtsai 1995), a

Tinnitus Coping Style Questionnaire (Budd és Pugh 1995), a Tinnitus Handicap Inventory (Newman és mtsai 1996), a Tinnitus Questionnaire (Hallam 1996) és a Tinnitus Cognitions Questionnaire (Wilson és mtsai 1998).

2.7. Fülzúgás és életminőség

A tinnitus a beteg napi életvitelét mindenképpen befolyásoló tényező. Csaknem minden esetben pszichés terheltséggel társul, ennek mértéke attól függ, hogy a betegnek milyen a viszonyulása a tüneteihöz, milyen az általános stressztűrő képessége és a lelki megküzdési stratégiája (coping).

A fülzúgás életminőséget befolyásoló hatása egyénenként változó. Vannak betegek, akik alig vesznek tudomást a fülzúgásukról, mások akár öngyilkossági kísérletig fokozódó nehézségként élik meg a fülzúgásukat (Lewis és mtsai 1992,1994). A fülzúgás súlyosságának és napi életvitelt károsító hatásának mérésére különböző kérdőívek születtek, melyeket sok tanulmány egymással is összevetett, ám az életminőséggel kapcsolatos információtartalmuk limitált (Zeman és mtsai 2014), mert a vizsgálatokban többnyire kisebb betegszámra vonatkoztatva és eltérő módszerekkel kerültek kiértékelésre.

Többek között ilyen céllal készítették ROBINSON és munkatársai is tanulmányukat, melyben 65 tinnitusban szenvedő beteget mértek fel az általuk leggyakrabban használatosnak nevezett mérőeszközök segítségével a fülzúgás súlyosságának az életminőség alakulásával és a depresszióval való összefüggésének megítélésére. Mérőeszközeik a THQ, TRQ, THI, TQ Tinnitus kérdőívek és a Hamilton Rating Scale for Depression (HRDS), a Beck Depression Inventory (BDI), a Quality of Well-Being Scale (QWBS), a Modified Somatic Perception Questionnaire (MSPQ) és a Private Self-Consciousness Scale (PSCS) voltak.

Mind a négy fülzúgást felmérő kérdőív egymással erős korrelációt mutatott ($r=0,76-0,9$ $p<0,001$), hasonlóképpen a depresszió mértékével ($r=0,48-0,66$ $p<0,001$) és a QWBS eredményével is ($r=0,37-0,52$ $p<0,008$). A tinnitus erőssége korrelált az MSPQ eredményével ($r=0,37-0,52$ $p<0,01$), a PSCS-szel azonban nem. Regresszióanalízis alapján külön vizsgálva az egyes fülzúgásmérő skálákat, a THQ szignifikáns prediktív faktornak bizonyult HRDS esetében, illetve a TRQ kérdőív a BDI esetében ($p<0,05$). Ez az eredmény felveti, hogy a THQ és a TRQ a tinnitus indukálta

distresszt különböző szempont szerint méri, a THQ a fülzúgásnak mind a funkcionális, mind az emocionális hatására, a TRQ pedig dominálón az emocionális hatására fókuszál. A HRDS a depresszió funkcionális és szomatikus tüneteire helyezi a hangsúlyt, a BDI az emocionális hatás mellett a kognitív funkció változására (Robinson és mtsai 2003).

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 1980-ban a betegség állapotát 3 irányba definiálta, az egészség károsodás, rokkantság és fogyatékoság tekintetében (WHO 1980). A krónikus fülzúgás negatív hatásának kategorizálására ennek alapján SHULMAN A. (Schulman 1991) és TYLER R. (Tyler 1993) is tettek javaslatot. MEIKLE M. B. a fülzúgás súlyossága alapján kategorizált csoportok standardizálását kezdeményezte, ami egyszerűbbé tenné a különböző vizsgálati eredmények összevetését (Meikle 2003). 2006-ban Regensburgban a Tinnitus Research Initiative első konferenciáján több munkacsoport megpróbált konszenzusra jutni a fülzúgást panaszoló betegek életminőségét felmérő tinnitus specifikus kérdőívek alkalmazásának tekintetében és az egységesség kialakítását célzó hosszú távú kooperációban (Langguth és mtsai 2007). Egyetértés született abban, hogy a THI, THQ, TRQ és TQ egyaránt jól alkalmazható fülzúgást mérő kérdőívek, de közülük is a leginkább ajánlott kérdőív a THI lett, mert a legtöbb nyelvre ezt a kérdőívet validálták, ezáltal széles körben alkalmazható és eredményeiben összehasonlítható.

2.8. Fülzúgás és szorongás, depresszió

A fülzúgás többnyire váratlanul jelentkezve tör a beteg életébe. Kialakulhat egyéb szervi betegség okán, mely magát a fülzúgás tünetet magyarázza. Ha a kivizsgálás során erre fény derül, akkor az alapbetegség kezelése az elsődleges. Nagyobb részben azonban a kórok ismeretlen marad, ekkor nevezzük *idiopátiás*nak a fülzúgást. Ezekben az esetekben is a betegek alapos explorációjával pontosan feltárhatók azok az életesemények, pszichés faktorok, lelki terheltségek és konfliktusok, amelyek a fülzúgás kialakulását övezték. NEWMAN és mtsai igazolták, hogy a vizsgált betegek 90%-ában ezek a károsító pszichovegetatív hatások - melyeket distressznek nevezhetünk – felderíthetőek (Newman és mtsai 1996). Ha a lelki provokáló faktorok önmagukban nem is tekinthetők tinnitust kiváltó oknak, a fülzúgás kialakulásában és a

pszichoszomatikus egyensúly felbomlásában mindenképpen szerepet játszanak. A beteg részéről a tinnitus megjelenésére adott reakciók jellegzetesek:

1. *Riadalom és félelem* – elsődlegesen az agyban keletkező súlyos betegségtől, daganattól --, ezek a reakciók még jobban felerősíthetik a hangélményt.
2. *Megküzdés*, mely a beteget sokszor orvostól orvosig viszi, a fülzúgás stresszkeltő hatása miatt aktívan megpróbál tenni ellene.
3. *Beletörődés*. Ekkor már úgynevezett másodlagos tünetek – lehangoltság, fáradtságérzet, ingerlékenység, étvágyzavar – is jelentkeznek és igen gyakran kialakul a depresszió.

Ezek a fázisok részben hasonlítanak a krónikus fájdalom szindróma, illetve egyéb negatív kimeneti esélyű állapotok (pl. daganatos betegség) során tapasztalható jelenségekhez (Szalai 2003a).

Az utóbbi évek kutatási eredményei alapján is érthetővé válik, hogy miért lép fel hosszabban tartó fülzúgás esetén negatív emóció és növekvő lelki fájdalom a beteg részéről, hiszen a limbikus rendszer (emocionális központ) domináns szerepe igazolható - a hallópálya és egyéb agyi területeken kívül - a tinnitus patogenezisében (Shulman és mtsai 2009, Rauschecker és mtsai 2010). A pszichés tüneteket egyéb szomatikus tünetek is kísérhetik (fejfájás, nyak-, tarkó-, vállfájdalom, verejtékezés, szédülés stb.), melyet JASTREBOFF neurofiziológiai modellje szerint az autonóm idegrendszer megváltozott válaszkészsége, a racionális reakciók és kognitív folyamatok megváltozása okoz (Jastreboff 1990, 1996).

Mindezek összességében tovább erősítik a tinnitus negatív érzékelését, és létrejön az úgynevezett öngerjesztő tinnitus-spirál, melyet ördögi körnek is nevezhetünk (Szalai 2003b).

Egy a WHO által kezdeményezett nemzetközi szintű kutatásban HILLER és munkatársai 11 országból 1275 beteg adatai alapján a fülzúgás előfordulását vizsgálták szomatizációs tüneteket mutató és nem mutató ambuláns betegek körében. A résztvevők között a tinnitus általános előfordulási aránya 11% volt, de nagyobb arányban volt jelen a szomatizációs zavarral küszködők (42%) és a hipochondriás betegek (27%) esetében. E mellett a tinnitus előfordulása korrelált a depresszióval és a szorongással is (Hiller és mtsai 1997).

KROG és munkatársai a norvégiai HUNT-2 study keretében az átlag populációból 51574 felnőtt lakost vizsgálva szignifikánsan magasabbnak találták a tinnitus előfordulását a szorongásos megbetegedésben és a depresszióban szenvedőkben, ezzel párhuzamosan az önbecsülés és az általános jóllét tekintetében szignifikáns csökkenést igazoltak a fülzúgásban szenvedő betegek körében a fülzúgást nem panaszoló kontrollcsoporthoz képest (Krog és mtsai 2010).

Az összefüggés a fülzúgás és a szorongásos kórképek, illetve a depresszió között számos tanulmány által igazolt. Ezekben a vizsgálatokban a munkacsoportok által alkalmazott módszerek, kérdőívek és mérőeszközök különbözőek, leginkább attól függően, hogy országonként és nyelvterületenként melyek az adaptált, illetve leginkább alkalmazott fülzúgást, szorongást, depressziót és életminőséget felmérő kérdőívek. ZÖGER és munkatársai 224 fülzúgásban szenvedő beteget Tinnitus Severity Questionnaire (TSQ), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) és Comprehensive Psychopathological Rating Scale (CPRS) segítségével vizsgálva szignifikáns összefüggést találtak a tinnitus és a depresszió erőssége között, anxietas esetében csak a magas kockázatú csoportban volt szignifikáns az összefüggés (Zöger és mtsai 2006).

SALVIATI és munkatársai a fülzúgás és a pszichiátriai betegségek komorbiditását keresték 239 fülzúgásban szenvedő beteget vizsgálva. Tinnitus Handicap Inventory (THI), Symptom Check List (SCL90-R), Temperament and Character Inventory (TCI), és Stress-Related Vulnerability Scale (VRS) tesztek eredménye alapján a betegek 48%-ánál találtak komorbiditást a depresszióval, az anxiózus állapottal és a szomatizációs tünetekkel. Szignifikáns, pozitív korreláció igazolódott a SCL90-R, a VRS és a THI között (Salviati és mtsai 2014).

Öt ország 8 centrumából 1274 fülzúgást panaszoló beteget bevonó felmérésében ZEMAN és munkacsoportja arra kereste a választ, hogy a fülzúgás hogyan korrelál az életminőséget meghatározó különböző aspektusokkal és a depresszióval. Vizsgálatukat THI, a BDI és a WHO-Quality of Life kérdőív rövid verziójának (WHO-QoL Bref) segítségével végezték. Konstans korrelációt igazoltak ($p < 0,001$) a THI és a WHO-QoL Bref (fizikai-testi egészség) ($r=0,39$), a THI és a WHO-QoL Bref (pszichológiai egészség) ($r=0,4$) és a THI és a BDI ($r=0,46$) között. Legerősebb korrelációt a THI 7.,

13., 16. és 21. tétele mutatta az életminőség negatív alakulása, illetve a depresszió mértéke között (Zeman és mtsai 2014).

CROCETTI és munkatársai 108 fülzúgásban szenvedő beteget mértek fel Vizuális Analóg Skála (VAS), THI, State Trait Anxiety Inventory Form (STAI-T) és BDI segítségével szintén a fülzúgás és az anxiózus állapot, illetve a depresszió összefüggéseit keresve. A betegek 24%-ának volt súlyos fülzúgása, 35%-ának szorongásos állapota és 13%-ának depressziója. Szignifikáns összefüggés igazolódott a STAI-T és a THI eredményei, a BDI és a THI, valamint a VAS és a THI eredményei között is ($p < 0,001$) (Crocetti és mtsai 2009).

XU és munkacsoportja szintén szignifikáns, közepesen erős korrelációt igazolt 119 fülzúgásban szenvedő beteg vizsgálata során alkalmazott THI és Self-rating Anxiety Scale (SAS) eredményei között ($r = 0,573$ $p < 0,01$) (Xu és mtsai 2012).

Az előbbi vizsgálatok és a tanulmányok többsége pozitív korrelációt igazol a tinnitus és a szorongásos kórképek és depresszió megjelenése között, közös etiológiát feltételezve. Ezt a hipotézist némiképp cáfolja OOMS és munkatársainak vizsgálata, amelyben 137 fülzúgást panaszoló beteget mértek fel a THI és a BDI-II (Beck és mtsai 1996) segítségével. Csak a BDI-II szomatikus alszála bizonyult prediktív faktornak a tinnitus erőssége tekintetében, az affektív és a kognitív BDI-II alszála nem. A szerzők szerint a tinnitus nem értékelhető depresszióhoz kapcsolódó, illetve ahhoz vezető tünetként, az általuk is igazolt pozitív korreláció ($p < 0,01$) a THI és a BDI között csupán a tesztek közötti átfedésnek tekinthető (Ooms és mtsai 2011).

2.9. A fülzúgás és a hallásromlás kapcsolata

A zajártalom és tinnitus közötti összefüggést több tanulmány is igazolta. Megkülönböztetünk krónikus és akut zajártalmat, melyek nyomán a belső fül szőrsejtjeinek progresszív pusztulása tapasztalható. A nagy erejű hangok a külső szőrsejtek sztereocíliumait károsítják először, majd ez fokozatosan áterjed a belső szőrsejtekre. Vizsgálatok igazolják, hogy a károsodott vagy funkciójukat veszített szőrsejtek afferens auditoros impulzusokat generálnak, mégpedig azon a frekvencián, amely közel van a lézió fókuszpontjához (Henry és mtsai 2005), így generálva a fülzúgást. Ez elsősorban a magas frekvenciatarományokat érinti (4000-8000 Hz), majd fokozatosan minden frekvenciára kiterjedhet.

Akut zajtrauma keltette fülzúgás esetében NOTTET J. B. és munkatársai a külső szőrsejtek működését mérő otoakusztikus emisszió (OAE) szerepét hangsúlyozzák, mint a perzisztáló tinnitus érzékenyebb előrejelzőjeként a hallásküszöb vizsgálattal szemben (Nottet és mtsai 2006). DIAS A. és munkacsoportja 284 zajártalomnak kitett dolgozót vizsgálva megállapította, hogy a tinnitus a halláskárosodás mértékével arányosan nőtt, a zajkárosodás idejével és időtartamával egyenes arányban (Dias és mtsai 2006).

Az időskori percepciós hallásromlás (presbiakúzis) az idősödés során következik be a hallószervben. Eleinte szintén a magas frekvenciákat érinti, később fokozatosan terjed a mélyebb hangok felé. A halláscsökkenéshez gyakran társul tinnitus (Szalai 2003c). TERAOK. és munkacsoportja presbiakúzisban és tinnitusban szenvedő betegeknél a stria vaszkuláris atrófiáját és a külső szőrsejtek mennyiségének csökkenését mutatták ki (Terao és mtsai 2011).

A hallásromlás mértékének és a fülzúgás súlyosságának kapcsolatát a tanulmányok nem egyöntetűen véleményezik. MAZUREK és munkatársai 531 fülzúgásban szenvedő beteg esetében szignifikáns pozitív korrelációt találtak a zajártalom okozta hallásromlás átlaga és a fülzúgás súlyossága között a Tinnitus Questionnaire (TQ) eredményei alapján ($r=0,17$ $p<0,01$). A fülzúgás hangerőssége pozitívan korrelált a hallásromlás átlagával mind a jobb, mind a bal fülön ($r=0,67$; $r=0,60$; $p<0,0001$) (Mazurek és mtsai 2010). OISHI és munkacsoportja regresszióanalízis alapján 285 beteget vizsgálva, a magas frekvenciatartományú hallásromlás és a fülzúgás súlyossága között talált szignifikáns összefüggést (Oishi és mtsai 2011). YENIGÜN és munkacsoportja 102 fülzúgásban szenvedő beteg vizsgálata során tisztahang-küszöbaudiometria, magasfrekvencia-audiometria és disztorziós otoakusztikus emisszió (DPOAE) alapján meghatározott hallásküszöb mellett TSI (Tinnitus Severity Index) és THI kérdőíveket alkalmazott (Yenigün és mtsai 2014). A TSI és THI eredményei szignifikáns összefüggést mutattak ($p<0,001$). A hallásromlásos fülzúgást panaszoló betegek esetében szignifikánsan magasabb volt a fülzúgás súlyossága, mint az ép hallásúak esetében ($p=0,024$), miközben a két csoport fülzúgásfrekvencia-tartománya szignifikáns azonosságot mutatott ($p<0,001$).

NEWMAN és munkacsoportja azonban a THI kidolgozása során 66 fülzúgásban szenvedő beteget elemezve nem talált szignifikáns összefüggést a hallásromlás és a fülzúgás súlyossága között ($p>0,05$) (Newman és mtsai 1996). PINTO és munkacsoportja

ugyancsak THI kérdőívet alkalmazva, az általuk vizsgált 68 fülzúgást panaszoló beteg esetében sem igazolt korrelációt a hallásromlás átlaga és a fülzúgás súlyossága között ($p>0,05$) (Pinto és mtsai 2010).

2.10. A fülzúgás súlyossága – egyéb befolyásoló faktorok

A fülzúgás súlyosságát meghatározó faktorokként értékelhetjük a depresszió és szorongásos kórképek jelenlétét, illetve a hallásromlás mértékét, de ezeken kívül a fülzúgás hangmagassága, hangereje és fennállásának ideje, illetve az életkor és a nem is befolyásoló tényezők lehetnek. Ezzel kapcsolatban azonban a tanulmányok eredményei nem homogének, sok esetben ellentmondásosak.

HENRY és WILSON (Henry és Wilson 1995) szoros összefüggést igazoltak a fülzúgás hangerőssége és a fülzúgás súlyossága között, hasonlóképpen FOLMER és munkatársai is (Folmer és mtsai 1999), de tanulmányukban a depressziót is figyelembe véve, ez utóbbi nem volt befolyással a tinnitus hangerősség-súlyosság kapcsolatára.

HILLER és GOEBEL 2004-ben végzett vizsgálatában 4995 fülzúgásban szenvedő beteg TQ eredményeit elemezve közepes erősségű korrelációt igazolt a fülzúgás hangerőssége és a megélt súlyosság között ($r=0,45$) (Hiller és Goebel 2006). VAN VEEN és munkacsoportja a Subjective Tinnitus Severity Scale (STSS) német nyelvű validálása során 104 beteget bevonva azonban nem igazolt szignifikáns összefüggést a fülzúgás súlyossága és a tinnitus hangerőssége között (Van Veen és mtsai 1998), mint ahogyan 312 beteget vizsgálva MARTINES és munkacsoportja sem (Martines és mtsai 2010).

A fülzúgás hangmagassága - úgy tűnik - kevésbé erőteljes hatású a fülzúgás súlyossága tekintetében, ezt igazolták STOUFFER, valamint HENRY és munkatársai is (Stouffer és mtsai 1991, Henry és mtsai 2000), akik vizsgálatukban kimutatták, hogy a fülzúgás súlyosságának változásával a fülzúgás hangmagassága állandó maradt. Ezt a megállapítást NEWMAN és munkatársai (Newman és mtsai 1997) is alátámasztották. Ezzel ellentmondó eredményt talált azonban ANDERSSON és munkacsoportja (Andersson és mtsai 1999a); ők prediktív faktorként jellemezték a fülzúgás hangmagasságát a tinnitus súlyosságára nézve. MAZUREK és munkacsoportja vizsgálatukban a fülzúgás hangossága és hangmagassága tekintetében sem találtak pozitív összefüggést a fülzúgás súlyosságával 531 fülzúgást panaszoló beteg TQ-elemzése alapján (Mazurek és mtsai 2010).

A fülzúgás fennállásának időtartamát tekintve is születtek ellentmondó eredmények. NEWMAN és munkacsoportja (Newman és mtsai 1997) nem talált pozitív összefüggést a fülzúgás fennállásának ideje és a fülzúgás súlyossága között, ellentétben a korábbi vizsgálatokkal (Scott és mtsai 1990, Stouffer és mtsai 1991), melyekben a fülzúgás kialakulása óta eltelt idő pozitívan befolyásolta a fülzúgás súlyosságát. UNTERRAINER és munkatársai (Unterrainer és mtsai 2003) 149 fülzúgásban szenvedő beteget vizsgálva, regresszióanalízis alapján a fülzúgás súlyosságának prediktív faktoraként igazolták a fülzúgás hangerősségét és a depresszió jelenlétét, a fülzúgás fennállásának idejét és a tinnitus hangmagasságát azonban nem. OISHI és munkacsoportja (Oishi és mtsai 2011) 285 fülzúgást panaszoló beteg vizsgálata és regresszióanalízis alapján szintén nem igazolt pozitív összefüggést a fülzúgás fennállásának időtartama és a tinnitus súlyossága között a THI japán verziója, a State Trait Anxiety Inventory (STAI) és a Self-rating Depression Scale (SDS) alkalmazása alapján. Hasonlóképpen nem igazolt ilyen összefüggést KROG és munkacsoportja sem a norvégiai HUNT-2 study keretében, mely során az átlagpopuláció 51574 felnőtt lakosa között talált fülzúgásban szenvedők körében végezték a felmérést (Krog és mtsai 2010).

GOMAA és munkatársai (Gomaa és mtsai 2013) 145 fülzúgást panaszoló beteget kontrollcsoporttal (50 nem fülzúgásban szenvedő beteg) összevetve, Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) kérdőívet alkalmazva azonban pozitív korrelációt igazoltak a fülzúgás fennállásának időtartama és a fülzúgás súlyossága között.

Az életkor és a férfi-nő megoszlás - mint fülzúgást befolyásoló faktorok – tekintetében is változóak az eredmények. PINTO, valamint OISHI és munkacsoportja vizsgálataiban az életkori megoszlás és a nemi hovatartozás nem volt befolyásoló tényező a fülzúgás súlyosságát illetően (Pinto és mtsai 2010, Oishi és mtsai 2011). NEWMAN C. W. az eredeti Tinnitus Handicap Inventory kidolgozása során a Pearson-féle korreláció alapján a kort nem találta szignifikáns befolyásoló faktornak a fülzúgás súlyossága tekintetében ($r=-0,06$ $p=0,64$), független t-próba-számítással a nemek esetében sem igazolt ilyen hatást ($p>0,05$) (Newman és mtsai 1996). HILLER és GOEBEL vizsgálatukban 4995 beteg adatait elemezve azonban mind a fülzúgás hangerősségét, mind a súlyosságát szignifikánsan nagyobbak találták az 50 év feletti korosztályban és a férfiak esetében (Hiller és Goebel 2006). MARTINES és munkatársai 312 beteg közül

ugyancsak a férfiak esetében találtak súlyosabb fülzúgást, és ezt igazolták a 61-70 éves korosztályt tekintve is (Martines és mtsai 2010).

2.11. A fülzúgás kezelésének lehetőségei

A kezelő orvos számára sok fejtörést okoz a fülzúgás panasszal jelentkező beteg, mivel a tünet háttérében sok betegség állhat, mégis a kivizsgálás során kis számban tudunk kifejezetten szervi okra utaló eltérést igazolni. A fülzúgás kezelésében alkalmazható módszerek és sikerességük a mai napig nem egységesek, leginkább egyénre szabottan alkalmazhatóak (Szirmai és Tamás 2009, Moller és mtsai 2011).

Az *akut fülzúgás* (3 hónapig) esetében a terápia mihamarabbi megkezdése is fontos szempont, mert ugyan akár spontán javulás is bekövetkezhet, mégis bizonyos kórokok (pl. akut dörejártalom, zajártalom, vírus vagy baktérium toxikus hatása, gyógyszer-mellékhatás /ototoxikus antibiotikumok, acetyl-szalicilsav-származékok, diuretikumok, nem-szteroid gyulladáscsökkentők, tri- és tetraciklikus antidepresszánsok, kemoterápiás szerek stb./), melyek mai tudásunk alapján sejtszintű biokémiai folyamatok befolyásán keresztül okozhatnak károsodást (Knipper és mtsai 2010, Sziklai és mtsai 2011), az időben történő befolyásolás és a maradandó károsító hatás kivédése szempontjából sürgetik a terápia azonnali megkezdését.

A *krónikus fülzúgás* (3 hónapon túl) kezelésében az időfaktor már kevésbé domináns tényező. Ekkor már leginkább a kivizsgálás során igazolt kiváltó okok kezelése – ha fény derült rájuk -, valamint a terápia egyénre szabása és megtervezése a hangsúlyos, tekintve, hogy a kutatások mai eredményei szerint a tinnitus komplex idegrendszeri funkciózavarként definiálható, de a kialakulásának elmélete nem tisztázott.

2.11.1. Farmakoterápia

A fülzúgás gyógyszeres kezelése orális, parenterális és intratimpanális módszerrel történhet. Az alkalmazható gyógyszercsoportok a következők:

Vazoaktív keringésjavító gyógyszerek: *piracetam, vinpocetin, pentoxifillin, betahisztin, Ginkgo biloba.*

Akut tinnitus és a belsőfül betegségei esetén többnyire intravénás, majd per-orális tartós szedésük - akár kombinációban is - elterjedt a napi rutinban, de evidencia nincs a hatékonyságukra vonatkozóan. Krónikus fülzúgásban hatásuk kétséges.

Szteroidok: *dexametason, prednizolon, metilprednizolon.*

Intratimpanális dexametason adása elsősorban a kochleáris eredetű (pl. akut zajártalom, Ménière-betegség) fülzúgás kezelésében bizonyult hatékonynak (Slattery és mtsai 2005, Garduño-Anaya és mtsai 2005). Idiopátiás fülzúgás 3 hónapon belüli kezelésében alprazolammal együttes alkalmazása hatékonyabbnak bizonyult, mint az alprazolam önmagában (Shim és mtsai 2011). SAKATA és munkatársainak vizsgálatában 3041 fülzúgásban szenvedő betegen alkalmazott intratimpanális 2-4 mg dexametason a betegek 75%-ánál azonnal, 68%-ánál 6 hónap után is pozitív változást eredményezett, melyet elsősorban Ménière-betegség esetében igazoltak, drog és zaj okozta belsőfül-lézió esetében nem (Sakata és mtsai 1997).

Anxiolitikumok: *alprazolam, klonazepam, diazepam.*

Több tanulmány igazolta az alprazolam hatékonyságát fülzúgás kezelésében, de elsősorban a tinnitust kísérő anxietas tekintetében (Johnson és mtsai 1993, Jalali és mtsai 2009).

Antidepresszánsok: *szelektív szerotonin reuptake inhibitorok (fluvoxamin, fluoxetin, citalopram, szertralin), MAO-bénítók (moklobemid), triciklikus antidepresszánsok (nortriptilin, amitriptilin).*

Hat antidepresszáns terápiát alkalmazó randomizált vizsgálat – melyek közül négyben triciklikus antidepresszánt, egyben paroxetint (10 mg/nap), egyben trazodont alkalmaztak -, alapján készült metaanalízis a kezelés hatásosságát véleményezte, de nem kizárólagos meggyőződéssel (Baldo és mtsai 2012). ROBINSON és munkacsoportja a paroxetin (50 mg/nap) alkalmazását találta hatékonynak nem depressziós betegcsoport fülzúgás-terápiájában (Robinson és mtsai 2005).

Helyi érzéstelenítők: *lidokain, prokain.*

A lidokain Na-csatorna-blokkoló hatású lokális anesztetikum. Intravénás (Otsuka és mtsai 2003) és intratimpanális (Sakata és mtsai 2001) alkalmazása is lehetséges. ROSANOWSKI és munkatársai gyermekeknél és serdülőknél alkalmaztak lidokain infúziót, amely 13%-ban megszüntette a krónikus tinnitust (Rosanowski 1993). A parenterális alkalmazás az esetleges negatív szív- és érrendszeri hatása miatt ma már inkább kerülendő (Boguley és mtsai 2013).

Antikonvulzív szerek: *gabapentin, karbamazepine, lamotrigine, flunarizine.*

Hét randomizált vizsgálat bevonásával készített metaanalízis alapján szignifikáns javulást nem igazoltak a fülzúgás terápiájában placebóval szemben, 18%-ban kismértékű hatékonyság jelentkezett (Hoekstra és mtsai 2011).

Kalciumantagonisták: *cinnarizin, flunarizin.*

Elsősorban a szédüléssel együtt járó fülzúgás kezelésében bizonyult hatékonynak (Hulshof 1986).

Baklofen

Preszinaptikus GABA-B-receptor-antagonista. A mioklónusos és rigoros jelenségeket gátolja, a tinnitust generáló palatális és középfüli mioklónus kezelésében hatékony (Westerberg 1996, Szczepaniak és mtsai 1996, Fürst 2006).

Botulinumtoxin

PENNEY és munkatársai a m. levator és tensor veli palatini tapadási helyére injektált botulinumtoxin hatásosságáról számoltak be a palatális mioklónus okozta tinnitus terápiájában. (Penney és mtsai 2006).

Cink

SHAMBAUGH adatai szerint a dobüreg és a cochlea lágyszövetekben magasabb a Zn-szint, mint a szervezet bármely más részén, így a cinkterápia javulást eredményezhet fülzúgásban szenvedő betegeknél (Shambaugh 1989). A cink hatásosságát YETISER és

munkatársai, valamint OCHI és munkacsoportja is vizsgálták (Yetiser és mtsai 2002, Ochi és mtsai 2003).

2.11.2. Műtéti terápia

Sebészeti kezelés a fülzúgás kórokaként fennálló középfül-betegségekben, kisagy-híd szögleti tumor (vesztibuláris schwannoma) esetén, illetve érrendszeri anomáliák (pl. aneurizma, glomus-tumor, dehiszcens v. jugularis bulbus, arteriovenózus sönt, érhurok) terápiájaként alkalmazandó. Az otoszklerózis okozta hallásromlás pl. jól javítható műtéttel, azonban a fülzúgás csak az esetek egy részében szűnik meg.

2.11.3. Hangterápiák

Hangdúsítás

A jól halló egyéneknél is - hasonlóan a hallókészülékre szorulókhhoz - a környezeti hangok alkalmazása (dúsítása), halk, nyugtató zene hallgatása, a rádióhallgatás és a csend kerülése, főként figyelemelterelő hatása és fülzúgást elfedő hatása miatt segíti a fülzúgás eliminálását. Ennek egyik módja a „zen technológia”, egy hallókészülékbe épített fraktáalterápiás szoftver, mely nem repetitív instrumentális zenét közvetít a fülbe, ami nyugtató hatású (Kuk és mtsai 2010). Az hatékonyság igazolására nem készült tanulmány.

Hallókészülék

Hallásromlás során alkalmazott hallókészülék a fülzúgásban is lehet terápiás hatású azáltal, hogy elfedi, mintegy maszkolja a tinnitust (Hoare és mtsai 2014). Randomizált vizsgálatban rosszul halló egyéneknél alkalmazása a hanggenerátorhoz (tinnitus noiser) hasonlóan jó hatásúnak bizonyult (Parazzini és mtsai 2011).

Tinnitus maszker

A fülzúgás elfedését célzó, a fülzúgás hangerejénél hangosabb, keskeny sávú, frekvenciaspecifikus zajjal történő kezelés, mely hallókészülékbe illesztett mikrofonon keresztül történik, naponta több órán át. Bizonyos százalékban hatásosnak bizonyult, de randomizált vizsgálatok nem erősítették meg a hatékonyságát (Hobson és mtsai 2010). E mellett bizonyos esetekben halláskárosodást és hiperakúziát okozhat.

Tinnitus noiser, Tinnitus Retraining Terápia (TRT)

A tinnitus noiser (zaj-/ hanggenerátor) kifejlesztése JASTREBOFF P. J. nevéhez fűződik (Jastreboff és mtsai 1996), és a habituáció elvén alapszik. Alkalmazásának célja elérni azt, hogy a betegek, bár változatlanul érzékelik fülzúgásukat, ha ráfigyelnek, mégis képesek nem tudomást venni róla, illetve ha érzékelik is, nem okoz bosszúságot, negatív érzés nem kötődik hozzá, nem zavaró. A terápia során módosulnak az idegrendszeri folyamatok, a hallórendszert, a limbikus rendszert és az autonóm idegrendszert is magában foglalva.

Két részből áll: az audiotoros tréningből (hanggenerátor) és a verbális tréningből (pszichoterápia). A hanggenerátor a fülzúgásnál halkabb, széles sávú rózsazajt vagy fehérzajt közvetít a fülbe, szintén napi több órán át. A TRT alkalmazásával szignifikáns javulás igazolható a tanulmányok alapján, mely a 80%-ot is eléri (Berry és mtsai 2002, Jastreboff és mtsai 2003, Herraiz és mtsai 2005). A hosszú távú eredmények még kérdésesek. Százhuszonhárom beteg bevonásával készült randomizált vizsgálat igazolta, hogy a TRT a tinnitus maszkernél nagyobb hatékonyságú (Phillips és McFerran 2010).

2.11.4. Stimulációs terápiák

Elektrostimuláció

Elsőként süket betegeken alkalmazott kochleáris implantáció során számoltak be tanulmányok 34-93%-os fülzúgás-csökkenésről, bár néhány esetben posztoperatív szakban jelentkezett fülzúgás (Aschendorff 1998, Ito 1997, Miyamoto 2003, Quaranta 2004). Az elektromos stimulációs terápia innen eredeztethető, melynek különböző formái vannak mind a stimulust illetően, mind az elektródák elhelyezése tekintetében (homlok, külső hallójárat, masztoidális régió, promontórium). Hatékonyságuk 38-43%-ot éri el, mely alig több a placebo hatásnál (Steenerson és mtsai 1999, Kapkin és mtsai 2008).

Mágneses stimuláció

MENG és munkacsoportja 233 beteg repetitív transzkraniális mágnesterápiás (rTMS) kezelését összegezve limitált eredményességet tapasztalt (Meng és mtsai 2011). A rövid távú kezelés biztonságos, de a hosszú távú terápiairól még nincsenek biztos adatok. SZILÁGYI I. kettős vak, randomizált, placebo-kontrollált klinikai vizsgálatában pulzáló

mágneses terápiával (BEMER) szerzett tapasztalatairól számolt be 214 fülzúgásban szenvedő beteg vonatkozásában. Szignifikáns mértékben nagyobb javulást igazolt a mikrokeringés támogató (pentoxifillin, piracetam) gyógyszeres terápia mellett alkalmazott BEMER-kezeléssel, mint a nélkül (Szilágyi 2010).

Ultrahangos stimuláció

Az ultramagas frekvenciájú hanggal (10 000-20 000 Hz), illetve ultrahanggal (>20 000 Hz) történő külső transzducerrel végzett csontvezetéses stimulációról még kevés értékelhető tanulmány született. Ezek közül GOLDSTEIN és munkacsoportja vizsgálatában 52 fülzúgásban szenvedő beteg közül 22 számolt be a fülzúgás javulásáról a terápia nyomán (Goldstein és mtsai 2005).

Lézer terápia

Elsősorban a lágy lézer alkalmazásával kapcsolatban történtek vizsgálatok, melyek eredményei ellentmondásosak. NAKASHIMA és munkacsoportja prospektív, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatuk során 68 szubjektív fülzúgásos fület kezelt lágy lézerrel négy héten át heti 4 alkalommal. Szubjektív tesztekkel és tinitometria, illetve DPOAE vizsgálattal nem igazoltak szignifikáns javulást (Nakashima és mtsai 2002). TEGGI és munkatársai szenzorineurális hallásromlás és szubjektív tinnitusban szenvedő 60 beteg lágy lézer terápiáját vizsgálták prospektív, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálat során. THI és VAS monitorozással effektivitást nem igazoltak (Teggi és mtsai 2009). MIRVAKILI és munkacsoportja ezzel szemben keresztmetszeti vizsgálat keretében 120 szenzorineurális hallásromlás és tinnitus miatt szoft lézerrel kezelt betegnél THI és VAS eredményei alapján igazolta a hatásosságot (Mirvakili és mtsai 2014). OKHOVAT és munkatársai „self controlled” klinikai vizsgálat keretében 61 szubjektív tinnitusban szenvedő beteget kezeltek, VAS eredményei szignifikáns javulást igazoltak a kezelés után két héttel, főként a fiatalabb korosztály tekintetében (Okhovat és mtsai 2011). A temporomandibuláris ízületi betegségekkel összefüggést mutató tinnitus kezelésében a lágy lézer hatásossága egyértelműbbnek tűnik. TULLBERG és ERNBERG vizsgálatában 73 TMD-s beteg lágy lézeres terápiája során a párhuzamosan fennálló tinnitus 43 %-ban csökkent két éves utánkövetés során (Tullberg és Ernberg 2006).

2.11.5. Pszichoterápia

A pszichoterápia segít a fülzúgást kísérő negatív pszichés tünetek oldásában és a megfelelő lelki stratégiák kidolgozásában (Andersson és mtsai 1995). Számos technika alkalmazásáról szólnak tanulmányok – biofeedback, kognitív terápia, stresszoldás, relaxációs tréning, autogén tréning.

A biofeedback terápia volt az elsőként alkalmazott önállóan is végezhető kezelési módszer, mely a testi reakciók kontrollján keresztül hat vissza a fülzúgást kísérő distresszre (Andersson és mtsai 1999b). A kognitív terápia többféle alkalmazása 10 randomizált klinikai vizsgálat metaanalízise alapján csökkentette a fülzúgás szimptomáit a nem kezelt kontroll csoporttal szemben (Hoare és mtsai 2011). A Williams Életkészségek Program alkalmazásával - melynek 2004 óta magyar változata is elérhető (Williams és mtsai 2009, Stauder 2007, Stauder és mtsai 2010) - stresszkezelő stratégiák sajátíthatók el.

2.11.6. Ortopédiai és manuálterápia

Elsősorban a temporomandibuláris ízületi betegségekhez és a nyaki degeneratív állapotokhoz köthető tinnitus kezelésében alkalmazható. MYRHANG szerint a temporomandibuláris ízületi betegségek esetében kb. 25%-ban található valamilyen auditoros érzékelés (Myrhang 1964). Az ok-okozati összefüggés még tisztázatlan, de esetleg fejlődéstani ok vagy az azonos beidegzési terület játszhat szerepet ebben. Terápiásan az igazolt temporomandibuláris ízületi feszülés esetében harapásemelő és speciális gyógytorna, valamint lágy lézer terápia alkalmazható.

2.11.7. Akupunktúra

Az akupunktúra nem bizonyult jobb hatásúnak a placebohoz képest (Axelsson és mtsai 1994, Park és mtsa 2000).

2.11.8. Hiperbárikus oxigénterápia

A hiperbárikus oxigénterápia során magas nyomás alatt az oxigén fizikai úton dúsul a vérben, a mikrokapilláris keringést is fokozva. Huszonkettő klinikai vizsgálatot összegezve DESLOOVERE közleménye alapján retrospektív vizsgálatokban a 3 hónapnál nem régebben kialakult fülzúgás esetében 49-85%-os effektivitást igazoltak a

hiperbárikus oxigénterápia során, szemben az ennél régebben fennálló tinnitust panaszoló esetekkel, ahol ez az arány 34-38% volt. Prospektív tanulmányok nem igazolták ezt a pozitív hatást. A betegek pozitív elvárásai növelték a hatékonyságot (60,3%), szemben a negatív irányultságú attitűddel (19%) (Desloovere 2007). A biztos hatás elbírálásához további vizsgálatok szükségesek.

2.11.9. Akusztikus CR[®]-neuromoduláció – új terápiás módszer

Az akusztikus CR[®]-neuromoduláció – az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA) által elfogadott, szabadalmaztatott neurotechnológiai eljárás,- új kezelési lehetőség a krónikus szubjektív fülzúgásban szenvedő betegek esetében. PROF. DR. PETER TASS vezetésével több, mint tíz éven át tartó matematikai modellezés, fizikai, neurológiai és orvostudományi kutatások eredményeként került kifejlesztésre Németországban, a Jülich Kutatóközpontban.

2.11.9.1. Akusztikus CR[®]-neuromoduláció – kutatási háttér

A fülzúgás során ma már a kutatások által igazolt a kóros idegsejtkapcsolatok kialakulása, vagyis a túlzott neuronális szinkronicitás jelensége. A CR (coordinated reset) neuromodulációs technika célja e túlzott sejtkapcsolatok oldása. Állatkísérletekben igazolt hatása (Neiman és mtsai 2007, Tass és mtsai 2009) után először a Parkinson-kór kezelésében alkalmazták invazív módon, elektromos agyi stimuláción keresztül (DBS: deep brain stimulation) (Tass 2003).

A módszer adaptálása a szubjektív fülzúgás kezelésére abból az elvből indult ki, hogy a hallókéreg tonotopikus szerveződésű (Ehret és Romand 1997). További kutatómunka során (Tass és Majtanik 2006, Hauptmann és Tass 2007, Tass és Hauptmann 2009, Hauptmann és Tass 2009, 2010. Tass és Popovych 2012, Popovych és Tass 2012) került további fejlesztésre az akusztikus CR[®]-neuromoduláció, mely során nem invazív, akusztikus stimuláció segítségével érhető el a fülzúgás esetében is igazolt patológiás neuronális hiperszinkronizáció oldása, deszinkronizálása.

TASS és munkacsoportja az első humán prospektív, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált klinikai vizsgálatban 63 kónikus szubjektív fülzúgásban szenvedő beteget kezelt akusztikus CR[®]-neuromodulációs módszer segítségével 12 héten át, majd 4 hetes terápiás szünet után a 24. hétig (Tass és mtsai 2012). Az eredmények

kiértékelése az 1. a 4. a 8., a 12., a 16. hét után, majd 4 hetente és a 24. héten történt. A betegeket 5 alcsoportban vizsgálták:

- két csoport a fülzúgás-frekvencia köré a deszinkronizációs hatás eléréséhez optimális 4 stimulushangot kapott repetitíven, meghatározott szünetekkel, napi 4-6 órán át (*G1 csoport*),
- illetve max. 1 órán át naponta (*G4 csoport*),
- egy csoport ugyanilyen módon, csak más szünetekkel kapott stimulációt napi 4-6 órán át (*G3 csoport*),
- egy csoport a fülzúgásfrekvencia köré 12 stimulushangból random jelleggel váltakozva 4 stimulushanggal volt kezelve szintén napi 4-6 órán át (*G2 csoport*),
- a placebo-csoport pedig a fülzúgás-frekvenciától függetlenül egy frekvenciájú stimulus hangot kapott 300-600 Hz-ig terjedően (*G5 csoport*).

A terápia sikerességét Vizuális Analóg Skála (fülzúgás-kellemetlenségérzés és -hangosság mérés), német nyelvre validált Tinnitus Kérdőív (Tinnitus Questionnaire (TQ) (Goebel és Hiller 1994) segítségével és a spontán EEG-hullámok detektálásával követték nyomon (csukott szem, 128 felszíni EEG-elektroda). A VAS skálát stimuláció után legalább 2,5 órával és a stimuláció alatt a 15. percben is rögzítették. A 12. hét után a VAS (kellemetlenség/hangosság) minden csoportban szignifikáns javulást mutatott, kivéve a G2 stimuláció utáni VAS esetében. A TQ értékek G1-G4 csoportokban szignifikáns javulást mutattak, hasonlóképpen a fülzúgás-frekvencia csökkenést illetően, a G5 placebo-csoport egyik esetben sem mutatott szignifikáns javulást. Az EEG-monitorozás során a G1 csoportban szignifikáns alfa-hullám-növekedést és delta-hullám-csökkenést igazoltak a primer auditoros kéregben ($p < 0,01$), a placebo-csoportban nem ($p = 0,89$). A G1-G4 csoportból 12 kétoldali tinnitust panaszoló beteget kiválasztva, a stimuláció 12 hete alatt 3 dimenziós agyi elektromágneses tomográfiát (sLORETA) (Pascual-Marqui 2002) alkalmazva szintén igazolták az alfa-hullám szignifikáns növekedését dominálón a temporalis és a frontalis lebeny területén, ugyanezen régiókban és a prefrontalis régióban a delta-hullám szignifikáns csökkenését és a béta-hullám szignifikáns csökkenését is dominálón a superior temporalis gyrusban.

Az akusztikus CR[®]-neuromodulációs kezelés sikeressége nem mutatott összefüggést a fülzúgás fennállásának idejével, a fülzúgás erősségével és a korrall. A szerzők igazolták az akusztikus CR[®]-neuromoduláció hatékonyságát és azt biztonságosnak, jól tolerálhatónak találták az első klinikai vizsgálatuk alapján.

3. CÉLKITŰZÉSEK

3.1. A Tinnitus Handicap Inventory (THI) validálásának célkitűzései

A fülzúgás szubjektív tünet, melynek felmérésére a klinikumban önkitöltős kérdőívek alkalmazhatóak. Ez idáig nem készült validált, megbízható magyar nyelvű fülzúgást felmérő kérdőív. Ezért vizsgálatom célja a nemzetközi tanulmányokban egyik leggyakrabban alkalmazott eredeti, angol nyelvű, 25 kérdésből álló, fülzúgást felmérő Tinnitus Handicap Inventory (THI-US) magyar nyelvre (THI-HUN) történő adaptálása volt. A validálási folyamat során célul tűztem ki:

1. A THI magyar nyelvre fordítását, a teszt kérdéseinek magyar nyelvű értelmezését és szabatos megfogalmazását.
2. A magyar nyelvre fordított THI megbízhatóságának bizonyítását az alábbi módszerek és statisztikai elemzések segítségével:
 - a THI-US és THI-HUN item-totál korrelációjának összehasonlítása,
 - a THI-HUN kérdőív belső megbízhatóságának - Cronbach alfa - mérése és az eredeti angol verzióval történő összevetése,
 - a THI-HUN további kérdőívekkel (4 tételes Észlelt Stressz Kérdőív, 9 tételes rövidített Beck Depresszió Kérdőív, Vizuális Analóg Skála) való korrelációjának meghatározása,
 - a THI-HUN kategoriális változókkal (nem, végzettség) való összefüggése és a folytonos változókkal (kor, hallásromlás, fülzúgás időtartama) való korrelációjának meghatározása,
 - a kérdőív első felvétele után 2 héttel a THI-HUN újratestelése és a teszt-reteszt korreláció meghatározása és
 - a THI-HUN faktoranalízise.
3. A validálási folyamat eredményeként a végső, megbízható magyar nyelvű kérdőív kialakítását és a kérdőív magyar elnevezését, melynek segítségével a magyar nyelvet beszélő fülzúgásban szenvedő betegek nemzetközi tudományos

célú vizsgálata és a kérdőív mindennapi klinikai gyakorlatban történő alkalmazása is elérhetővé válik.

3.2. Az akusztikus CR[®]-neuromodulációs kezelés célkitűzései

A fülzúgás terápiája mai napig nem egységes. Az akusztikus CR[®]-neuromoduláció új kezelési eljárás krónikus szubjektív fülzúgás esetében, mely számos európai ország közül Magyarországon is az elsők között vált elérhetővé 2011-től. Vizsgálatom célja:

1. Az akusztikus CR[®]-neuromodulációs terápia alkalmazása előzetesen protokoll szerint kivizsgált krónikus szubjektív fülzúgásban szenvedő betegcsoporton.
2. Huszonhét beteg esetében az első fél éves akusztikus CR[®]-neuromodulációs kezelés során nyert klinikai tapasztalatok és eredmények felmérése és feldolgozása.
3. Az akusztikus CR[®]-neuromodulációs terápia során a fülzúgás változásának nyomon követése a korábban magyar nyelvre adaptált Fülzúgás Terheltség Skála (THI) és Vizuális Analóg Skála (fülzúgás-hangosság/ -kellemetlenségérzés/ -hangmagasság) segítségével, valamint a fülzúgás hangerősségének (dB HL) és hangmagasságának (Hz) monitorozása tinnitometria vizsgálat segítségével.
4. Az első klinikai vizsgálat (Tass és mtsai 2012) alapján a hipotézis szerint a kezelés alatt a fülzúgás-frekvencia és/vagy -hangerősség csökkenésének, valamint az általam alkalmazott tüneti tesztek – Fülzúgás Terheltség Skála és Vizuális Analóg Skála (fülzúgás-hangosság/ -kellemetlenségérzés/ -hangmagasság) – eredményeiben történő javulásnak bizonyítása vagy elvetése.

4. MÓDSZEREK

4.1. Tinnitus Handicap Inventory validálása

4.1.1. Tinnitus Handicap Inventory

A Tinnitus Handicap Inventory (Newman és mtsai 1996) az egyik leggyakrabban alkalmazott önkitöltős kérdőív fülzúgásban szenvedő betegek felmérésére. A teszt kérdései tartalmilag a magyar átlag populáció életformájához is illeszthetők. Számos nyelvre fordították és validálták már, többek között dán (Zachariae és mtsai 2000), spanyol (Baguley és Norman 2001), koreai (Kim és mtsai 2002), portugál/brazil (Schmidt és mtsai 2006), török (Aksoy és mtsai 2007), olasz (Monzani és mtsai 2008), kínai/kantoni (Kam és mtsai 2009), szingapúri (Lim és mtsai 2010), francia (Ghulyan-Bédikian és mtsai 2010), perzsa (Mahmoudian és mtsai 2011), héber (Oron és mtsai 2011) és kínai/mandarin nyelvű (Zhaoli és mtsai 2012) adaptáció ismert.

A Tinnitus Handicap Inventory (THI) 25 kérdésből áll, 3 alskálára oszlik:

- a *funkcionális* (12 tétel),
- az *emocionális* (8 tétel) és
- a *katasztrofizáló* (5 tétel) típusú kérdés csoportokra (1. melléklet).

Minden kérdésre 3 lehetséges válasz adható: *igen*: 4 pont, *néha*: 2 pont, *nem*: 0 pont. Az összesített pontszám 0-100 lehet, a pontszám függvényében az eredményt

- *jelentéktelen* (0-16 pont),
- *enyhe* (18-36 pont),
- *közepes* (38-56 pont),
- *súlyos* (58-76 pont) és
- *nagyon súlyos* (78-100 pont) kategóriákba sorolhatjuk.

Az eredeti angol nyelvű THI (1. melléklet) belső megbízhatósága, Cronbach alfa értéke magas: 0,93.

4.1.2. A Tinnitus Handicap Inventory magyar nyelvű fordításának folyamata

Elsőként levélben megkértem az eredeti angol nyelvű Tinnitus Handicap Inventory (THI-US) szerzőjét, C. W. NEWMANT, hogy engedélyezze a THI magyar nyelvre

fordítását és a teszt validálását. A jóváhagyását megkaptam. Ez után 3 független fordítást végeztünk angolról magyar nyelvre mindkét nyelven kiválóan beszélő fordítók segítségével, majd a 3 fordítást audiológiai és magyar nyelvi értelmezés szempontjából összesítettük, s ezt a verziót angol anyanyelvű fordító segítségével - aki az eredeti angol verziót nem ismerte - visszafordítottuk angol nyelvre. Ezt követően az eredeti THI-US és az angol nyelvre visszafordított THI eredményeket professzionális angol nyelvi fordító segítségével összevetettük, értelmeztük és elfogadhatónak találtuk. Végül az így kifejlesztett magyar nyelvű verziót (THI-HUN) alkalmasnak találtuk a validálásra. A Tinnitus Handicap Inventory magyar nyelvű adaptációjának a Fülzúgás Terheltség Skála megnevezést adtam.

4.1.3. Vizsgálati minta

Vizsgálatomba 72 krónikus idiopátiás tinnitusban szenvedő beteget (43 nő, 29 férfi) vontam be. Minden beteget a Semmelweis Egyetem Fül-, Orr-, Gégészeti és Fej-, Nyaksebészeti Klinika otoneurológiai ambulanciáján vizsgáltunk meg. Minden beteg a fül-orr-gégészek szakmai kollégiuma ajánlása alapján, protokoll szerinti kivizsgáláson esett át ((Szirmai és Tamás 2009), melynek részét képezte az anamnézis felvétele után, a fül auszkultációja, általános fül-orr-gégészeti vizsgálat, állkapocsízület vizsgálata, tisztahang-küszöbaudiometria, tinnitometria, timpanometria, általános labor vizsgálat, neurológiai vizsgálat, carotis-vertebralis Doppler, koponya MR, -MRA vagy CT vizsgálat, e mellett szükség esetén agytörzsi kiváltott válasz audiometria (BERA) vizsgálat. Kivizsgálásuk alapján történt a betegek beválasztásának lehetősége vizsgálatomba, a beválasztási kritériumok a következők voltak: 18 év feletti életkor, szubjektív idiopátiás fülzúgás, mely vezető tünet, folyamatos jellegű, a vizsgálat előtt minimum negyed éven át tartó, egyik vagy mindkét fület érintő. Kizárásra kerültek a súlyos pszichiátriai betegséggel kezelt, a nem beszámítható, illetve a magyar nyelvet nem értő vagy beszélő betegek.

4.1.4. Mérési módszerek

4.1.4.1. Audiometria, timpanometria

A tisztahang-küszöbaudiometria (lég- és csontvezetés: 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000, 12000 Hz-en) és a tinnitometria vizsgálatok csendes kabinban Interacoustic

AD 229b audiométerrel, a timpanometria vizsgálatok Interacoustic MT10-es timpanométer segítségével történtek.

4.1.4.2. Kérdőívek

A különböző nyelvterületeken történt THI adaptációjához más és más kérdőíveket vontak be a validálási folyamatba, attól függően, hogy az adott nyelven mely kérdőíveket adaptálták. A THI magyar nyelvű adaptációjához olyan kérdőívekkel történő összevetését terveztem, melyek egyrészt magyar nyelvre már validáltak és a gyakorlatban is használatosak, másrészt a tudományos közlemények és elvárásom alapján is korrelálhatnak az általam validálni kívánt Fülzúgás Terheltség Skálával (THI-HUN).

Így vizsgálatomba az Észlelt Stressz Kérdőív 4 tételes rövidített változata (PSS4), a Beck Depresszió Kérdőív (BDI: Beck's Depression Inventory) 9 tételes rövidített változata és a fülzúgás hangosságát, kellemetlenségérzést előidéző hatását és a fülzúgás hangmagasságát mérő Vizuális Analóg Skála (VAS) került beválasztásra.

4.1.4.2.1. Észlelt Stressz Kérdőív 4 tételes változata (PSS4)

Az Észlelt Stressz Kérdőív (PSS: Perceived Stress Scale) a stressz-szint meghatározásának egyik leggyakrabban alkalmazott mérőeszköze (Cohen és mtsai 1983), megbízhatóságát a szerzők nagyszámú betegmintán igazolták (Cohen és Williamson 1988).

Az eredeti kérdőív 14 (PSS14) tételt tartalmaz, melyek 5 fokú Likert-skálán (0-4) pontozandók. Az összpontszám az észlelt stressz globális mutatója, a magasabb pontszámok a stresszhelyzetek nagyobb gyakoriságát jelzik. A kérdések egyhónapos távlatban az adott személy stressz észlelését jellemzik, így a napi események érdemben nem módosítják a válaszok összességét, a kérdések általánosak, életmódbeli és kulturális adottságok kevésbé befolyásolják a válaszokat.

Két rövidített változat is született: a 10 tételes verzió (PSS10) és a 4 tételes verzió (PSS4). Vizsgálatomban a PSS4 validált magyar változatát (Stauder és mtsai 2006) vettem fel betegmintámon (2. melléklet), mely szorosan korrelál a PSS14-gyel ($r=0,93$), belső megbízhatósága jó (Cronbach alfa: 0,79), a teszt-reteszt megbízhatóság kiváló ($r=0,90$). A PSS4 teszt pontszámainak kiszámolásakor az 1. és 4. tétel

válaszainak pontszáma megegyezik a válasz számértékével, 2. és 3. tételek azonban fordítottak, mely miatt a válaszok átkódolása szükséges (0 = 4; 1 = 3; 2 = 2; 3 = 1; 4 = 0 pont). Ennek megfelelően az egyes tételekre adott válaszok pontszámainak összeadásával számolható az összpontszám.

4.1.4.2.2. Beck Depresszió Kérdőív rövidített változata

A hangulatzavarok, a depresszió feltárására kifejlesztett egyik legnépszerűbb önjellemző mérőeszköz a Beck Depresszió Kérdőív (BDI: Beck's Depression Inventory), mely 21 tételből áll (Beck és mtsai 1961). A 13 és 7 tételből álló rövidített változatát szűrő jelleggel használják (Beck és mtsai 1972, 1997). A mérőeszköz magyar nyelvű, 9 tételből álló rövidített változatát (*3. melléklet*) nagyszámú mintán magyar kutatócsoport vizsgálta, eredményeik alátámasztották a teszt megbízhatóságát és validitását (Cronbach alfa=0,81), (Rózsa és mtsai 2001). A 9 tételes teszt a depresszió széles körű tüneteire kérdez rá, úgymint szociális visszahúzódás, döntésképtelenség, alvászavar, fáradékonyság, túlzott aggodás a testi tünetek miatt, munkaképtelenség, pesszimizmus, az elégedettség és az öröm hiánya, valamint az önvádolás.

Az értékelés 4 fokú Likert-skálával történik, a magasabb pontszámok több depressziós tünetre utalnak. Kategóriái:

- 0-9 normál,
- 10-18 enyhe,
- 19-25 közepesen súlyos,
- >25 súlyos depressziós állapot valószínűsíthető.

A rövidített változat 2,2-szerese felel meg a szabvány (nem rövidített) BDI értéknek. Vizsgálatomban a rövidített 9 tételes BDI skálát alkalmaztam.

4.1.4.2.3. Vizuális Analóg Skála

A Vizuális Analóg Skála (VAS) egy 0-tól 100% értékig terjedő skála, melynél 0% a tünet teljes hiányát, a 100% annak maximális értékét jelöli. A 3 kérdéssel a fülzúgás hangosságára, kellemetlenségérzést előidéző hatására és a fülzúgás hangmagasságára kérdeztem rá. A betegnek az aktuálisan érzékelt fülzúgás hangosságát, kellemetlenségét és hangmagasságát kellett megjelölnie a 0-tól 100%-ig terjedő skálán (*4. melléklet*).

4.1.5. A vizsgálat menete

A vizit során a korábban fülzúgás panaszuk miatt már kivizsgált és ennek alapján a beteg beválasztási kritériumoknak megfelelő egyénektől általános fülzúgás irányú anamnézis mellett kiegészítő kérdéssort is felvettem (fülzúgás oldal, időtartam, végzettség) és fülészeti vizsgálaton estek át.

Második lépésben tisztahang-küszöbaudiometria (lég- és csontvezetés) és tinnitometria, valamint timpanometria vizsgálatokat végeztünk.

Ezt követően nyugodt körülmények biztosítása mellett megkértem a betegeket önkitöltős kérdőív formájában a THI-HUN mellett a Beck Depresszió Kérdőív (BDI) 9 tételű rövidített változatának, az Észlelt Stressz Kérdőív (PSS4) 4 tételű verziójának és Vizuális Analóg Skála (VAS) 3 alskálájának – fülzúgás-hangosság, -kellemetlenség, -hangmagasság – kitöltésére.

Az első THI-HUN felvétele után arra kértem a betegeket, hogy otthonukban 2 hét elteltével újra töltsék ki a THI-HUN tesztet (teszt-reteszt stabilitás) úgy, hogy az előző teszt kitöltése óta új kezelést nem kaptak és nem ismerték az előző teszt értékelését. Az újra kitöltött kérdőíveket postai úton juttatták vissza hozzám.

Minden vizsgálatba bevont beteg részletes felvilágosítást kapott a klinikai vizsgálat céljáról és folyamatáról, részvételét a beleegyező nyilatkozat aláírásával hitelesítette. A klinikai vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága jóváhagyta (9/2013).

4.1.6. Adatfeldolgozás, statisztikai elemzés

- A statisztikai számítások az SPSS 20.0 programcsomag segítségével történtek.
- A magyar nyelvű THI teljes tételsorának és tételeinek korrelációját az item-totál korreláció segítségével vizsgáltam.
- Belső megbízhatóság mérésére a Cronbach alfa értéket alkalmaztam.
- A nemekkel való összefüggés megállapítására független mintás t-próbát, az egyéb kategoriális változók esetében varianciaanalízist (ANOVA) alkalmaztam.
- A mérőeszközök, folytonos változók és THI teljes tételsora és alskálái közötti összefüggéseket a Pearson-féle korrelációs együtthatóval vizsgáltam.
- A teszt-reteszt korrelációhoz szintén Pearson-féle korrelációt használtam.
- A konstruált alskálák érvényességének igazolására faktoranalízist alkalmaztam.

4.2. Az akusztikus CR[®]-neuromodulációval kezelt betegek vizsgálata

4.2.1 Akusztikus CR[®]-neuromoduláció

Az akusztikus CR[®]-neuromodulációs terápia a magyar társadalombiztosító által eddig nem finanszírozott kezelési módszer, ezért önköltséges eljárás, ezáltal a betegek hozzáférhetősége némiképpen korlátozott.

Az akusztikus CR[®]-neuromodulációs terápia azon bizonyított elven alapszik, mely szerint a fülzúgás kialakulása visszavezethető a hallópálya, hallókéreg és egyéb agyi területeken megváltozott jelátvitelnek köszönhetően kialakuló túlzott szinkron idegsejt aktivitásra, melyet az agy plaszticitásának köszönhetően megtanul és fenntart (Popovich és Tass 2012). Az akusztikus CR[®]-neuromodulációs terápia során a fülön keresztül közvetlenül a kóros hang keletkezéséért felelős agyi területet kezeljük egy programozott hanggenerátor/stimulátor segítségével. A készülék - a beteg saját, úgynevezett tinnitus-profiljának megfelelő - egyénre szabott, célzott akusztikus impulzusok közvetítésével, a kórosan szinkronizálódott, hiperaktív idegsejthálózat működését lépésről lépésre gyengíti, és újra az egészséges „deszinkron” működési állapotba hozza, mindeközben az agy megtanulja az új működést - megtanulja „elfelejteni” a fülzúgást (Tass és Popovich 2012, Tass és mtsai 2012). A jelsorozat térben és időben koordinált hatását egy kidolgozott komplex matematikai algoritmus alkalmazása teszi lehetővé.

Az akusztikus CR[®]-neuromodulációs kezelésre 6 hónapon túl fennálló, 200-10000 Hz frekvenciájú, ún. *tonális* (egy frekvenciájú), egy vagy két fülben fennálló *szubjektív tinnitus* alkalmas. A terápia nem alkalmazható objektív tinnitus, Ménière-betegség, pszichiátriai betegségek, akusztikus hallucináció, temporomandibuláris ízületi betegséghez köthető fülzúgás és agytörzs területi betegségek esetében.

4.2.2 Az akusztikus CR[®]-neuromodulációs terápia folyamata

Az akusztikus CR[®]-neuromodulációs kezelés beállításához szükséges meghatározni a beteg egyéni tinnitus-profilját, vagyis az általa érzékelt fülzúgás frekvenciáját és hangerősségét. Ez speciális szoftver és hardver egység segítségével történik, melyben a terápiás hangok 0-13000 Hz és 0-90 dB HL között állíthatóak. A programban lehetőség van a fülzúgás frekvenciájának 1 Hz-kénti és hangerősségének 1 dB-kénti mérésére. A

kezelhető fülzúgás 200-10000 Hz és 0-60 dB HL közötti lehet, mert a terápiás hangok generálása a matematikai modell alapján a fülzúgás frekvenciája „köré” történik - 2 hang alacsonyabb, 2 hang magasabb frekvenciájú -, így szükséges lehet a szélesebb stimulációs hangtartomány meghagyása, illetve az esetleges hallásromlás mértéke miatt is a hangerősség 60 dB fölé emelésének lehetősége.

A fülzúgás bemérése közreműködő orvos vagy asszisztens segítségével, csendes helyiségben történik, a folyamat a beteg részéről mindig fokozott koncentrációt igényel (1. ábra).

A fülzúgás profil meghatározása után a szoftver 4 stimulációs hangot generál a bemért fülzúgás frekvenciájának és hangerősségének megfelelően. A terápiás hangok az akusztikus CR®-neuromodulációs stimulátorra (2. ábra) rögzítés előtt a beteg által kb. fél órán át tesztelésre kerülnek, abból a célból, hogy nem okoznak-e kellemetlenséget. A kezelés folyamata során, a beteg a stimulátorra már rögzített stimulációs hangokat a stimulátorhoz csatlakoztatható nyitott fül-illesztéken keresztül hallgatja naponta 4-6 órán át (megszakítás nélkül legalább 2 órán át), éber állapotban.



1. ábra Az akusztikus CR®-neuromodulációs kezelés beállításának folyamata (az Adaptive Neuromodulation GmbH-től átvett fotó)

A kontrollvizsgálatok 2-2-4-4 hetente, majd a beteg érzése szerint, de legalább 4-6 hetente történnek, ilyenkor a fülzúgás frekvenciája és hangerőssége/intenzitása újra

bemérésre kerül és változás esetén a stimulációs hangok is újra beállításra kerülnek. A kezelés alatt fellépő fejfájás, kellemetlen hatás, bármilyen rendellenesség, illetve feszültség, szorongásérzés esetén a beteg azonnali kontrollja indokolt.

Az akusztikus CR[®]-neuromodulációs kezelés során a stimulációs hangok beállítására a következő általános szabályok érvényesek:

- egyoldali tinnitus esetén az azonos oldal kezelendő,
- ha az egyik fülön két különböző frekvenciájú hangot hall a beteg, és ezek frekvenciájának különbsége 200 Hz alatti, akkor a két frekvencia átlaga mérvadó, és ezt a frekvenciát kell kezelni,
- ha a különbség nagyobb, mint 200 Hz, akkor a domináns fülzúgás a kezelendő az érintett fülön,
- ha kétoldali a fülzúgás, és azonos frekvenciájú, akkor mindkét fül egyszerre stimulálható,
- ha a két fülön különböző a hallott hang frekvenciája és ezek különbsége 200 Hz-nél kisebb, a frekvenciák átlagára illesztendő a terápiás hangsor mindkét fülön,
- ha a frekvenciák különbsége 200 és 500 kHz közé esik, akkor a külön mért frekvenciákhoz illesztett stimulációs hangokkal kezelendő mindkét fül egyszerre,
- ha a frekvenciakülönbség nagyobb, mint 500 Hz, akkor vagy az előzőek érvényesek, vagy elsőként a domináns frekvencia kezelendő az érintett fülön.

A kezelés alatt a betegnek mind a négy stimulációs hangot trillázó hangsor formájában megközelítően egyforma hangerővel kell hallania. Ez a beállítás során tesztelésre kerül mind a négy terápiás hang esetében, a beteg szubjektív hangerősség érzetéhez igazítva. Mivel a terápiás hangok frekvenciája különböző, az egyformának érzett hangerősség dB HL értéke is különböző. A lényeg, hogy a terápiás hang hallható legyen és ne túl hangos. Az előzetes beállítás és stimulátorra történő rögzítés után a beteg bizonyos határon belül maga is változtathatja a hangerősséget a stimulátoron, aktualizálva a környezeti zajokhoz.



2. ábra Az akusztikus CR[®]-neuromodulációs programozható stimulátor a hozzá csatlakozó nyitott fülillesztékekkel (az Adaptive Neuromodulation GmbH-től átvett fotó)

4.2.3. Betegbeválasztás, kivizsgálás

Krónikus szubjektív fülzúgás panasszal jelentkező betegek akusztikus CR[®]-neuromodulációs módszerrel történő kezelése ambuláns keretek között történt. A kezelés megkezdése előtt minden beteg a fül-orr-gégészek szakmai kollégiuma ajánlása alapján, protokoll szerinti kivizsgáláson esett át ((Szirmai és Tamás 2009), melynek részét képezte az anamnézis felvétele után az általános fül-orr-gégészeti vizsgálat, fül auszkultációja, tisztahang-küszöbaudiometria, tinnitometria, timpanometria, agytörzsi kiváltott válasz audiometria (BERA), általános labor vizsgálat, neurológiai vizsgálat, temporomandibuláris ízület vizsgálata, carotis-vertebralis Doppler, koponya MR, -MRA vagy CT vizsgálat. Ennek alapján volt lehetséges az akusztikus CR[®]-neuromodulációs terápiára alkalmas betegek beválasztása, illetve a súlyosabb kórokok, legfőképp intrakraniális betegségek és pszichiátriai kórképek kizárása. A vizsgálatok közül számunkra a későbbi kezelés kivitelezhetősége szempontjából az alábbi vizsgálatok eredménye volt lényeges:

- általános fül-orr-gégészeti vizsgálat (legfőképp fültükri kép),
- tisztahang-küszöbaudiometria (mérési frekvenciák: 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000, 12000 Hz),
- tinnitometria,
- timpanometria.

Az akusztikus CR[®]-neuromodulációs módszer alkalmazhatósága és a kezelés sikeressége érdekében *a betegek beválasztásának kritériumai* a következők voltak:

- 6 hónapon túl fennálló krónikus szubjektív tinnitus,
- 18 év feletti életkor,
- egy vagy több frekvenciát érintő, meghatározható frekvenciájú, ún. tonális szubjektív tinnitus 200 és 10000 Hz között egyik vagy mindkét fülön,
- megfelelő hallásküszöb a kezelt frekvenciatartomány körül a célból, hogy a beteg a terápiás hangokat meghallja - max.50 dB HL hallásromlás 125 és 12000 Hz között -, valamint
- nincs folyamatban egyéb fülzúgás-terápia.

Kizáró kritériumok voltak:

- objektív tinnitus,
- Ménière-betegség,
- pszichiátriai betegség,
- akusztikus hallucináció,
- temporomandibuláris ízületi betegséghez köthető fülzúgás,
- agytörzs területi betegségek.

Az akusztikus CR[®]-neuromodulációs terápiában részt vevők közül összesen 27 krónikus szubjektív fülzúgásban szenvedő beteg került be vizsgálatomba, akik legalább 6 hónapon át kaptak kezelést. Fülzúgásuk a terápia megkezdése előtt legalább 6 hónapon keresztül állt fenn (medián: 30 hónap, min.: 6 hónap, max.: 480 hónap. A 20 férfi és a 7 nő koreloszlása 32 évtől 72 évig terjedt, átlag életkoruk $54,22 \pm 9,97$ év volt. Minden beteg fő panaszát a fülzúgás okozta.

Tekintettel arra, hogy az akusztikus CR[®]-neuromoduláció szoftver programja védett, a beállítás során a stimulációs hangokat a szoftver generálja, így a programon kívüli stimulációs hangok állítására nincs lehetőség. E miatt az esetleges más frekvenciájú, nem a matematikai szoftver által generált terápiás hangok alkalmazásával kezelt placebo-csoport felállítására nem volt lehetőség. Minden betegnél a neuromodulációs kezelés előtti, egyéb terápiára rezisztens, krónikusan fennálló szubjektív fülzúgásukat tekintetem saját kontrolljuknak (self-controlled), illetve az első

klinikai vizsgálat (Tass és mtsai 2012) eredményeire és megállapításaira alapoztam hipotézisemet.

A vizsgálatba bevont betegek részvételüket a beteg beleegyező nyilatkozat aláírásával hitelesítették, miután részletes felvilágosítást kaptak a klinikai vizsgálat céljáról és folyamatáról. A klinikai vizsgálat a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottságának jóváhagyásával történt (9/2013).

4.2.4. Mérési módszerek

4.2.4.1. Audiometria, tímpanometria

A tisztahang-küszöbaudiometria (lég- és csontvezetés mérési frekvenciák: 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000, 12000 Hz) és tinnitometria vizsgálatok csendes kabinban Interacoustic AD 229b audiométerrel, a tímpanometria vizsgálatok Interacoustic MT10 tímpanométer segítségével történtek.

Az akusztikus CR®-neuromodulációs terápiás hangok beállítására és rögzítésére kifejlesztett speciális szoftver és hardver egység segítségével a beteg tinnitusának frekvenciája (Hz) és hangerőssége (dB HL) is újból bemérésre került. A szoftver program lehetővé teszi 0-13000 Hz, 0-90 dB HL tartományban a tinnitus frekvenciájának és hangerősségének mérését 1 Hz-enként és 1 dB-enként. A mérés és beállítás csendes helyiségben, nyitott fülillesztéken keresztül történt.

4.2.4.2. Fülzúgás Terheltség Skála

Az első vizsgálatom során validált Tinnitus Handicap Inventory (THI) magyar nyelvre adaptált változata, a Fülzúgás Terheltség Skála került alkalmazásra a fülzúgás súlyosságának mérésére. A 25 kérdésből álló teszt funkcionális (12 tétel), emocionális (8 tétel) és katasztrofizáló (5 tétel) típusú kérdéscsoportokra oszlik (*lásd 1. melléklet*).

Minden kérdésre 3 lehetséges válasz adható: *igen*: 4 pont, *néha*: 2 pont, *nem*: 0 pont. Az összesített pontszám 0-tól 100 pontig terjedhet, a pontszám függvényében az eredmény

- *jelentéktelen* (0-16 pont),
- *enyhe* (18-36 pont),
- *közepes* (38-56 pont),

- *súlyos* (58-76 pont) és
- *nagyon súlyos* (78-100 pont) kategóriákba sorolható.

Az eredeti angol nyelvű THI (1. melléklet) belső megbízhatósága, Cronbach alfa értéke magas: 0,93, a Fülzúgás Terheltség Skála (5. melléklet) Cronbach alfa értéke a teszt magyar nyelvű validálási folyamata alapján szintén magasnak bizonyult, 0,95.

4.2.4.3. Vizuális Analóg Skála (VAS)

A Vizuális Analóg Skála (VAS) 0-tól 100% értékig terjedő skála, melynél a 0% a tünet teljes hiányát, a 100% a maximális értékét jelöli. A betegnek az aktuálisan érzékelt fülzúgás-hangosság, -kellemetlenség és -hangmagasság mértékét kellett megjelölnie a 0-tól 100%-ig terjedő skálán (lásd 4. melléklet).

Mindkét kérdőív a kontrollvizsgálatok elején került kitöltésre, minden esetben a neuromodulációs kezelési periódus után legalább 3 órával, nyugodt körülmények között.

4.2.5. Adatfeldolgozás, statisztika

A 6 hónapos kezelés során a vizsgált változóknak mért különbségek statisztikai értékelése lineáris kevert modellel történt, így figyelembe lehetett venni az ugyanazon személyen mért adatok függőségét. Függő változóként szerepelt a fülzúgás-frekvencia (Hz), a fülzúgás-hangerősség (dB HL), a VAS hangosság (%), VAS kellemetlenség (%) és a VAS hangmagasság (%).

Magyarázó változóként beillesztésre került a modellekbe, hogy melyik mérésről volt szó, a fülzúgásban érintett fülek oldala, a beteg neme, az életkor kategóriái (0-40, 41-60, >60 év), a hallásromlás kategóriái és a fülzúgás időtartama. A lineáris kevert modellt az ún. Restricted Maximum Likelihood módszerrel illesztettük (Pinheiro és Bates 2000).

A kezdeti és a 6 hónap elteltével mért értékek különbségét, valamint az egyéb lehetséges magyarázó változók hatásának szignifikanciáját F-teszttel vizsgáltuk 5%-os szignifikancia szinten. A nem szignifikáns változókat kihagyva a modellt újraindítottuk, és e modell alapján adtuk meg a becsült változást. Megadtuk még a becslések standard hibáját és a becslésekhez tartozó 95%-os konfidencia intervallumot.

Az elemzéshez az R 3. 02. statisztikai programot (R Core Team 2013), és az ún. nlme csomagot (Pinheiro és mtai 2014) használtuk.

A vizsgálatot a Magyar-Francia Kollaborációs K&I Biotechnológiai Program (TÉT_10-1-2011-0421) támogatta.

5. EREDMÉNYEK

5.1. A Tinnitus Handicap Inventory validálási folyamatának eredményei

A vizsgálatban részt vett 72 krónikus idiopátiás fülzúgásban szenvedő beteg közül 43 (60%) volt nő és 29 (40%) férfi. A fülzúgásuk fennállásának átlag ideje 4,16 év (szórás: 5,19, min.: 0,25, max.: 35 év). Átlagéletkor 49,86 év (szórás: 14,34, min.: 20, max.: 79 év). Harmincöt betegnek volt egyoldali (13 jobb, 22 bal) és 37 betegnek kétoldali vagy a fejben érzékelt fülzúgása. A betegek közül 29 felsőfokú, 42 középfokú, 1 általános iskolai végzettségű volt.

Minden betegnek ép fültükri képe volt, timpanometriás vizsgálatuk ép dobüregi nyomást igazolt. A hallásromlás mértékéül a légvezetéses hallásküszöb eredményeit tekintettem, a lég- és a csontvezetés között különbség (air-bone gap) nem volt. Átlag hallásküszöb 0-5 dB HL-ig ép hallást tekintve, a hallásromlás mértékének kategóriái a következők:

- 6-25 dB HL enyhe fokú,
- 26-40 dB HL kislefokú,
- 41-60 dB HL közepes fokú,
- 61-80 dB HL nagyfokú,
- 81 dB HL felett súlyos fokú a hallásromlás.

Tisztahang-küszöbaudiometria vizsgálat 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000 Hz-en mért légvezetéses hallásküszöb-értékeinek átlaga alapján a jobb fülön

- 51 (71%) betegnél ép hallás-enyhe fokú hallásromlás (átlag: 11,59 dB HL, szórás: 6,86),
- 15 (21%) betegnél kislefokú (átlag: 30,58 dB HL, szórás: 4,23),
- 5 (7%) betegnél közepes fokú (átlag: 49,99 dB HL, szórás: 5,77),
- 1 (1%) esetben nagyfokú hallásromlás (66,67 dB) igazolódott.

Tisztahang-küszöbaudiometria vizsgálat 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000 Hz-en mért légvezetéses hallásküszöb-értékeinek átlaga alapján a bal fülön

- 53 (74%) betegnél ép hallás-enyhe fokú hallásromlás (átlag: 12,27 dB HL, szórás: 5,97),
- 11 (15%) betegnél kislefokú (átlag: 34,09 dB HL, szórás: 3,28),

- 7 (10%) betegnél közepes fokú (átlag: 47,86 dB HL, szórás: 4,16),
- 1 esetben nagyfokú (65 dB) hallásromlás igazolódott. Súlyos fokú hallásromlás egy fülön sem volt mérhető (1. táblázat).

1. táblázat Hetvenkettő beteg légvezetési hallásküszöb- (dB HL) átlaga alapján mért halláseredménye és annak jobb-bal oldali megoszlása

Halláseredmény	Ép-enyhe fokú	Kis fokú	Közepes fokú	Nagyfokú	Súlyos fokú
Jobb fülek (n)	51	15	5	1	0
Bal fülek (n)	53	11	7	1	0
Összes fül (n)	104	26	12	2	0

A légvezetési hallásküszöb frekvenciák szerinti megoszlását jobb és bal fülön a 2. táblázat mutatja. A két fül frekvenciák szerinti hallásküszöb-átlaga nem különbözött érdemben, 4000 Hz és 8000 Hz tartományban mindkét fülön az átlag-hallásküszöb elérte a kisfokú hallásromlás mértékét (26-40 dB HL).

2. táblázat Jobb és bal fülek légvezetési hallásküszöb-értékeinek (dB HL*) átlaga és szórása frekvenciák szerint (n=72)

	125 Hz	250 Hz	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz	8000 Hz
Jobb fülek							
Átlag (dB HL)	20,08	18,19	17,57	18,26	20,24	30,56	36,39
Szórás (dB HL)	12,94	13,75	14,99	15,45	18,99	22,10	24,87
Bal fülek							
Átlag (dB HL)	18,69	17,08	18,19	19,24	20,97	32,22	39,44
Szórás (dB HL)	13,21	14,38	18,04	15,42	16,52	19,06	23,95

*HL: Hearing Level

A 3. táblázatban mindkét oldali fül hallásküszöbének átlaga és szórása és a tinnitus frekvenciáinak (kHz) és hangerőinek (dB) átlaga, valamint szórása látható. Tizenkilenc esetben nem tudtuk bemérni a tinnitus frekvenciáját, illetve hangerejét.

3. táblázat *A légvezetési küszöbaudiometria* és tinnitometria (n=72) eredményei*

	Tartomány	Átlag±Szórás
Légvezetési hallásküszöb jobb fülek (dB HL)	0–100	23,08±19,30
Légvezetési hallásküszöb bal fülek (dB HL)	0–100	23,76±19,25
Tinnitus-hangerősség (dB HL) (n=53)	10–95	39,9±19,43
Tinnitus-frekvencia (kHz) (n=53)	0,125-9,929	3,329±2,775

*Légvezetési küszöbaudiometria frekvenciatartománya: 0,125-8 kHz

A 4. táblázatban összesítettem a THI 25 kérdésének válaszadási arányát a magyar (THI-HUN) és az eredeti (THI-US) esetében. A válaszadási arány azt mutatja, hogy a vizsgált betegek hány százaléka adott a feltett kérdésre *igen, nem* vagy *néha* választ.

Az utolsó oszlopban az item-totál korrelációt jeleztem a magyar és az eredeti amerikai verzió esetében. Az item-totál (pontszám) korrelációs együttható segítségével számított mutatószám azt jelzi, hogy az adott itemnek (tételnek) mekkora befolyása van az összpontszám alakulására, azaz milyen a differenciáló ereje, mekkora a determinációs hatása. Úgy is megfogalmazhatjuk, hogy a kérdőív (tételsor) adott tétele mennyire képviseli az egész tételsort. A korreláció annál erősebb, minél jobban közelít a korrelációs együttható az 1-hez.

4. táblázat *A magyar nyelvű Tinnitus Handicap Inventory (THI-HUN) és az eredeti amerikai verzió (THI-US)** kérdéseinek válaszadási arányai és item-totál korrelációs*koeficiens értékei*

Item (tétel)	Válaszok megoszlása (%)			Item-totál korreláció
	Igen	Néha	Nem	
1F	24 (24)	36 (49)	40 (27)	0,71 (0,70)
2F	35 (35)	24 (35)	42 (30)	0,40 (0,22)
3E	42 (20)	35 (38)	24 (42)	0,71 (0,54)
4F	13 (18)	32 (25)	56 (57)	0,51 (0,64)
5C	26 (17)	32 (25)	42 (58)	0,76 (0,54)
6E	39 (17)	28 (26)	33 (57)	0,62 (0,63)
7F	51 (24)	26 (38)	22 (38)	0,64 (0,48)
8C	72 (60)	17 (20)	11 (20)	0,40 (0,55)
9F	25 (8)	24 (29)	51 (63)	0,71 (0,61)
10E	44 (29)	21 (37)	35 (34)	0,67 (0,77)
11C	28 (14)	21 (23)	51 (63)	0,58 (0,48)
12F	19 (12)	35 (26)	46 (62)	0,74 (0,69)
13F	19 (10)	29 (32)	51 (58)	0,60 (0,56)
14F	26 (22)	28 (32)	46 (46)	0,78 (0,69)
15F	25 (20)	22 (29)	53 (51)	0,51 (0,48)
16E	25 (25)	36 (38)	39 (37)	0,80 (0,76)
17E	24 (26)	21 (20)	56 (54)	0,74 (0,53)
18F	25 (15)	35 (42)	40 (43)	0,76 (0,69)
19C	64 (63)	18 (18)	18 (19)	0,30 (0,48)
20F	28 (18)	24 (23)	49 (59)	0,63 (0,58)
21E	28 (18)	33 (26)	39 (56)	0,73 (0,63)
22E	25 (25)	32 (28)	43 (49)	0,72 (0,54)
23C	21 (11)	36 (40)	43 (49)	0,71 (0,59)
24F	50 (43)	29 (25)	21 (32)	0,48 (0,49)
25E	28 (16)	18 (20)	54 (64)	0,74 (0,47)

*F: funkcionális alskála, E: emocionális alskála C: katasztrófizáló alskála

**A zárójelben az eredeti amerikai Tinnitus Handicap Inventory (THI-US) eredményeit jeleztem

A kérdőív belső megbízhatóságát a megbízhatósági koeficiens - Cronbach alfa - értékkel jellemezzük, ami megmutatja, hogy a teszt/mérőeszköz mennyire reliábilis, azaz milyen megbízhatóan mér. A legtöbb kutatás esetében a 0,7 feletti értékek elfogadhatónak számítanak, a 0,9 fölötti érték esetében a teszt megbízhatóan mér.

A THI-HUN kérdőív Cronbach alfa értéke a kérdőív teljes kérdéssora és a 3 alskála különálló kérdéssorának összevetéséből kerültek kiszámolásra. Az eredményeimet összevetettem az eredeti THI-US Cronbach alfa értékével és az item-totál korreláció eredményeivel, melyet az 5. táblázatban foglaltam össze. A THI-HUN megbízhatósági koefficiens értéke – a teljes tételsor és alskálák tekintetében is – magasabb, mint az eredeti amerikai verzióé (Cronbach alfa=0,74–0,95). Az item-totál korreláció értéktartománya a THI-HUN esetében összességében szintén magasabb volt, mint a THI-US esetében, mind a teljes kérdéssor, mind az alskálák tekintetében.

5. táblázat A THI-HUN és a THI-US megbízhatósági koefficiens (Cronbach alfa) értékei és item-totál korrelációinak értéktartományai

	THI-HUN (Cronbach alfa)	THI-US (Cronbach alfa)	THI-HUN (item-totál)	THI-US (item-totál)
THI-totál (25 item)	0,95	0,93	0,30 – 0,80	0,22 – 0,77
Funkcionális (12 item)	0,9	0,86	0,46 – 0,76	0,27 – 0,76
Emocionális (8 item)	0,9	0,87	0,62 – 0,82	0,56 – 0,82
Katasztrofizáló (5 item)	0,74	0,68	0,31 – 0,63	0,42 – 0,48

Ahogy a 6. táblázatban látható, a magyar THI teljes kérdéssorának és az alskálák kérdéseinek átlag pontértéke is összességében magasabb, mint az eredeti THI-US változaté, a ponteredmények értéktartománya közel azonos a THI-US kérdőív eredményeivel.

6. táblázat *A Tinnitus Handicap Inventory magyar nyelvű (THI-HUN) és az eredeti angol nyelvű (THI-US) változat pontérték-tartományai, valamint pontjainak átlaga és szórása a teljes tételsor és az alskálák eredményeit tekintve*

	THI-Teljes	Funkcionális	Emocionális	Katasztrofizáló
THI-HUN (átlag/szórás) (n=72)	46,6±27,2	20,8±13,2	14,7±10,3	11,1±5,4
THI-US (átlag/szórás) (n=66)	24,4±20,5	11,0±9,7	8,2±8,4	6,1±4,5
THI-HUN (tartomány) (n=72)	2- 96	0-44	0-32	0-20
THI-US (tartomány) (n=66)	0-92	0-44	0-32	0-18

A THI-HUN teljes kérdéssora és az alskálák kérdései közti Pearson-féle korrelációt a 7. táblázat mutatja. Az összes kérdéscsoport korrelációs eredménye - a katasztrofizáló alskálát kivéve ($r=0,85$) – magasabb volt, mint az eredeti kérdőív esetében. Legkevesbé erős korrelációt ($r=0,71$) a katasztrofizáló és funkcionális alskálák között találtam, mely hasonlóan alacsonyabb volt az eredeti THI-US esetében is ($r=0,65$).

7. táblázat *A Tinnitus Handicap Inventory magyar (THI-HUN) és amerikai (THI-US)* változatának teljes tételsor és alskálák közti Pearson-féle korrelációi*

	THI-Teljes	Funkcionális	Emocionális	Katasztrofizáló
THI-Teljes HUN (US)	1,00 (1,00)	-	-	-
Funkcionális HUN (US)	0,96 (0,92)	1,00 (1,00)	-	-
Emocionális HUN (US)	0,96 (0,93)	0,87 (0,75)	1,00 (1,00)	-
Katasztrofizáló HUN (US)	0,85 (0,89)	0,71 (0,65)	0,80 (0,78)	1,00 (1,00)

*Zárójelben a THI-US korrelációs koefficiens értékei

A magyar nyelvű THI és a több nyelvre adaptált THI belső megbízhatóságának Cronbach alfa értékeit a 8. táblázat mutatja.

8. táblázat *A magyar nyelvű és más nyelvekre adaptált Tinnitus Handicap Inventory megbízhatósági koefficiens értékei (Cronbach alfa)*

	HUN	US	DK	S	K	BP	T	I	CC	H	CM
THI-Teljes											
(25 tétel)	0,95	0,93	0,93	0,93	0,90	0,93	0,89	0,92	0,94	0,93	0,93
Funkcionális											
(12 tétel)	0,90	0,86	0,85	0,85	0,91	N	0,78	0,85	0,89	0,85	0,85
Emocionális											
(8 tétel)	0,90	0,87	0,88	0,85	0,83	N	0,75	0,86	0,89	0,90	0,87
Katasztrofizáló											
(5 tétel)	0,74	0,68	0,74	0,42	0,73	N	0,80	0,63	0,64	0,74	0,78

HUN: magyar, US: amerikai, DK: dán, S: spanyol, K: koreai, BP: brazil-portugál,

T: török, I: olasz, CC: kínai-kantoni, H: héber, CM: kínai-mandarin, N: nincs adat

A szerkezeti érvényesség (construct validity) meghatározásához Pearson-féle korrelációt alkalmaztam, a THI-HUN teljes tételsora és alszkálái pontszámait a Vizuális Analóg Skálák eredményeivel (VAS fülzúgás-hangosság, -kellemetlenség, -hangmagasság), a Beck Depresszió Kérdőív eredményeivel, az Észlelt Stressz Kérdőív eredményeivel, a hallásromlás mértékével, a fülzúgás időtartamával, a tinnitometria (fülzúgás-frekvencia és -hangerősség) eredményeivel és az életkorral vettem össze. A korrelációs koefficiens értékeket a 9. táblázatban foglaltam össze.

Mindkét fül VAS hangmagasság és a tinnitometria fülzúgás-frekvencia eredményeit és az életkort (kivéve kor-emocionális alszkála $r=0,296$; $p<0,05$) a THI-HUN eredményeivel összevetve nem volt igazolható szignifikáns összefüggés. A THI-HUN és többi mérőeszköz és változók között azonban szignifikáns összefüggés igazolható - kivéve VAS-hangosság jobb fül emocionális és katasztrofizáló alszkálák $r=0,21$ $r=0,24$, illetve katasztrofizáló alszkálák: hallásromlás bal ($r=0,21$, fülzúgás időtartam $r=0,2$, tinnitometria fülzúgás-hangosság $r=0,23$ -, ezen belül is enyhébb mértékű, vagy erősebb korreláció. Tehát a fülzúgás tinnitometria során mért frekvenciája és a Vizuális Analóg Skálán önkítöltős módszerrel bejelzett hangmagassága hasonlóképpen nem befolyásolta a THI-HUN tétel pontszámait. A betegek kora ugyancsak nem volt befolyással a THI-HUN eredményeire. A többi mérőeszköz – néhány esetben a katasztrofizáló alszkálákat kivéve - pozitív összefüggést mutatott a THI-HUN eredményével.

Szintén meghatároztam a THI-HUN és a nemek és végzettség - mint kategoriális változók - közti összefüggést. Független mintás t-próba számítással a THI eredményekben nem találtam szignifikáns különbséget a különböző neműek között ($p=0,095$; $p>0,05$), illetve ANOVA statisztikai számítás alapján a különböző végzettségi kategóriákba sorolt egyének THI eredményei között sem ($p=0,086$; $p>0,05$).

9. táblázat *A vizsgált mérőeszközök és változók, valamint a THI-HUN teljes tételsora és alsókálai közti Pearson-féle korrelációk*

	THI-Teljes	Funkcionális	Emocionális	Katasztrofizáló
VAS Fülzúgás-hangosság – jobb	0,273*	0,293*	0,212	0,243
VAS Fülzúgás-hangosság – bal	0,495**	0,474**	0,422**	0,518**
VAS Fülzúgás-kellemetlenség – jobb	0,441**	0,473**	0,358**	0,371**
VAS Fülzúgás-kellemetlenség – bal	0,735**	0,663**	0,676**	0,749**
VAS Fülzúgás-hangmagasság – jobb	-0,079	-0,052	-0,125	-0,012
VAS Fülzúgás-hangmagasság – bal	0,137	0,089	0,128	0,218
Beck teljes	0,645**	0,608**	0,614**	0,579**
Beck 1	0,380**	0,347**	0,380**	0,326**
Beck 2	0,328**	0,319**	0,308**	0,280*
Beck 3	0,534**	0,526**	0,512**	0,427**
Beck 4	0,552**	0,564**	0,494**	0,465**
Beck 5	0,428**	0,366**	0,422**	0,436**
Beck 6	0,368**	0,330**	0,342**	0,381**
Beck 7	0,484**	0,472**	0,431**	0,458**
Beck 8	0,496**	0,442**	0,496**	0,455**
Beck 9	0,362**	0,326**	0,358**	0,336**
PSS4 teljes	0,546**	0,521**	0,504**	0,490**
PSS4 1	0,457**	0,467**	0,403**	0,383**
PSS4 2	0,314**	0,272*	0,331**	0,253*
PSS4 3	0,431**	0,396**	0,405**	0,403**
PSS4 4	0,465**	0,452**	0,402**	0,458**
Hallásromlás - jobb (dB HL)	0,377**	0,370**	0,366**	0,283*
Hallásromlás - bal (dB HL)	0,300*	0,313**	0,281*	0,212
A fülzúgás fennállásának időtartama (év)	0,277*	0,273*	0,276*	0,201
Kor (év)	0,225	0,188	0,296*	0,086
Tinnitusmetria fülz.-hangerősség (dB HL)	0,362**	0,378**	0,330*	0,234
Tinnitusmetria fülzúgás-frekvencia (Hz)	0,021	-0,014	0,033	0,059

* $p<0,05$, ** $p<0,01$

A THI-HUN faktoranalízisének eredményeit a 10. táblázat mutatja. A komponensmátrixban szereplő értékek alapján lehet meghatározni, hogy az egyes változók melyik faktoron „ülnek”, azon, amely oszlopban a legnagyobb értékek találhatóak. A faktorértékhatárt az eredeti angol nyelvű THI faktoranalízise alapján (Baguley és Andersson 2003) 0,40-nak vettem.

Látható, hogy a 2F (Fülzúgásának hangereje akadályozza abban, hogy jól hallja az embereket?), a 8C (Úgy érzi, hogy nem tud megszabadulni a fülzúgásától?), a 13F (Akadályozza a fülzúgása a munkájában vagy otthoni feladatainak ellátásában?) és a 15F (Fülzúgása zavarja az olvasásban?) kérdést kivéve – ahol 3, illetve 2 oszlop esetében is eléri az értékhatár az abszolút 0,40 feletti értéket -, a többi kérdés esetében az értékek az 1. oszlopban a legmagasabbak. A 19C kérdés (Úgy érzi, hogy nem tudja kontrollálni a fülzúgását?) esetében az első oszlopban az érték 0,40 alatt van.

Mindezek alapján a THI-HUN kérdései unifaktoriálisnak tűnnek, tehát a kérdőív kérdései a faktoranalízis alapján nem differenciálódtak 3 olyan faktorba, amelyek megfeleltethetők lennének az eredeti THI 3 - funkcionális, emocionális és katasztrófizáló - alskálájával. Az általam vizsgált betegmintában tehát nem sikerült igazolni az eredeti THI-US konstruált alskáláit. Hasonló eredményt más kutatócsoport is talált (Baguley és Andersson 2003, Monzani és mtsai 2008).

10. táblázat A THI-HUN faktoranalízisének eredményei 0,40 faktorérték-határ alapján

	Komponens		
	1	2	3
1F	0,738	0,149	-0,240
2F	0,422	0,572	0,480
3E	0,751	0,104	-0,320
4F	0,582	0,282	-0,004
5C	0,813	0,053	-0,063
6E	0,663	-0,300	0,221
7F	0,695	-0,074	-0,397
8C	0,471	-0,405	0,054
9F	0,754	0,345	0,265
10E	0,691	-0,228	0,050
11C	0,650	-0,299	-0,151
12F	0,785	-0,028	0,084
13F	0,663	0,530	-0,150
14F	0,797	0,002	0,366
15F	0,598	0,152	-0,439
16E	0,838	-0,144	-0,073
17E	0,772	-0,117	0,155
18F	0,795	0,121	-0,210
19C	0,399	-0,361	0,112
20F	0,670	-0,226	0,141
21E	0,763	-0,287	0,259
22E	0,782	-0,159	-0,092
23C	0,741	-0,107	-0,083
24F	0,553	0,110	0,196
25E	0,779	0,318	0,048

zöld mező: faktorérték >0,40

F: funkcionális, E: emocionális, C: katasztrófizáló alskála

Hetvenkettő beteg közül 48 beteg (67%) küldte vissza az otthonában újra kitöltött THI-HUN tesztet. A teszt-reteszt kitöltése között eltelt idő: átlag 16 nap, ± 6 nap volt. A teszt-reteszt korrelációt a 11. táblázat mutatja. A teszt-reteszt teljes tételsora és alskálái esetében is magas és szignifikáns volt a korreláció ($p=0,000$), tehát a betegek

a teszt újra kitöltése során is csaknem azonos módon jelölték be válaszaikat kéthetes intervallumon belül.

A THI-HUN kérdőív kiértékelése alapján 11 betegnél (15%) nem volt terheltség (handicap), 21 (29%) esetben enyhe, 12 (17%) betegnél közepes, 28 (39%) betegnél súlyos mértékű terheltség igazolódott a fülzúgás tekintetében.

11. táblázat *A magyar nyelvű THI teljes tételsorának és 3 alskálájának teszt-reteszt korrelációja (Pearson-féle korreláció) (n=48)*

	Korreláció	p
Teljes	0,97	0,00
Funkcionális	0,93	0,00
Emocionális	0,94	0,00
Katasztrófizáló	0,91	0,00

A validálási folyamat eredményeként a Tinnitus Handicap Inventory magyar nyelvű változatát Fülzúgás Terheltség Skálának neveztem el. A teljes kérdéssort az 5. *melléklet* mutatja be.

5.2. Az akusztikus CR[®]-neuromodulációs kezelés eredményei

A krónikus szubjektív fülzúgás miatt akusztikus CR[®]-neuromodulációs kezelésben részesült 27 beteg első 6 hónapos terápiájának eredményeit dolgoztam fel.

Minden beteg kezelése csak megelőző részletes kivizsgálás és protokoll szerinti beválasztás után kezdődhetett. A vizsgálatok közül - a neuromodulációs terápiához szükséges fültükri kép, tisztahang-küszöbaudiometria, tinnitometria és timpanometria eredményeken kívül - fontosnak tartottuk a koponya MR, -MRA vagy CT vizsgálatok eredményeit.

Minden beteg fültükri képe ép volt, egy beteg akut jobb oldali szenzorineurális hallásromlását kivéve (*12. táblázat 1. beteg*) a többi esetben egyéb fül-orr-gégészeti, neurológiai betegség nem igazolódott, carotis-vertebralis doppler vizsgálatok kóros érrendszeri eltérést nem mutattak. Temporomandibuláris ízületi kórok nem volt kimutatható, BERA és koponya képalkotó vizsgálatok az akusztikus CR[®]-

neuromodulációs terápiát kizáró kóros intrakraniális eltérést egyik beteg esetében sem igazoltak.

Szubjektív jobb oldali fülzúgása 4 betegnek, bal oldali 6 betegnek, kétoldali 17 betegnek volt (*12. táblázat*). Minden egyoldali fülzúgásra panaszkodó beteg fülzúgása egy frekvenciájú volt, kétoldali tinnitust panaszoló betegek közül 10 esetben mindkét fülön egy frekvenciájú zúgást hallottak, 7 esetben két különböző frekvenciát, utóbbiak esetében a fülzúgás frekvenciák különbsége mindig nagyobb volt 200 Hz-nél.

A vizsgált betegek közül egy esetben volt a fülzúgás kialakulásával kapcsolatba hozható, tisztahang-küszöbaudiometria vizsgálattal igazolható akut szenzorineurális hallásromlás. Némely esetben az anamnézis felvetette akut vagy krónikus stressz hatás, zajexpozíció, felső légúti vírusinfekció, lumbálpunkció, fejtrauma, mint esetleges fülzúgást kiváltó faktorok lehetőségét (*12. táblázat*). Mindezekkel összefüggésbe hozható, mérhető audiológiai eltérés vagy más bizonyító erejű vizsgálati eredmény azonban nem volt, a fülzúgás etiológiája többnyire ismeretlen maradt.

Tekintettel a neuromodulációs kezelés teoretikus modelljére - mely szerint a központi idegrendszerben kialakuló kórosan szinkronizálódott idegsejtek felelősek a szubjektív fülzúgásért, függetlenül attól, hogy ezt mi idézte elő - az így felmerülő anamnesztikus adatokat a kezelés tekintetében nem tekintettük befolyásoló faktoroknak.

12. táblázat: Huszonhét krónikus szubjektív fülzúgásban szenvedő beteg adatai

beteg	nem	kor (év)	tinnitus		anamnézis	átlag hallásküszöb (dB HL)	
			tartam (hó)	oldal		jobb fül	bal fül
1	nő	58	36	jobb	akut halláscsökkenés	68	9
2	férfi	64	216	jobb	ismeretlen	46	39
3	férfi	61	24	jobb	ismeretlen	26	22
4	férfi	32	16	jobb	fej trauma	15	6
5	nő	53	180	bal	ismeretlen	35	14
6	nő	49	24	bal	ismeretlen/vírus?	15	11
7	férfi	59	36	bal	ismeretlen	19	17
8	férfi	37	30	bal	ismeretlen	7	5
9	férfi	42	7	bal	stressz	13	11
10	férfi	50	8	bal	ismeretlen	10	7
11	nő	60	24	mko	stressz	11	17
12	nő	66	480	mko	ismeretlen	20	19
13	nő	62	240	mko	lumbálpunkció	21	24
14	férfi	42	108	mko	zaj	15	15
15	férfi	58	24	mko	stressz	14	17
16	férfi	53	120	mko	ismeretlen	22	47
17	férfi	66	18	mko	ismeretlen	20	21
18	férfi	56	6	mko	ismeretlen/vírus?	14	16
19	férfi	45	96	mko	stressz	12	12
20	férfi	57	18	mko	zaj	17	12
21	férfi	49	24	mko	ismeretlen	24	24
22	férfi	67	30	mko	stressz	20	20
23	férfi	54	180	mko	stressz	12	14
24	férfi	56	120	mko	ismeretlen	27	29
25	nő	72	30	mko	ismeretlen	25	16
26	férfi	58	24	mko	stressz	22	22
27	férfi	38	30	mko	zaj	11	11

mko=mindkét oldali

A 6 hónapos kezelés alatt kifejezett mellékhatás egy beteg esetében jelentkezett, akinél kétoldali tinnitus kezelése során a jobb fül fülzúgásának hangereje hirtelen felerősödött, e miatt a kezelés csak a bal fülön folytatódott tovább (lásd 6. ábra, 15. beteg). A többi beteg kezelése során mellékhatás nem volt.

Tisztahang-küszöbaudiometria vizsgálat a fülzúgás oldali füleken 1 esetben ép hallást, a többi esetben szenzorineurális hallásromlást igazolt 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000 Hz légvezetési hallásküszöb átlaga alapján. A hallásromlás

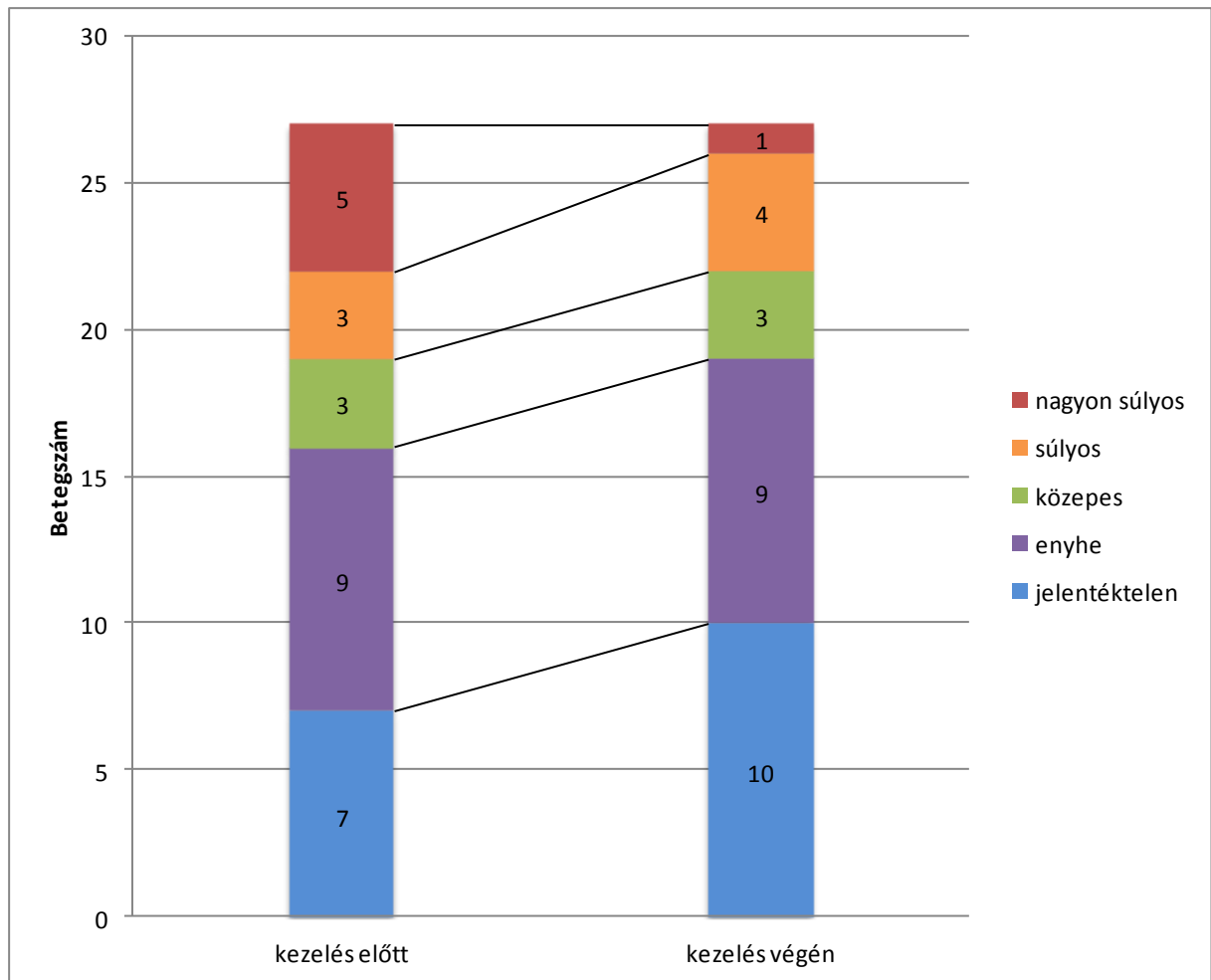
mértékének kategóriái a mért frekvenciák dB HL átlaga alapján 0-5 dB HL ép hallás mellett

- 6-25 dB HL enyhe fokú,
- 26-40 dB HL kislefokú,
- 41-60 dB HL közepes fokú,
- 61-80 dB HL nagyfokú,
- 81 dB HL felett súlyos fokú hallásromlás.

Ennek alapján a 43 hallásromlásos fül közül 37 enyhe fokúnak, 3 kislefokúnak, 2 közepes fokúnak és 1 nagyfokúnak bizonyult. Az utóbbi esetben, tekintettel a hallásromlás mértékére, az ellenoldali fülön történt a stimuláció - ezen az oldalon enyhe fokú volt a hallásromlás (*12. táblázat 1. beteg*). A 6 hónapos vizsgálati periódus alatt a betegek tisztahang-küszöbaudiometria eredménye nem változott. Timpanometria minden esetben ép dobhártyakép mellett ép dobüregi nyomást igazolt.

Tinnitometria esetében az akusztikus CR®-neuromodulációs szoftver programmal mért eredményeket dolgoztam fel. A jobb oldali füleken mért fülzúgás (21 fül) átlag frekvenciája 5037 ± 3093 Hz (min.: 230 Hz, max.: 9643 Hz), átlag hangerőssége 49 ± 20 dB HL (min.: 19 dB HL, max.: 96 dB HL) volt. A bal oldali füleken mért fülzúgás (23 fül) átlag frekvenciája 5540 ± 3015 Hz (min.: 230 Hz, max.: 9366 Hz), átlag hangerőssége 43 ± 20 dB HL (min.: 14 dB HL, max.: 80 dB HL) volt.

A Fülzúgás Terheltség Skála pontszámai alapján öt kategóriába sorolhatóak a betegek. A kezelés elején 7 beteg jelentéktelen, 9 beteg enyhe, 3 beteg közepes, 3 beteg súlyos és 5 beteg nagyon súlyos terheltségi fokot mutatott. A 6 hónapos kezelés végén 10 beteg jelentéktelen, 9 beteg enyhe, 3 beteg közepes, 4 beteg súlyos és 1 beteg esetében nagyon súlyos terheltségi állapot maradt. (*3. ábra*). Egy beteg esetében sem volt romlás a Fülzúgás Terheltség Skála pontszámaiban, egy esetben nem történt változás, a többi beteg pontszámai csökkentek a kezelés végére. Három beteg esetében 2 kategóriát átfogó javulás ($84 \rightarrow 44$, $80 \rightarrow 46$, $60 \rightarrow 32$ pont) volt igazolható.



3. ábra A betegszám alakulása a Fülzúgás Terheltség Skála pontszámai alapján beosztott kategóriák szerint a kezelés elején és végén (n=27)

A statisztikai elemzések során a mérések időpontjainak kivételével egyik magyarázó változó (tinnitusban érintett fül oldal, nem, életkor, hallásromlás, fülzúgás időtartam) sem bizonyult szignifikáns hatásúnak, így ezek a végső elemzésekben nem szerepelnek.

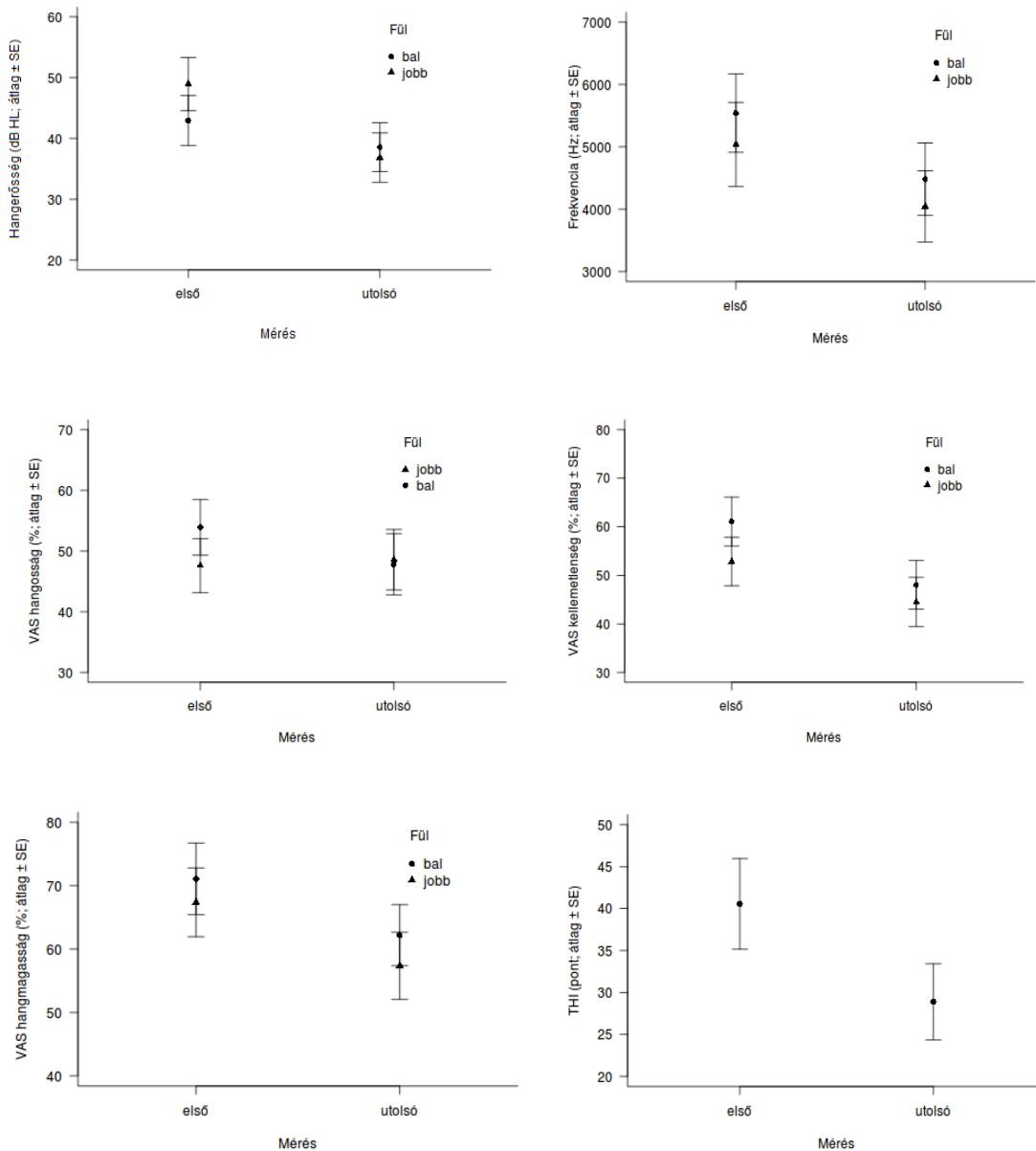
A 13. táblázatban látható, hogy a 6 hónapos kezelés alatt a VAS fülzúgás-hangosság (%) eredményei nem mutattak szignifikáns javulást ($p=0,512$). A többi vizsgált változó – tinnitometria fülzúgás-frekvencia (Hz), -fülzúgás-hangerősség (dB HL), VAS fülzúgás-kellemetlenség (%), Fülzúgás Terheltség Skála /THI/ (pontszám) ($p<0,01$) és VAS fülzúgás-hangmagasság ($p<0,05$) – eredményeiben szignifikáns javulás mérhető.

13. táblázat *A lineáris kevert modell alapján a vizsgált változók alakulása. A kiinduló átlagértékek után 6 hónap elteltével az értékek becsült különbsége 95%-os konfidencia intervallummal, a becslés standard hibája és a t-próba eredménye (szabadsági fok, t-érték és p-érték) a különbség 0-tól való eltérésére vonatkozóan*

Változó	Érték átlaga kezelés elején	Különbség (első/utolsó)	95%-os konfidencia- intervallum	Std. hiba	Szab. fok	t-érték	p-érték
Fülzúgás-frekvencia							
(Hz)	4834	280	(83; 478)	98,7	60	-2,841	0,0061**
Fülz.-hangerősség							
(dB HL)	46	8,2	(3,3; 13,1)	2,45	60	-3,35	0,0014**
VAS hangosság							
(%)	52,4	2	(-8,0; 4,0)	3	60	-0,66	0,512
VAS kellemetlenség							
(%)	58,5	10,2	(2,9; 17,5)	3,65	60	-2,8	0,0069**
VAS hangmagasság							
(%)	69,9	9,4	(2,2; 16,7)	3,61	60	-2,61	0,0113*
Fülz. Terh. Skála							
(pont)	40,56	11,67	(6,6; 16,7)	2,46	26	-4,75	0,0001**

*p<0,05, **p<0,01

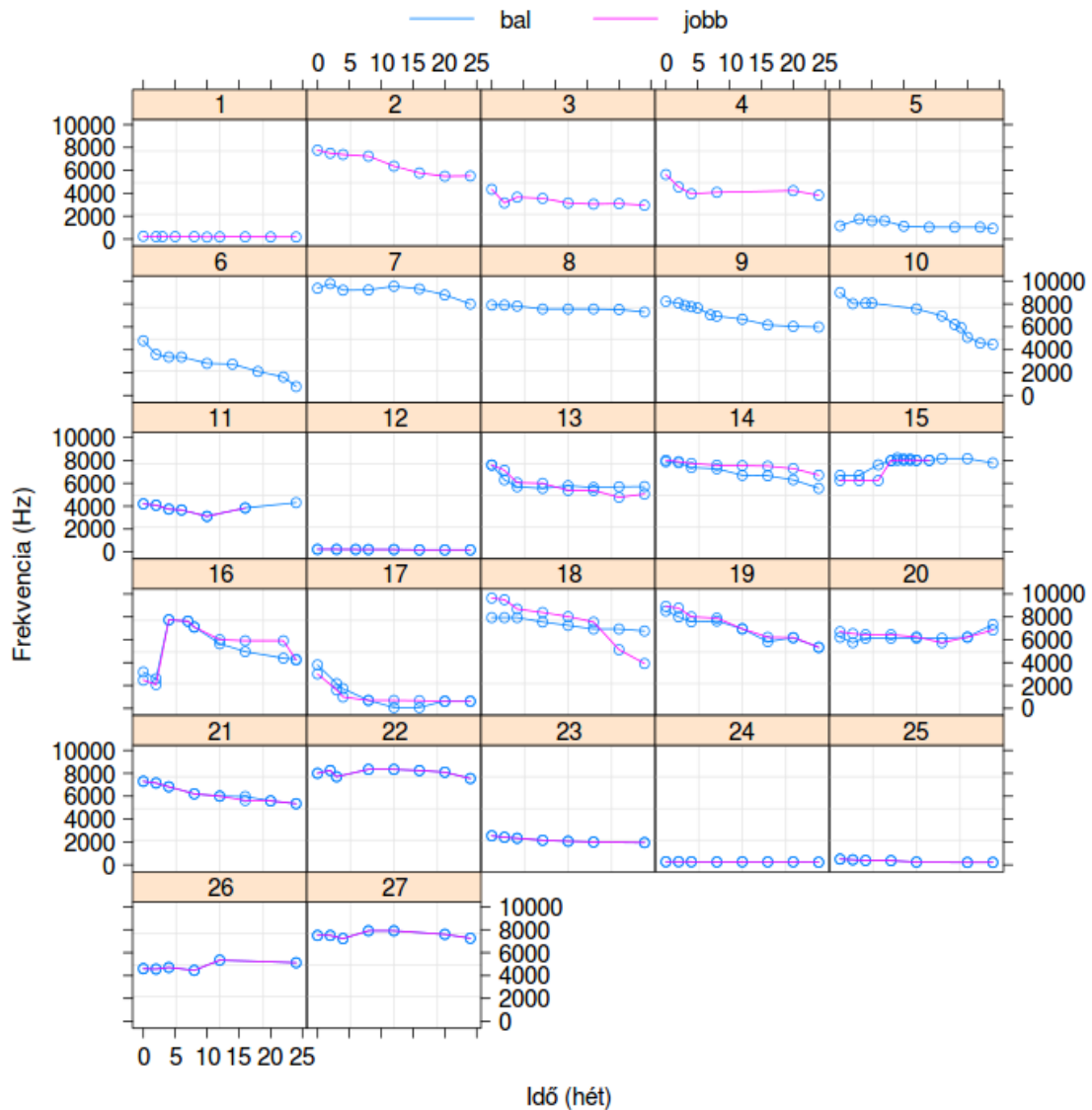
A 6 hónapos kezelés során vizsgált paraméterek – fülzúgás-frekvencia (Hz), fülzúgás-hangerősség (dB HL), VAS kellemetlenség (%), VAS hangosság (%), VAS hangmagasság (%), Fülzúgás Terheltség Skála (pontszám) – tekintetében mindkét fül kezelés első és utolsó mérésének átlag/szórás eredményeit a 4. ábra mutatja.



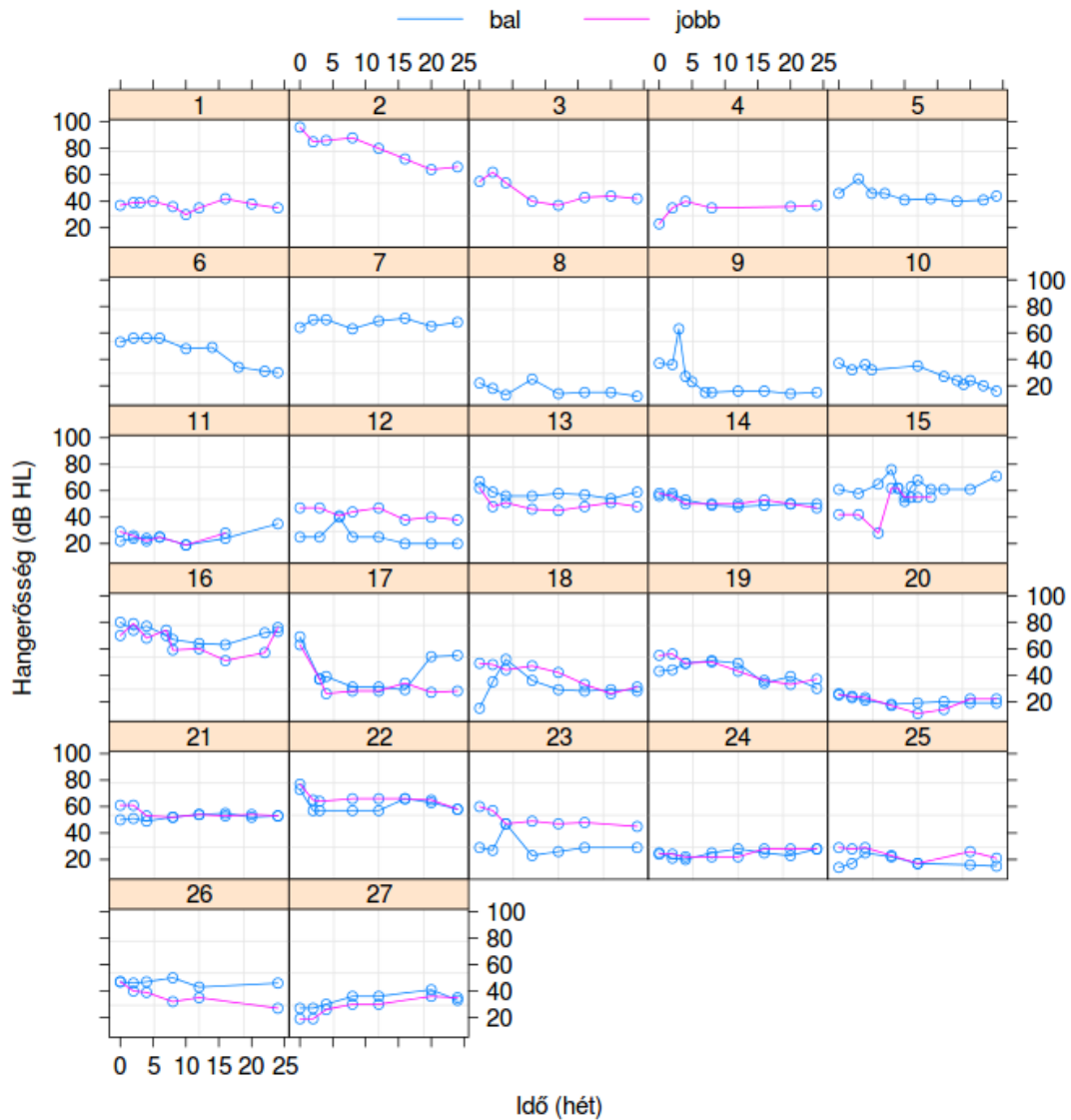
4. ábra A jobb/bal fülek fülzúgás-hangerősség (dB HL), -frekvencia (Hz), VAS hangosság (%), VAS kellemetlenség (%), VAS hangmagasság (%) és THI összpontszám első és utolsó mérés átlag/szórás eredményei

Külön grafikonokon láthatóak a 27 beteg 6 hónapos kezelése alatti kontrollvizsgálatok során mért eredményei a jobb és a bal tinnitózisos fülek tekintetében. A grafikonok a tinnitometria mérés alapján a fülzúgás-frekvencia (Hz) (5. ábra), fülzúgás-hangerősség (dB HL) (6. ábra), VAS fülzúgás-hangosság (%) (7. ábra),

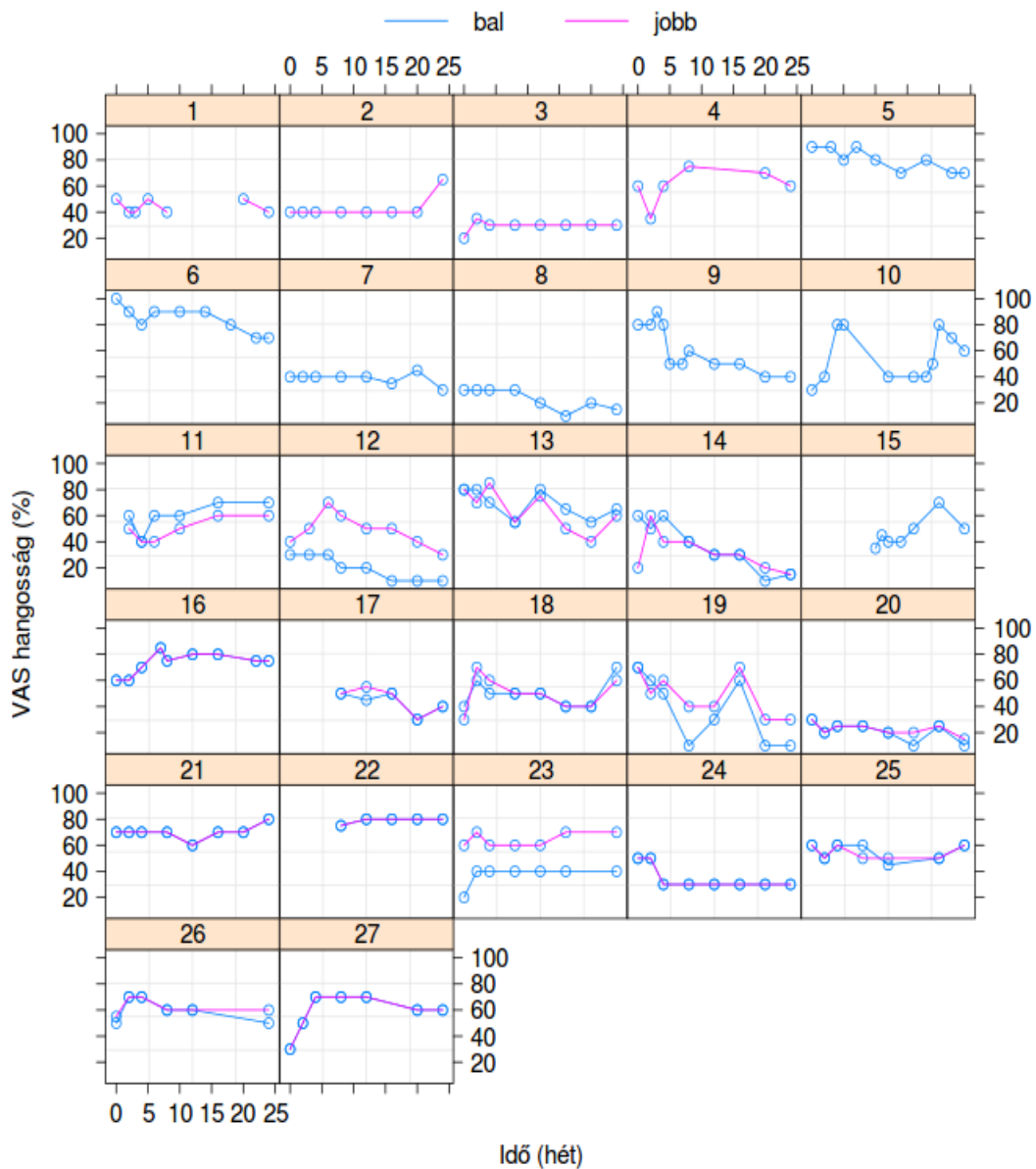
fülzúgás-kellemetlenségérzés (%) (8. ábra) és fülzúgás-hangmagasság (%) (9. ábra) értékek alakulását mutatják betegenként, számmal jelölve.



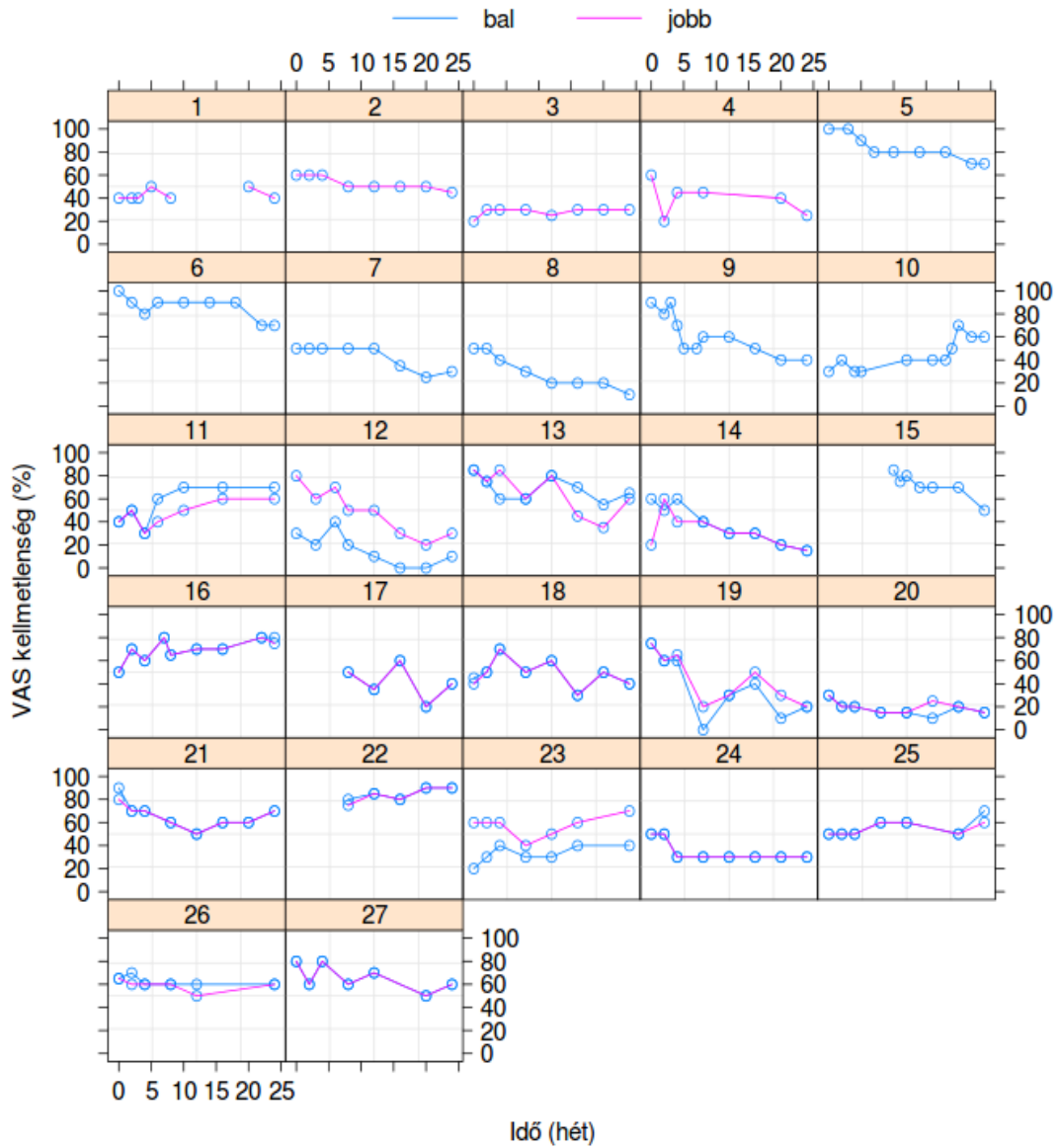
5. ábra A jobb (piros) és a bal (kék) fülek tinnitometriával meghatározott fülzúgás-frekvencia értékeinek (Hz) változása betegenként a 6 hónapos kezelés alatti kontrollmérések alapján az idő függvényében. Minden beteg külön számmal jelölve.



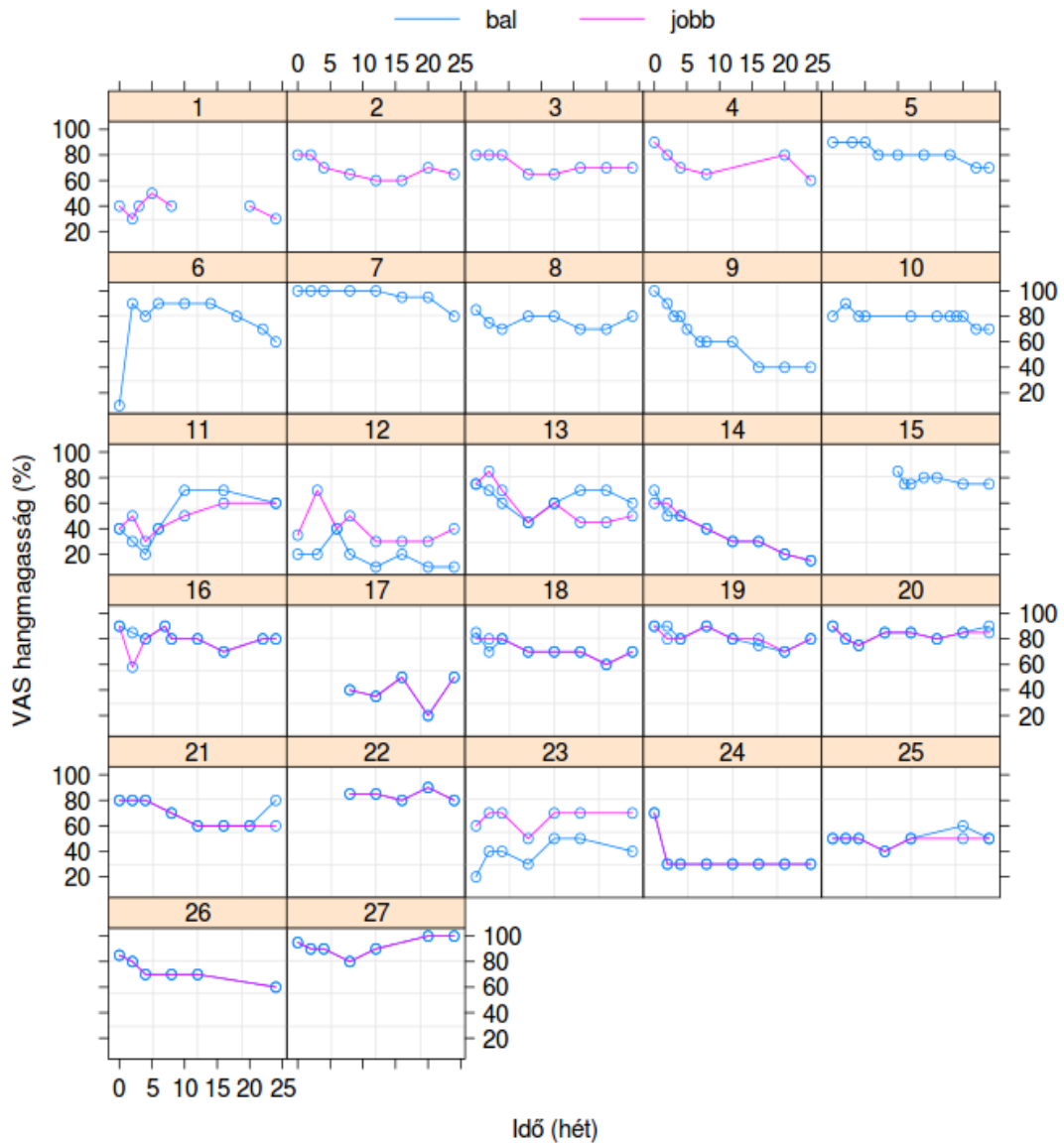
6. ábra A jobb (piros) és a bal (kék) fülek tinnitometriával meghatározott fülzúgás-hangerősség értékeinek (dB HL) változása betegenként a 6 hónapos kezelés alatti kontrollmérések alapján az idő függvényében. Minden beteg külön számmal jelölve.



7. ábra A jobb (piros) és a bal (kék) fülek VAS hangosság értékeinek (%) változása betegenként a 6 hónapos kezelés alatti kontrollmérések alapján az idő függvényében. Minden beteg külön számmal jelölve.



8. ábra A jobb (piros) és a bal (kék) fülek VAS kellemtelenség értékeinek (%) változása betegenként a 6 hónapos kezelés alatti kontrollmérések alapján az idő függvényében. Minden beteg külön számmal jelölve.



9. ábra A jobb (piros) és a bal (kék) fülek VAS hangmagasság értékeinek (%) változása betegenként a 6 hónapos kezelés alatti kontrollmérések alapján az idő függvényében. Minden beteg külön számmal jelölve.

A kezelés alatt egyéni különbségek voltak jellemzőek:

- Előfordult, hogy a kezelés elején a fülzúgás-frekvencia (Hz) átmenetileg nőtt, majd lassan csökkent (*lásd 5. ábra, 16. beteg*).
- A fülzúgás-hangerősség (dB HL) esetében még többször igazolódott ingadozó eredmény a kezelés során (*lásd 6. ábra, 15., 17. beteg*), előfordult, hogy a két fül fülzúgás hangerőssége nem egyformán változott (*lásd 6. ábra, 18., 23. beteg*).
- Az egyik kétoldali fülzúgásban szenvedő beteg esetében (*lásd 6. ábra, 15. beteg*) a jobb fül fülzúgásának hirtelen hangerősség-emelkedése miatt a jobb fül kezelését felfüggesztettük, és csak a bal fület kezeltük tovább.
- VAS hangosságérzés esetében különösen szórt eredmények láthatóak (*lásd 7. ábra, 9., 10., 12., 13., 19. beteg*). Ez esetben nem is volt igazolható szignifikáns javulás az elemzések alapján.
- A 12., 13., 19. beteg esetében a VAS fülzúgás-hangosság ingadozása (*lásd 7. ábra*) mellett a VAS kellemetlenség is (*lásd 8. ábra*) hasonló ingadozást mutatott, de a VAS eredmények nem mindig követték a tinnitometria eredményeiben mért javulást (*lásd 5., 6. ábra, 10., 19. beteg*).
- A VAS hangmagasság esetében kiegyenlítettebbek voltak az eredmények (*lásd 9. ábra*), a 11., 12., 13., 17. betegeknél találhatóak nagyobb ingadozások. Megjegyzendő, hogy ezeknél a betegeknél a tinnitometria frekvencia közben javult (csökkent), ennek ellenére mértünk változó értékeket.
- A VAS skálák esetében az 1., 15., 17. és 22. betegnél a hiányzó adatok azt jelentik, hogy a beteg a kontrollvizsgálat során nem töltött ki kérdőívet.

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. A Tinnitus Handicap Inventory validálási folyamat eredményeinek megbeszélése

A THI-HUN belső megbízhatósági koefficiens értéke kompatibilis a THI-US és az egyéb nyelvekre adaptált THI verziókéval. Az összes nyelvi adaptáció közül a magyar THI Cronbach alfa értéke bizonyult a legmagasabbnak (Cronbach alfa=0,95) (lásd 8. táblázat).

A funkcionális, emocionális és katasztrofizáló alsókálák tekintetében hasonló eredményeket kaptam, a magyar THI alsókálák Cronbach alfa értékei magasak vagy a legmagasabbak (Cronbach alfa=0,9; 0,9; 0,74). A THI-HUN teljes tételsorának és alsókáláinak item-totál korrelációja is magasabb értéktartományok között mozog, mint az eredeti amerikai THI esetében (lásd 5. táblázat).

A 2. a 8. és a 19. tétel korrelációs koefficiens értéke (0,4; 0,4; 0,3) a többi tételhez képest alacsony (lásd 4. táblázat). A 2. tétel (Fülzúgásának hangereje akadályozza abban, hogy jól hallja az embereket?) esetében az eredeti THI-US és a héber, a török, a dán, a koreai, a kínai-mandarin adaptációk esetében is alacsonynak bizonyult az item-totál korrelációs koefficiens. (Oron és mtsai 2011, Aksoy és mtsai 2007, Zachariae és mtsai 2000, Kim és mtsai 2002, Zhaoli és mtsai 2012). Ennek oka az lehet, hogy vélhetően nem minden fülzúgásban szenvedő betegnél okoz zavart a fülzúgás mások meghallásában (Zachariae és mtsai 2000). A 8. tétel (Úgy érzi, hogy nem tud megszabadulni a fülzúgásától?) a héber adaptációban is alacsony item-totál korrelációt mutatott ($r=0,17$) (Oron és mtsai 2011). A 19. tétel (Úgy érzi, hogy nem tudja kontrollálni a fülzúgását?) korrelációs koefficiens értéke a dán adaptációban bizonyult alacsonynak ($r = 0,29$) (Zachariae és mtsai 2000). A 2. 8. 19. kérdések tehát kevésbé kérdeztek rá olyan jellemzőkre, amelyek a fülzúgást általában jellemzik, illetve kísérik.

A nem (független mintás t-próba; $p=0,095$; $p>0,05$) és a végzettség (ANOVA; $p=0,086$; $p>0,05$) - mint kategoriális változók - tekintetében nem volt szignifikáns összefüggés a THI-HUN teljes tételsora, illetve alsókálái között sem.

A további folytonos változók - mint a kor, a fülzúgás időtartama és a hallásromlás mértéke - THI-HUN-nal való korrelációjában a következő összefüggést találtam (lásd 9. táblázat). A kor esetében az emocionális alsókálával ugyan található

nagyon gyenge, de szignifikáns korreláció ($r=0,296$; $p<0,05$), a THI-HUN teljes tételsorával és funkcionális, illetve katasztrófizáló alskáláival azonban nem. Az eredeti verzióban nem volt szignifikáns összefüggés a korra, a nemre és a hallásromlás mértékére vonatkozóan ($p>0,05$) (Newman és mtsai 1996). A kor és a THI-teljes tételsora között a török, az olasz, a szingapúri adaptáció sem talált szignifikáns összefüggést (Aksoy és mtsai 2007, Monzani és mtsai 2008, Lim és mtsai 2010).

A hallásromlás és a THI-HUN teljes tételsor között az olasz, a török, a dán, a brazil-portugál, a szingapúri, a héber és a perzsa adaptáció sem igazolt szignifikáns összefüggést (Monzani és mtsai 2008, Aksoy és mtsai 2007, Zachariae és mtsai 2000, Schmidt és mtsai 2006, Lim és mtsai 2010, Oron és mtsai 2011, Mahmoudian és mtsai 2011). Saját vizsgálatomban azonban - hasonlóan PRESTES és munkacsoportjának eredményéhez (Prestes és mtsai 2009) - szignifikáns korrelációt találtam a THI-HUN teljes és alskáláinak tételsora és mindkét fül hallásromlásának mértéke között, kivéve a bal fül hallásromlása és a THI-HUN katasztrófizáló alskála korrelációját ($r=0,21$; $p>0,05$). Ez az eredmény is a tanulmányok ellentmondásosságát igazolja a hallásromlás tinnitus súlyosságát befolyásoló hatását tekintve.

További szignifikáns korrelációt találtam a THI-HUN teljes tételsor/alskálák pontszámok és a VAS fülzúgás-hangosság, VAS fülzúgás-kellemetlenség - kivéve a VAS hangosság jobb fül és emocionális, illetve katasztrófizáló alskálák ($r=0,21$; $0,24$) -, a rövidített Beck Depresszió Kérdőív teljes tételsora és alskálái, a PSS4 teljes tételsora és alskálái, a fülzúgás időtartama - kivéve a katasztrófizáló alskála ($r=0,2$; $p>0,05$) - és a tinnitometria fülzúgás-hangerősség – kivéve a katasztrófizáló alskála ($r=0,23$; $p>0,05$) - között.

FIGUEIREDO és munkacsoportja (Figueiredo és mtsai 2009) a THI teljes tételsor és VAS tinnitus zavaró (kellemetlen) hatás között szintén szignifikáns összefüggést talált ($r=0,56$; $p=0,001$), minél zavaróbbnak jelezték az alanyok a fülzúgást, annál nagyobb volt a THI pontértéke.

A fülzúgás időtartama a héber nyelvű változatban mutatott enyhe korrelációt a THI teljes kérdéssor pontszámaival (Oron és mtsai 2011), a dán változatban azonban nem igazoltak szignifikáns összefüggést a THI teljes kérdéssor pontértéke és a fülzúgás időtartama között ($r=-0,05$) (Zachariae és mtsai 2000).

Hasonlóképpen saját vizsgálatomhoz, a dán (Zachariae és mtsai 2000) és a portugál (Schmidt és mtsai 2006) adaptációban is erős korreláció igazolódott a THI teljes tételsora és a 21 tételes Beck Depresszió Kérdőív pontértékei között ($r=0,73$; $0,68$).

Hasonló összefüggést találtak a BDI és más tinnitus kérdőívek eredményei között KUK és munkatársai illetve CRORETTI és munkatársai is (Kuk és mtsai 1990, Crocetti és mtsai 2009), szemben az eredeti THI-US (Newmann és mtsai 1996) eredményével, ahol is a BDI teljes tételsor és a THI teljes tételsor pontértékei nem mutattak szignifikáns korrelációt ($r=0,32$; $p>0,05$).

Az eredeti THI-US esetében a THI teljes tételsor/alskálák valamint a tinnitometria tinnitus-frekvencia között nagyon elhanyagolható mértékű volt a korreláció ($r=0,06$ -tól $0,18$), a THI teljes/alskálák és tinnitometria tinnitus-hangerősség ($r=0,2$ -tól $0,24$) között igazolódott magasabb korrelációs összefüggés. Ez utóbbihoz hasonlóan saját vizsgálatomban a THI-HUN teljes tételsor/alskálák és tinnitometria fülzúgás-hangerősség között magas korrelációt igazoltam ($r=0,23$ -tól $0,38$), azonban nem találtam korrelációt a THI-HUN teljes tételsor/alskálák és a tinnitometria fülzúgás-frekvencia eredményei között ($r=0,01$ -tól $0,06$).

A THI-HUN faktoranalízise során azt találtam, hogy a tételekhez tartozó értékek – $0,40$ értékhatárt tekintve - nagyrészt egy faktoron „ültek” (kivéve a 2F, 8C, 13F és 15F kérdések esetében) (lásd 10. táblázat). Ez az eredmény hasonló BAGULEY és ANDERSSON eredményéhez, ahol szintén az első faktor oszlopában találhatóak a legtöbb tétel eredményei. E mellett 2 faktoron (1. és 3.) voltak még az 1F, 2F, 7F, és 8C tétel értékei, illetve csak a 2. faktor oszlopában a 21E, 22E, 23C, 24F és 25E tétel értékei, a 19C tétel esetében a 3. faktor oszlopába esett a faktor érték (Baguley és Andersson 2003).

Saját vizsgálatom faktoranalízise eredményeként is unifaktoriálisnak bizonyult a THI-HUN kérdéssora, tehát ennek alapján nem sikerült a kérdőív kérdéseit az eredeti THI kérdőívben meghatározott struktúrájú alskálákba csoportosítani. Ennek oka az lehet, hogy pl. az emocionális állapotra vonatkozó kérdések („Szorog-e a fülzúgása miatt?”) egyben determinálják a funkcióromlást is („Akadályozza a fülzúgása a munkájában vagy otthoni feladatainak ellátásában?”). A betegek megélésének szempontjából a kérdések alskálái talán nem különülnek el élesen egymástól, átfedik

egymást. E miatt lehet, hogy a kérdések statisztikai elemzéssel nem csoportosultak különálló faktorokba.

6.2. Az akusztikus CR[®]-neuromodulációs kezelés eredményeinek megbeszélése

Saját vizsgálatomban a 27 beteg 6 hónapos akusztikus CR[®]-neuromodulációs terápiájának hatékonyságát tinnitometriás (fülzúgás-frekvencia (Hz) és hangerősség (dB HL)) méréssel és szubjektív tüneti tesztekkel - VAS (fülzúgás-hangosság/-kellemetlenség/-hangmagasság) és Fülzúgás Terheltség Skála - követtem nyomon. Mivel a Tinnitus Questionnaire (TQ) teszt magyar nyelvre nem adaptált, ezért helyette az első magyar nyelvre validált fülzúgást felmérő Fülzúgás Terheltség Skálát (Tinnitus Handicap Inventory) alkalmaztam (Bencsik és mtsai 2014).

A kezelés alatti időszakra vonatkoztatva a tinnitometria mérési adatait feldolgozva igazolni lehetett a fülzúgás frekvenciájának (Hz) és hangerősségének (dB HL) szignifikáns csökkenését.

Az első klinikai vizsgálatban (Tass és mtsai 2012). G1-G4 csoportokban a G5 placebo-csoporttal szemben szintén szignifikáns javulás igazolódott a fülzúgás-frekvencia csökkenését illetően, a fülzúgás hangerősségének (dB) alakulását nem vizsgálták. TASS és mtsai a VAS (hangerősség/kellemetlenség) tesztet stimuláció után legalább 2,5 órával és a stimuláció alatt a 15. percben is rögzítették, saját vizsgálatomban a VAS (hangosság/kellemetlenség/hangmagasság) mérőeszköz csak stimuláció után legalább 3 órával került rögzítésre.

Az első klinikai vizsgálatban (Tass és mtsai 2012) a 12. hetes akusztikus CR[®]-neuromodulációs kezelés után a VAS (hangosság/kellemetlenség) G1-G4 csoportokban szignifikáns javulást mutatott, kivéve a G2 stimuláció utáni VAS esetében, a TQ értékek G1-G4 csoportokban szintén szignifikáns javulást mutattak, a G5 placebo-csoport egyik esetben sem mutatott szignifikáns javulást.

Vizsgálatomban is igazolni lehetett a VAS tinnitus-kellemetlenségérzés szignifikáns javulását és a TQ eredményeihez hasonlóan a Fülzúgás Terheltség Skála pontszámainak szignifikáns javulását is (4. ábra). A VAS tinnitus-hangosság mérése esetében nem lehetett szignifikáns javulást igazolni - szemben az első klinikai vizsgálat eredményével (Tass és mtsai 2012) -, a kontroll mérések során széles skálán mozgott a fülzúgás hangosságának szubjektív megítélése. Ennek oka lehet az, hogy a fülzúgás

hangossága kevésbé precízen meghatározható tulajdonsága, mint akár a fülzúgás hangmagassága, akár a fülzúgás kellemetlen érzést keltő hatása.

Az általam alkalmazott VAS tinnitus-hangmagasság változásában azonban szignifikáns javulás volt mérhető az elvárt csökkenő hangmagasság irányába (4. ábra). TASS és munkacsoportja (Tass és mtsai 2012) EEG-monitorozás során a G1 csoportban szignifikáns alfa-hullám-növekedést és delta-hullám-csökkenést igazolt a primer auditoros kéregben ($p < 0,01$), a placebo-csoportban nem ($p = 0,89$). A G1-G4 csoportból 12 kétoldali fülzúgásban szenvedő beteget kiválasztva, a stimuláció 12 hete alatt 3 dimenziós agyi elektromágneses tomográfiát (sLORETA) (Pascual-Marqui, 2002) alkalmazva szintén igazolták az alfa-hullám szignifikáns növekedését dominálónan a temporalis és frontalis lebeny területén, ugyanezen régiókban és a prefrontalis régióban a delta hullám szignifikáns csökkenését és a béta-hullám szignifikáns csökkenését is dominálónan a superior temporalis gyrusban. Saját vizsgálatunkban EEG-monitorozást nem alkalmaztunk.

Az első klinikai vizsgálatban (Tass és mtsai 2012) az akusztikus CR[®]-neuromodulációs kezelés sikeressége nem mutatott összefüggést a fülzúgás fennállásának idejével, a fülzúgás erősségével és a korrallal. Saját vizsgálatomban a fülzúgás oldalisága, a beteg neme, életkora, hallásromlásának mértéke és a fülzúgás fennállásának időtartama nem bizonyult befolyásoló hatásúnak az akusztikus CR[®]-neuromodulációs kezelés hatékonysága tekintetében.

A neuromodulációs terápia során vizsgált tinnitometria és szubjektív tüneti tesztek eredményeiben is látható, hogy betegekre lebontva a változások iránya nem egyöntetű, egyéni különbségek - akár kiugró értékek is - voltak a mért változókban, illetve előfordult, hogy fél éves kezelés alatt egy-egy betegnél nem mutatkozott minden téren szignifikáns javulás. Felvethető, hogy ezek az időben és minőségben is egyéni különbségek összefügghetnek az individuális agyi plaszticitással, az általunk mért változók alakulásának esetében pedig az aktuális idegrendszeri állapottal, koncentrációképességgel és eddig még nem vizsgált egyéb tényezőkkel.

A vizsgálat korlátainak tekinthető, hogy placebo-csoport alkalmazására nem volt lehetőség, elsősorban azért, mert az akusztikus CR[®]-neuromodulációs szoftver programja védett, a stimulációs hangok programon kívüli állítása nem volt lehetséges. E mellett a kezelés hatékonyságának mérésére eddig – tekintettel az eljárás

újszerűségére is - standardizált értékhatárok nem kerültek megadásra (pl. fülzúgás-frekvencia/-hangerősség – Hz/dB értékhatárok), melyekhez viszonyítani lehetne.

7. KÖVETKEZTETÉSEK

7.1. Következtetések a Tinnitus Handicap Inventory validálásával kapcsolatban

1. A Tinnitus Handicap Inventory kérdőív (*lásd 1. melléklet*) magyar nyelvre adaptálása hiánypótló, mert az első magyar nyelvű, önkitöltős jellegű fülzúgást felmérő kérdőív, magyar nyelvű megnevezése a Fülzúgás Terheltség Skála (*lásd 5. melléklet*).
2. Vizsgálatom alapján Fülzúgás Terheltség Skála kérdőívet érvényesnek és megbízhatónak találtam.
 - A Fülzúgás Terheltség Skála belső megbízhatósága, reliabilitása kiváló, Cronbach alfa: 0,95.
 - A Fülzúgás Terheltség Skála item-totál korrelációs koefficiens értéktartománya megfelelő ($r=0,3-0,8$), minimum és maximum értékhatára is magasabb, mint az eredeti angol nyelvű változaté ($r=0,22-0,77$).
 - A Fülzúgás Terheltség Skála az általam vizsgált mérőeszközökkel - 4 tételes Észlelt Stressz Kérdőív, 9 tételes rövidített Beck Depresszió Kérdőív, Vizuális Analóg Skála (fülzúgás-hangosság és -kellemetlenség) – szignifikáns korrelációt mutatott, a tinnitus hangmagasságot mérő Vizuális Analóg Skálával nem.
 - A betegek neme, kora és végzettsége nem volt befolyással a Fülzúgás Terheltség Skála eredményére.
 - A hallásromlás mértéke és a fülzúgás fennállásának időtartama súlyosbító tényezőként hat a Fülzúgás Terheltség Skála eredményére.
 - A tinnitometria vizsgálatnál mért fülzúgás-hangerősség korrelált, a tinnitometria fülzúgás-frekvencia nem korrelált a Fülzúgás Terheltség Skála eredményével.
 - A Fülzúgás Terheltség Skála teszt-reteszt korrelációja magas, $r=0,97$.

3. Faktoranalízis alapján a Fülzúgás Terheltség Skála kérdéseit nem sikerült az eredeti Tinnitus Handicap Inventory kérdőívben meghatározott struktúrájú alskálákba csoportosítani.
4. Vizsgálatom alapján a Fülzúgás Terheltség Skála alkalmas a fülzúgás napi életmódot befolyásoló hatásának és a fülzúgás által kiváltott distressznek a mérésére, ezáltal a fülzúgással terhelt betegek életminőségének dokumentálására és nyomon követésére. Széles körben és könnyen alkalmazható a mindennapi klinikai gyakorlatban és a tudományos klinikai vizsgálatokban egyaránt, ezáltal alkalmas a nemzetközi kutatásokban való összehasonlító elemzésekre is.

7.2. Következtetések az akusztikus CR[®]-neuromodulációs kezeléssel kapcsolatban

Az akusztikus CR[®]-neuromoduláció évekig tartó matematikai modellezés, fizikai, neurológiai és orvostudományi kutatások eredményeként kifejlesztett új kezelési módszer krónikus szubjektív fülzúgás esetében.

1. Magyarországon vizsgálatom volt az első, melyben az akusztikus CR[®]-neuromodulációs terápia gyakorlati alkalmazásával szerzett tapasztalatokat és a terápia során nyert eredményeket feldolgoztam.
2. Az akusztikus CR[®]-neuromoduláció első magyarországi gyakorlati alkalmazása során nyert tapasztalataimat összegezve:
 - a 27 krónikus szubjektív fülzúgás panasszal 6 hónapon át kezelt beteg esetében - tinnitometria vizsgálat eredményeit statisztikailag elemezve – igazolódott a fülzúgás frekvenciájának és hangerőségének szignifikáns csökkenése.
 - Az akusztikus CR[®]-neuromodulációs kezelés hatékonyságáról kontroll csoport hiányában nyilatkozni nem lehet, de a Fülzúgás Terheltség Skála és Vizuális Analóg Skála (tinnitus -kellemetlenség/-hangmagasság) eredményei alapján fél év során a betegek panaszai mérséklődtek. A Vizuális Analóg Skála (tinnitus-hangosság) eredményeiben azonban nem lehetett szignifikáns javulást kimutatni. Ezáltal részben igazolható hasonló eredmény az első klinikai vizsgálattal (Tass és mtsai 2012).

3. Az akusztikus CR[®]-neuromoduláció klinikai gyakorlati alkalmazásáról második tanulmányként számolok be, melyet azért tartottam fontosnak, mert a szubjektív fülzúgás kezelése a mai napig nem megoldott probléma és minden új módszer reménykeltő és előremutató lehet a betegek számára.
4. Vizsgálatom során eddig kis esetszámon, a klinikumban kipróbált akusztikus CR[®]-neuromodulációs kezelés eredményei ígéretesnek mutatkoznak. A hatásosság bizonyítására azonban további adatgyűjtésre és nagyobb esetszámú, megfelelően kontrollált klinikai vizsgálatra van szükség.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

A fülzúgás felmérésére és életminőséget befolyásoló hatásának mérésére ez idáig nem készült validált, magyar nyelvű kérdőív. Vizsgálatom célja az angol nyelvű Tinnitus Handicap Inventory (THI) kérdőív magyar nyelvre történő adaptálása volt. A validálási folyamatba 72 krónikus fülzúgásban szenvedő beteget vontam be. Minden beteg esetében rövidített Beck Depresszió Kérdőív, 4 tételes Észlelt Stressz Kérdőív és a fülzúgás hangosságát, kellemetlenségérzést keltő hatását és hangmagasságát mérő Vizuális Analóg Skála kitöltése mellett tisztahang-küszöbaudiometria, timpanometria és tinnitometria vizsgálat történt, majd a magyar nyelvű Tinnitus Handicap Inventory kérdőív retesztelésre került.

A THI magyar verziója az általam vizsgált mérőeszközökkel szignifikáns korrelációt mutatott, kivéve a tinnitometriával mért fülzúgás frekvenciát és a tinnitus hangmagasságot mérő Vizuális Analóg Skálát. A betegek neme, kora és végzettsége nem volt befolyással a kérdőív eredményére, a hallásromlás és a tinnitus fennállásának ideje azonban igen. A validált kérdőívnek a Fülzúgás Terheltség Skála elnevezést adtam, melynek belső megbízhatósága kiválóan bizonyult, Cronbach $\alpha=0,95$, teszt-teszt korrelációja szintén, $r=0,97$, mely lehetővé teszi a magyar populációban és tudományos vizsgálatokban történő alkalmazását.

Az akusztikus CR[®]-neuromoduláció szabadalmaztatott új terápiás eljárás krónikus szubjektív fülzúgás kezelésében, mely Európában Magyarországon is elsőként került kipróbálásra. Vizsgálatomba huszonhét, fél éve tonális krónikus szubjektív fülzúgást panaszoló beteget vontam be, akiknek 6 hónapos akusztikus CR[®]-neuromodulációs terápiájának eredményeit dolgoztam fel. A kezelés eredményességét tinnitometria vizsgálattal, Vizuális Analóg Skála és a Fülzúgás Terheltség Skála felvételével monitoroztam. Szignifikáns javulás igazolódott a tinnitometria fülzúgás-frekvencia és -hangerősség változásában, illetve a fülzúgás-kellemetlenségérzést és fülzúgás-hangmagasságot mérő Vizuális Analóg Skála, valamint a Fülzúgás Terheltség Skála kérdőív eredményeinek alakulásában. A fülzúgás-hangosság változását mérő Vizuális Analóg Skála nem mutatott szignifikáns javulást. Az akusztikus CR[®]-neuromodulációs terápia hatékonyságáról kontroll csoport hiányában nyilatkozni nem lehet, de a vizsgálat eredményei ígéretesnek bizonyulnak, további nagyobb esetszámú kontrollált klinikai vizsgálat szükséges a hatékonyság igazolására.

9. SUMMARY

The first objective of my study was to determine the reliability and validity of the Hungarian version of the original Tinnitus Handicap Inventory (THI). In the study design the original THI (THI-US) was translated into Hungarian by three independent investigators. The final Hungarian version (THI-HUN) was constructed on the basis of these Hungarian interpretations and then administered to seventy-two patients suffering from chronic tinnitus. Construct validity was assessed using short version of Beck's Depression Inventory (BDI), Perceived Stress Scale (PSS4 version), Visual Analogue Scale (VAS) (loudness, annoyance and pitch of tinnitus), pure tone audiometry and tinnitometry.

In the results THI-HUN and its subscales showed good internal consistency reliabilities ($\alpha=0.95$ to 0.74), with significant correlation between THI-HUN total score and subscales and the BDI, PSS4 and VAS-annoyance. There was a high or moderate correlation between THI-HUN total score and VAS loudness, tinnitus duration, hearing loss and subjective perception of tinnitus loudness. The VAS pitch of tinnitus, the subjective perception of tinnitus pitch, age, gender and level of education did not show any correlation with THI-HUN total score. The test-retest reliability was high ($r=0.97$). I conclude that a valid and reliable THI-HUN questionnaire was constructed.

Acoustic CR[®]-neuromodulation is a novel patented method for the therapy of chronic subjective tinnitus and has been tested in Hungary, as one of the first European countries introducing this procedure. Aim of my study was to analyze 6-month therapy by Acoustic CR[®]-neuromodulation. and related measurement data of 27 outpatients with a minimum of 6-month long history of subjective tonal tinnitus. On the treated ears changes of tinnitus frequency and loudness were measured by tinnitometry and analysed using Visual Analogue Scale (VAS) loudness/annoyance/pitch scores and Tinnitus Handicap Inventory tests, which were performed at defined intervals during the treatment period. During this 6-month treatment period, significant improvement was detected in tinnitus frequency and loudness by tinnitometry, as well as in VAS annoyance/pitch scores and THI test results. VAS loudness did not show any significant changes. Without control group, the efficacy of acoustic CR[®]-neuromodulation cannot be evaluated but the outcomes of the study are promising and require a further controlled clinical study with larger sample size for the assessment of the efficacy.

10. IRODALOMJEGYZÉK

1. Aksoy S, Firat Y, Alpar R. (2007) The Tinnitus Handicap Inventory: a study of validity and reliability. *Int Tinnitus J*, 13:94–98.
2. American National Standards Institute: Specifications for Audiometers, ANSI (1969) New York, S3.6.
3. Andersson G, Melin L, Hågnebo C, Scott B, Lindberg P. (1995) A Review of psychological treatment approaches for patients suffering from tinnitus. *Ann Behav Med*, 17(4):357-366.
4. Andersson G, Lyttkens L, Larsen HC. (1999a) Distinguishing levels of tinnitus distress. *Clin Otolaryngol*, 24:404-410.
5. Andersson G, Lyttkens L. (1999b) A meta-analytic review of psychological treatments for tinnitus. *Br J Audiol*, 33(4):201-210.
6. Aschendorff A, Pabst G, Klenzner T, Laszig R. (1998) Tinnitus in Cochlear Implant Users: The Freiburg Experience. *Int Tinnitus J*, 4(2):162-164.
7. Arts RA, George EL, Stokroos RJ, Vermeire K. (2012) Review: cochlear implants as a treatment of tinnitus in single-sided deafness. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 20(5):398-403.
8. Axelsson A, Ringdahl A. (1989) Tinnitus – a study of its prevalence and characteristics. *Br J Audiol*, 23(1):53-62.
9. Axelsson A, Andersson S, Gu LD. (1994) Acupuncture in the management of tinnitus: a placebo-controlled study. *Audiology*, 33:351-360.
10. Baguley D, Norman M. (2001) Tinnitus handicap inventory. *J Am Acad Audiol*, 12: 379–380.
11. Baguley DM, Andersson G. (2003) Factor analysis of the Tinnitus Handicap Inventory. *Am Journal of Audiology*, 12:31-34.
12. Baguley D, McFerran D, Hall D. (2013) Tinnitus. *Lancet*, 382:1600-1607.
13. Baldo P, Doree C, Molin P, McFerran D, Cecco S. (2012) Antidepressants for patients with tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 9:CD003853.

14. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4:561-571.
15. Beck AT, Beck RW. (1972) Screening depressed patients in family practice: A rapid technique. *Postgrad Med*, 52:81-85.
16. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. (1996) "Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients". *Journal of Personality Assessment*, 67(3):588-97.
17. Beck AT, Guth D, Steer RA, Ball R. (1997) Screening for major depression disorders in medical inpatients the Beck Depression Inventory for primary care. *Behav Res Ther*, 35:785-791.
18. Berry JA, Gold SL, Frederick EA, Gray WC, Staecker H. (2002) Patient-based outcomes in patients with primary tinnitus undergoing tinnitus retraining therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128:1153-1157.
19. Budd RJ, Pugh R.(1995) The relationship between locus of control, tinnitus severity, and emotional distress in a group of tinnitus sufferers. *J Psychosom Res*, 39(8):1015-1018.
20. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. (1983) A global measure of perceived stress. *Health Soc Behav*, 24:385-396.
21. Cohen S, Williamson GM. Perceived stress in a probability sample of the United States. In S. Spacapan, S. Oskamp, (Eds.) *The Social Psychology of Health*, Newbury Park,CA: Sage, 1988: 31-67.
22. Coles RRA. (1984) Epidemiology of Tinnitus: (1) prevalence. *J Laringol Otol, Suppl* 9:7-15.
23. Crocetti A, Forti S, Ambrosetti U, Bo LD. (2009) Questionnaires to evaluate anxiety and depressive levels in tinnitus patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 140(3):403-405.
24. Demeester K, van Wieringen A, Hendrickx JJ, Topsakal V, Franssen E, Van Laer L, De Ridder D, Van Camp G, Van de Heyning P. (2007) Prevalence of tinnitus and audiometric shape. *B-ENT*, 3(7):37-49.
25. Desloovere C. (2007) Hyperbaric oxygen therapy for tinnitus. *B-ENT*, 3(7):71-4.

26. Dias A, Cordeiro R, Corrente JE, Goncalves CG. (2006) Association between noise-induced hearing loss and tinnitus. *Cadernos de Saude Publica*, 22:63-68.
27. Ehret G, Romand R.(Eds.), *The central auditory system*. Oxford University Press Oxford, New York, 1997: 259-316.
28. Erlandsson SI, Hallberg LR, Axelsson A. (1992) Psychological and audiological correlates of perceived tinnitus severity. *Audiology*, 31(3):168–179.
29. Figueiredo RR, Azevedo AA, Oliveira Pde M. (2009) Correlation analysis of the visual-analogue scale and the Tinnitus Handicap Inventory in tinnitus patients. *Braz J Otorhinolaryngol*, 75:76-9.
30. Folmer RL, Griest SE, Meikle MB, Martin WH. (1999) Tinnitus severity, loudness, and depression. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 121:48-51.
31. Folmer RL. (2006) Ringing in the Ears: Hope and Help for Tinnitus Sufferers. *Hearing Health*, 22(1):42-45.
32. Fürst Zs. *Farmakológia. Medicina*, Budapest, 2006: 402.
33. Garduño-Anaya MA, Couthino De Toledo H, Hinojosa-González R, Pane-Pianese C, Ríos-Castañeda LC. (2005) Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Ménière's disease: a two-year prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 133:285-294.
34. Ghulyan-Bedikian V, Paolino M, Giorgetti-D'Esclercs F, Paolino F. (2010) Psychometric properties of a French adaptation of the Tinnitus Handicap Inventory. *Encephale*, 36:390-396.
35. Goebel G, Hiller W. (1994) The tinnitus questionnaire. A standard instrument for grading the degree of tinnitus. Results of a multicenter study with the tinnitus questionnaire. *HNO*, 42:166-172.
36. Goldstein B, Shulman A, Lenhardt ML (2005) Ultra-High-Frequency Ultrasonic External Acoustic Stimulation for Tinnitus Relief: A Method for Patient Selection. *Int Tinnitus J*, 11(2):111-114.

37. Gomaa MA, Elmagd MH, Elbadry MM, Kader RM. (2014) Depression, Anxiety and Stress Scale in patients with tinnitus and hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 271(8):2177-2184.
38. Halford JB, Anderson SD. (1991) Tinnitus severity measured by a subjective scale, audiometry and clinical judgement. *J Laryngol Otol*, 105(2):89–93.
39. Hallam RS. (1996) *Manual of the tinnitus questionnaire (TQ)*. London: Psychological Corp./ Harcourt Brace
40. Hauptmann C, Tass PA. (2007) Therapeutic rewiring by means of desynchronizing brain stimulation. *Biosystems*, 89:173-181.
41. Hauptmann C, Tass PA. (2009) Cumulative and after-effects of short and weak coordinated reset stimulation: A modeling study. *J Neural Eng*, 6(1) 6 016004.
42. Hauptmann C, Tass PA.(2010) Restoration of segregated, physiological neuronal connectivity by desynchronizing stimulation. *J Neural Eng*, 7(5) 7 056008.
43. Heller AJ. (2003) Classification and epidemiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am*, 36(2):239-248.
44. Henry JL, Wilson PR. (1995) Coping with tinnitus: Two studies of psychological and audiological characteristics of patients with high and low tinnitus-related distress. *Int Tinnitus J*, 1:85-92.
45. Henry JA, Meikle MB. (2000) Psychoacoustic measures of tinnitus. *J Am Acad Audiol*, 11:138-155.
46. Henry JA, Dennis KC, Schechter MA. (2005) General review of tinnitus: prevalence, mechanisms, effects, and management. *J Speech Lang Hear Res*, 48(5): 1204-1235.
47. Herraiz C, Hernandez FJ, Plaza G, de los Santos G. (2005) Long-term clinical trial of tinnitus retraining therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 133:774-779.
48. Hiller W, Janca A, Burke KC. (1997) Association of tinnitus and somatoform disorders. *J Psychosom Res*, 43: 613-24.
49. Hiller W, Goebel G. (2006) Factors influencing tinnitus loudness and annoyance. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 132(12):1323-1330.

50. Hoare DJ, Kowalkowski VL, Kang S, Hall DA. (2011) Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials examining tinnitus management. *Laryngoscope*, 121(7):1555-1564.
51. Hoare DJ, Edmondson-Jones M, Sereda M, Akeroyd MA, Hall D. (2014) Amplification with hearing aids for patients with tinnitus and co-existing hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev*, 1:CD010151. doi: 10.1002/14651858.CD010151.
52. Hobson J, Chisholm E, El Refaie A. (2010) Sound therapy (masking) in the management of tinnitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(12):CD006371.
53. Hoffman HJ, Reed GW. Epidemiology of tinnitus. In J. B. Snow, Jr. (Ed.), *Tinnitus: Theory and management*, Lewiston, NY: BC Decker 2004: 16–41.
54. Hoekstra CE, Rynja SP, van Zanten GA, Rovers MM. (2011) Anticonvulsants for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev*.2011(7): CD007960.
55. Holgers KM, Barrenas ML, Svedlung J, Zöger S. (2003) Clinical Evaluation of Tinnitus: a Review. *Audiological Medicine*, 2:101-106.
56. House JW, Brackmann DE. Tinnitus: Surgical management. In D.Evered, G Lawrenson (Eds.), *Tinnitus*. Ciba Foundation Symposium 85. London: Pitman. 1981: 204-216.
57. Hulshof J. H. (1986) The value of flunarisine in the treatment of tinnitus, *ORL J Otolaryngol Relat Spec*, 48(1):33–36.
58. Ito J. (1997) Tinnitus suppression in cochlear implant patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 117(6):701-703.
59. Jalali MM, Kousha A, Naghavi SE, Soleimani R, Banan R. (2009) The effects of alprazolam on tinnitus: a cross-over randomized clinical trial. *Med Sci Monit*, 15(11): 55-60.
60. Jastreboff PJ. (1990) Phantom auditory perception (tinnitus): Mechanisms of generation and perception. *Neuroscience Research*, 8(4):221-254.
61. Jastreboff PJ, Gray WC, Gold SL. (1996) Neurophysiological approach to tinnitus patients. *Am J Otol*, 17(2): 236-240.

62. Jastreboff PJ, Jastreboff MM. (2003) Tinnitus retraining therapy for patients with tinnitus and decreased sound tolerance. *Otolaryngol Clin North Am*; 36:321-336.
63. Johnson RM, Brummett R, Schleuning A. (1993) Use of alprazolam for relief of tinnitus. A double-blind study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 119(8):842-845.
64. Kaltenbach JA, Rachel JD, Mathog TA, Zhang J, Falzarano PR, Lewandowski M. (2002) Cisplatin-induced hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus and its relation to outer hair cell loss: Relevance to tinnitus. *Journal of Neurophysiology*, 88:699-714.
65. Kam AC, Cheung AP, Chan PY, Leung EK, Wong TK, van Hasselt CA, Tong MC. (2009) Psychometric properties of the Chinese (Cantonese) Tinnitus Handicap Inventory. *Clin Otolaryngol*, 34:309–315.
66. Kapkin O, Satar B, Yetiser S. (2008) Transcutaneous electrical stimulation of subjective tinnitus. A placebo-controlled, randomized and comparative analysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 70(3):156-161.
67. Kiang NYS, Moxon EC, Levine RA. Auditory-nerve activity in cats with normal and abnormal cochleas. In G.E W.Wolstenholme and J. Knight (Eds.), *Sensorineural hearing loss*. London: Churchill. 1970: 241-273.
68. Kim JH, Lee SY, Kim CH, Lim SL, Shin JN, Chung WH, Yu BH, Hong SH. (2002) Reliability and validity of a Korean adaptation of the tinnitus handicap inventory. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg*, 45:328–334.
69. Knipper M, Zimmermann U, Müller M. (2010) Molecular aspects of tinnitus. *Hearing Research*, 266(1-2):60-69.
70. Köves Péter. (2010) Beethoven betegségei. *LAM*, 20(10):698–700.
71. Krog NH, Engdahl B, Tambs K. (2010) The association between tinnitus and mental health in a general population sample: results from the HUNT study. *J Psychosom Res*, 69(3):289-98.
72. Kuk FK, Tyler RS, Russell D, Jordan H. (1990) The psychometric properties of a tinnitus handicap questionnaire. *Ear Hear*, 11:434–442.
73. Kuk F, Peeters H, Lau CL. (2010) The efficacy of fractal music employed in hearing aids for tinnitus management. *Hearing Review*, 17(10):32-42.

74. Langguth B, Goodey R, Azevedo A, Bjorne A, Cacace A, Crocetti A, Del Bo L, De Ridder D, Diges I, Elbert T, Flor H, Herraiz C, Ganz Sanchez T, Eichhammer P, Figueiredo R, Hajak G, Kleinjung T, Landgrebe M, Londero A, Lainez MJA, Mazzoli M, Meikle MB, Melcher J, Rauschecker JP, Sand PG, Struve M, Van de Heyning P, Van Dijk P, Vergara R. (2007) Consensus for tinnitus patient assessment and treatment outcome measurement: Tinnitus Research Initiative meeting, Regensburg, July 2006. *Prog Brain Res*, 12:525–536.
75. Lewis J, Stephens D, Huws D. (1992) Suicide in tinnitus sufferers. *J Audiologic Med*, 1:30–37.
76. Lewis JE, Stephens SDG, McKenna L. (1994) Tinnitus and suicide. *Clin Otolaryngol*, 19:50–54.
77. Lim JJ, Lu PK, Koh DS, Eng SP. (2010) Impact of tinnitus as measured by the Tinnitus Handicap Inventory among tinnitus sufferers in Singapore. *Singapore Med J*, 51: 551–557.
78. Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RF. (2002) Tinnitus. *N Engl J Med*, 347(12): 904-910.
79. Mahmoudian S, Shahmiri E, Rouzbahani M, Jafari Z, Keyhani MR, Rahimi F, Mahmoudian G, Akbarvand L, Barzegar G, Farhadi M. (2011) Persian language version of the "Tinnitus Handicap Inventory": translation, standardization, validity and reliability. *Int Tinnitus J*, 16:93-103.
80. Martines F, Bentivegna D, Di Piazza F, Martines E, Sciacca V, Martinciglio G. (2010) Investigation of tinnitus patients in Italy: clinical and audiological characteristics. *Int J Otolaryngol*, 2010:265861. doi: 10.1155/2010/265861.
81. Mazurek B, Olze H, Haupt H, Szczepek AJ. (2010) The more the worse: the grade of noise-induced hearing loss associates with the severity of tinnitus. *Int J Environ Res Public Health*, 7(8):3071-3079.
82. McFadden D. (1982) Tinnitus: Facts, theories and treatments. National Academy Press, Washington DC, USA. 5-7.
83. Meikle M.B. (2003) A conceptual framework to aid the diagnosis and treatment of severe tinnitus. *The Australian and New Zealand Journal of Audiology*, 24:59-67.

84. Meng Z, Liu S, Zheng Y, Phillips JS. (2011) Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 201(10):CD007946.
85. Mirvakili A, Mehrparvar A, Mostaghaci M, Mollasadeghi A, Mirvakili M, Baradaranfar M, Dadgarnia M, Davari M. (2014) Low level laser effect in treatment of patients with intractable tinnitus due to sensorineural hearing loss. *J Lasers Med Sci*, 5(2):71-74.
86. Miyamoto RT, Bichey BG. (2003) Cochlear implantation for tinnitus suppression. *Otolaryngol Clin North Am*, 36:345-352.
87. Monzani D, Genovese E, Marrara A, Gherpelli C, Pingani L, Forghieri M, Rigatelli M, Guadagnin T, Arslan E. (2008) Validity of the Italian adaptation of the Tinnitus Handicap Inventory: focus on quality of life and psychological distress in tinnitus-sufferers. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 28:126–134.
88. Moazami-Goudarzi M, Michels L, Weis N, Jeanmonod D. (2010) Temporo-insular enhancement of EEG low and high frequencies in patients with chronic tinnitus. QEEG study of chronic tinnitus patients. *BMC Neurosci*, 11(1):40.
89. Moller AR, Langguth B, DeRidder D, Kleinjung T. (Eds.) *Textbook of Tinnitus*. Springer, New York Dordrecht Heidelberg London, 2011: 285-342.
90. Morgenstern L. (2005) The bells are ringing. *Perspectives in Biology and Medicine*, 48: 396–407.
91. Mühlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H. (1998) Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95:10340-10343.
92. Myrhang H. (1964) The incidence of ear symptoms in cases of malocclusion and temporomandibular joint disturbances. *Br J Oral Surg*, 2:28-32.
93. Nakashima T, Ueda H, Misawa H, Suzuki T, Tominaga M, Ito A, Numata S, Kasai S, Asahi K, Vernon JA, Meikle MB. (2002) Transmeatal low-power laser irradiation for tinnitus. *Otol Neurotol*, 23(3):296-300.
94. Neiman AB, Russell DF, Yakusheva TA, DiLullo A, Tass PA. (2007) Response clustering in transient stochastic synchronization and desynchronization of coupled neuronal bursters. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, E76:021908.

95. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. (1996) Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 122:143-148.
96. Newman CW, Wharton JA, Jacobson GP. (1997) Self-focused and somatic attention in patients with tinnitus. *J Am Acad Audiol*, 8(3):143-149.
97. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Wiley TL. (2002) Prevalence and 5-year incidence of tinnitus among older adults: the epidemiology of hearing loss study. *J Am Acad Audiol*, 3(6):323-31.
98. Nottet JB, Moulin A, Brossard N, Suc B, Job A. (2006) Otoacoustic emissions and persistent tinnitus after acute acoustic trauma. *Laryngoscope*, 116(6):970-975.
99. Norena AJ, Eggermont JJ. (2003) Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: Implications for neural correlates of tinnitus. *Hear Res*, 183:137-153.
100. Ochi K, Kinoshita H, Kenmochi M, Nishino H, Ohashi T. (2003) Zinc deficiency and tinnitus. *Auris Nasus Larynx*, 30 Suppl: S25-28.
101. Oishi N, Shinden S, Kanzaki S, Saito H, Inoue Y, Ogawa K. (2011) Influence of depressive symptoms, state anxiety, and pure-tone thresholds on the tinnitus handicap inventory in Japan. *Int J Audiol*, 50(7):491-495.
102. Okhovat A, Berjis N, Okhovat H, Malekpour A, Abtahi H. (2011) Low-level laser for treatment of tinnitus: a self-controlled clinical trial. *J Res Med Sci*, 16(1):33-38.
103. Ooms E, Meganck R, Vanheule S, Vinck B, Watelet JB, Dhooge I. (2011) Tinnitus severity and the relation to depressive symptoms: a critical study. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 145(2):276-281.
104. Oron Y, Shushan S, Kreitler S, Roth YA. (2011) Hebrew adaptation of the tinnitus handicap inventory. *Int J of Aud*, 50:426-430.
105. Otsuka K, Pulec JL, Suzuki M. (2003) Assessment of intravenous lidocaine for the treatment of subjective tinnitus. *Ear Nose Throat J*, 82(10):781-784.
106. Pascual-Marqui RD. (2002) Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): Technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24:5-12.

107. Parazzini M, Del Bo L, Jastreboff M, Tognola G, Ravazzani P. (2011) Open ear hearing aids in tinnitus therapy: An efficacy comparison with sound generators. *Int J Audiol*, 50(8):548-553.
108. Park J, White AR, Ernst E. (2000) Efficacy of acupuncture as a treatment for tinnitus: a systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 126(4):489-492.
109. Penney SE, Bruce IA, Saeed SR. (2006) Botulinum toxin is effective and safe for palatal tremor. *J Neurol*, 253:857-860.
110. Phillips JS, McFerran D. (2010) Tinnitus Retraining Therapy (TRT) for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(3):CD007330.
111. Pinheiro JC, Bates DM. (2000) "Mixed-Effects Models in S and S-PLUS", Springer
112. Pinheiro J, Bates D, DebRoy S, Sarkar D and R Core Team. (2014) nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. R package version 3.1-117. URL: <http://CRAN.R-project.org/package=nlme>
113. Pinto PC, Sanchez TG, Tomita S. (2010) The impact of gender, age and hearing loss on tinnitus severity. *Braz J Otorhinolaryngol*, 76(1):18-24.
114. Popovych OV, Tass PA. (2012) Desynchronizing electrical and sensory coordinated reset neuromodulation. *Front. Hum. Neurosci*, 6:58.
115. Prestes R, Gil D. (2009) Impact of tinnitus on quality of life, loudness and pitch match, and high-frequency audiometry. *Int Tinnitus J*, 15(2):134-138.
116. Pulec JL. (1984) Tinnitus: Surgical therapy. *American Journal of Otology*, 5:479-480.
117. Quaranta N, Wagstaff S, Baguley DM. (2004) Tinnitus and cochlear implantation. *Int J Audiol*, 43(5):245-251.
118. Rauschecker JP, Leaver AM, Mühlau M. (2010) Tuning out the noise: Limbic-auditory interactions in tinnitus. *Neuron*, 66:819-826.
119. R Core Team. (2013) A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>

120. Robinson SK, McQuaid JR, Viirre ES, Betzig LL, Miller DL, Bailey KA, Harris JP, Perry W. (2003) Relationship of tinnitus questionnaires to depressive symptoms, quality of well-being, and internal focus. *Int Tinnitus J*, 9(2):97-103.
121. Robinson SK, Viirre ES, Bailey KA, Gerke MA, Harris JP, Stein MB. (2005) Randomized placebo-controlled trial of a selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of nondepressed tinnitus subjects. *Psychosom Med*, 67(6):981-988.
122. Rosanowski F. (1993) Chronic tinnitus in children and adolescents, *HNO*, 45(11): 927-932.
123. Rózsa S, Szádóczy E, Füredi J. (2001) Experiences with the shortened version of the Beck Depression Scale in Hungary. [A Beck Depresszió Kérdőív rövidített változatának jellemzői a hazai mintán]. *Psychiatria Hungarica*, 16:379-394.
124. Sahley TL, Nodar RH. (2001) A biochemical model of peripheral tinnitus. *Hearing Research*, 152:43-54.
125. Sakata E, Ito Y, Itoh A. (1997) Clinical Experiences of Steroid Targeting Therapy to Inner Ear for Control of Tinnitus. *Int Tinnitus J*, 3(2):115-117.
126. Sakata H, Kojima Y, Koyama S, Furuya N, Sakata E. (2001) Treatment of cochlear tinnitus with transtympanic infusion of 4% lidocaine into the tympanic cavity. *Int Tinnitus J*, 7(1):46-50.
127. Salviati M, Bersani FS, Terlizzi S, Melcore C, Panico R, Romano GF, Valeriani G, Macrì F, Altissimi G, Mazzei F, Testugini V, Latini L, Delle Chiaie R, Biondi M, Cianfrone G. (2014) Tinnitus: clinical experience of the psychosomatic connection. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 10(10):267-275.
128. Schlee W, Mueller N, Hartmann T, Keil J, Lorenz I, Weis N. (2009a) Mapping cortical hubs in tinnitus. *BMC Biol*, 7:80.
129. Schlee W, Hartmann T, Langguth B, Weis N. (2009b) Abnormal resting-state cortical coupling in chronic tinnitus. *BMC Neurosci*, 10:11.
130. Schleuning AJ, Shi BY, Martin WH. Tinnitus. In B Bailey, J Johnson (eds), *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott and Wilkins, 2006: 2237-2245.

131. Schmidt LP, Teixeira VN, Dall'Igna C, Dallagnol D, Smith MM. (2006) Brazilian Portuguese language version of the "Tinnitus Handicap Inventory": validity and reproducibility. *Braz J Otorhinolaryngol*, 72:808–810.
132. Shambaugh GE. (1989) Zinc: The neglected nutrient. *Am J Otol*, 10:156-160.
133. Shulman A. Impairment, handicap, disability, and tinnitus. In A. Shulman (Ed.), *Tinnitus diagnosis/treatment* San Diego, CA: Singular, 1991: 431-447.
134. Schulman A, Goldstein B, Strashun AM. (2009) Final common pathway for tinnitus: theoretical and clinical implications of neuroanatomical substrates. *Int Tinnitus J*, 15(1):5-50.
135. Schwaber MK. (2003) Medical evaluation of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am*, 36(2):287-292.
136. Scott B, Lindberg P, Melin L, Lyttkens L. (1990) Predictors of tinnitus discomfort, adaptation and subjective loudness. *Br J Audiol*, 24:51-62.
137. Shargorodsky J, Curhan GC, Farwell WR. (2010) Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults. *Am J Med*, 123(8):711-718.
138. Shim HJ, Song SJ, Choi AY, Hyung Lee R, Yoon SW. (2011) Comparison of various treatment modalities for acute tinnitus. *Laryngoscope*, 121(12):2619-2625.
139. Slattery WH, Fisher LM, Iqbal Z, Friedman RA, Liu N. (2005) Intratympanic steroid injection for treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 133(2):251-259.
140. Stauder A, Konkoly TB. (2006) Az észlelt stressz kérdőív (PSS) magyar verziójának jellemzői. [Characteristics of the Hungarian version of the Perceived Stress Scale (PSS)]. *Mentálhigiéne és Pszichoszomatika*, 7:203-216.
141. Stauder A. Stressz és stresszkezelés. In: Kállai J., Varga J., Oláh A. (szerk): *Egészségpszichológia a gyakorlatban*. Medicina, 2007: 153-176.
142. Stauder A, Konkoly Thege B, Kovács ME, Balog P, Williams VP, Williams RB. (2010) World wide stress: Different problems, similar solutions? Cultural adaptation and evaluation of a standardized stress management program in Hungary. *Int J Behav Med*, 17(1):25-32.

143. Steenerson RL, Cronin GW. (1999) Treatment of tinnitus with electrical stimulation. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 121(5):511-513.
144. Stouffer JL, Tyler RS, Kileny PR, Dalzell LE. (1991) Tinnitus as a function of duration and etiology: Counselling implications. *Am J Otol*, 12:188-194.
145. Sweetow RW, Levy MC. (1990) Tinnitus severity scaling for diagnostic/therapeutic usage. *Hear Instrum*, 41:20–21.
146. Szalai L. Fülzúgás. *Medicina*, Budapest. 2003a: 124-152. 176-209.
147. Szalai L. Fülzúgás. *Medicina*, Budapest. 2003b: 124-129.
148. Szalai L. Fülzúgás *Medicina*, Budapest. 2003c: 42-49. 63. 110-112.
149. Szalai L. (2004) Az intő égi jel tiszteletétől a civilizációs ártalmak elfogadásáig. *Tinnitus Hírlevél*, 3(1):3-4.
150. Szczepaniak WS, Moller AR. (1995) Effects of L – baclofen and D – baclofen on the auditory system: study of click – evoked potentials from the inferior colliculus in the rat, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 104(5):399–404.
151. Sziklai I, Szilvássy J, Szilvássy Z. (2011) Tinnitus control by dopamine agonist pramipexole in presbycusis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Laryngoscope*, 121(4):888-93.
152. Szilágyi I. (2010) Bio-Elektro-Mágneses-Energia-Regulációs (BEMER) kezeléssel szerzett tapasztalataink subjectiv tinnitusban szenvedő betegeknél. *Fül-Orr-Gégegyógyászat* 56(4):251-260.
153. Szirmai Á, Tamás L. Tinnitus (A fülzúgás kivizsgálásának és kezelésének irányelve). *Fül-orr-gégészeti útmutató*. Tamás László (szerk.) Medián Kiadó, Budapest 2009: 97-104.
154. Tass PA. (2003) A model of desynchronising deep brain stimulation with a demand-controlled coordinated reset of neural subpopulation. *Biol. Sybern*, 89:81-88.
155. Tass PA, Majtanik M. (2006) Long-term anti-kindling effects of desynchronizing brain stimulation: A theoretical study. *Biol Sybern*, 94:58-66.

156. Tass PA, Silchenko A, Hauptmann C, Barnikol UB, Speckmann EJ. (2009) Long-lasting desynchronization in rat hippocampal slice induced by coordinated rest stimulation. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 80: 011902.
157. Tass PA, Hauptmann C. (2009) Anti kindling achieved by stimulation targeting slow synaptic dynamics. *Rest Neurol Neurosci*, 27:589-609.
158. Tass PA, Popovych OP. (2012) Unlearning tinnitus-related cerebral synchrony with acoustic coordinated reset stimulation - theoretical concept and modelling. *Biol Sybern*, 106:27-36.
159. Tass PA, Adamchic I, Freund HJ, Stackelberg T, Hauptmann C. (2012) Counteracting tinnitus by acoustic coordinated reset neuromodulation. *Restor Neurol Neurosci*, 30(2):137-159.
160. Teggi R, Bellini C, Piccioni LO, Palonta F, Bussi M. (2009) Transmeatal low-level laser therapy for chronic tinnitus with cochlear dysfunction. *Audiol Neurootol*, 14(2):115-120.
161. Terao K, Cureoglu S, Schachern PA, Morita N, Nomiya S, Deroee AF, Doi K, Mori K, Murata K, Paparella MM. (2011) Cochlear changes in presbycusis with tinnitus. *Am J Otolaryngol*, 32(3):215-220.
162. Tullberg M, Ernberg M. (2006) Long-term effect on tinnitus by treatment of temporomandibular disorders: a two-year follow-up by questionnaire. *Acta Odontol Scand*, 64(2):89-96.
163. Tyler RS. (1993) Tinnitus disability and handicap questionnaires. *Seminars in Hearing*, 14:377-383.
164. Unterrainer J, Greimel KV, Leibetseder M, Koller T. (2003) Experiencing tinnitus: Which factors are important for perceived severity of the symptom? *Int Tinnitus J*, 9(2): 130-133.
165. Vallés-Varela H, Royo-López J, Carmen-Samperiz L, Sebastian-Cortés JM, Alfonso-Collado I. (2013) The cochlear implant as a tinnitus treatment. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 64(4):253-257.
166. Van Veen ET, Jacobs JB, Bensing JM. (1998) Assessment of distress associated with tinnitus. *J Laryngol Otol*, 112(3):258-263.

167. Wegel RL. (1931) A Study of Tinnitus. *Arch. Otolaryng*, 14:158-165.
168. Weis N, Moratti S, Meinzer M, Dohrmann K, Elbert T. (2005a) Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography. *PLoS Med*, 2(6):546-553.
169. Weis N, Wienbruch C, Dohrmann K, Elbert T. (2005b) Neuromagnetic indicators of auditory cortical reorganization of tinnitus. *Brain*, 128(11):2722-2731.
170. Weis N, Müller S, Schlee W, Dohrmann K, Hartmann T, Elbert T. (2007) The neural code of auditory phantom perception. *J Neurosci*, 27:1479-1484.
171. Westerberg BD. (1996) A double – blind placebo – controlled trial of baclofen in the treatment of tinnitus, *Am J Otol*, 17(6):896–903
172. Williams VP, Brenner SL, Helms MJ, Williams RB. (2009) Coping skills training to reduce psychosocial risk factors for medical disorders: a field trial evaluating effectiveness in multiple worksites. *J Occup Health*, 51(5):437-442.
173. Wilson PH, Henry J, Bowen M, Haralambous G. (1991) Tinnitus reaction questionnaire: psychometric properties of a measure of distress associated with tinnitus. *J Speech Hear Res*, 34(1):197–201.
174. Wilson PH, Henry JL. (1998) Tinnitus cognitions questionnaire: development and psychometric properties of a measure of dysfunctional cognitions associated with tinnitus. *Int Tinnitus J*, 4(1):23-30.
175. World Health Organization. (1980) International classification of impairments, disabilities, and handicaps – A manual of classification relating to the consequences of disease. Geneva, Switzerland. Author
176. Xu J, Zheng Y, Meng Z, Li M. (2012) The relationship between tinnitus severity and anxiety. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 26(16):729-732.
177. Yang S, Weiner BD, Zhang LS, Cho SJ, Bao S. (2011) Homeostatic plasticity drives tinnitus perception in an animal model. *PNAS*, 108:14974-14979.

178. Yenigün A, Doğan R, Aksoy F, Akyüz S, Dabak H. (2014) Assessment of tinnitus with tinnitus severity index, tinnitus handicap inventory and distortion product otoacoustic emissions in patients with normal hearing and hearing loss. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*, 24(1):11-16.
179. Yetiser S, Tosun F, Satar B, Arslanhan M, Akcam T, Ozkaptan Y. (2002) The role of zinc in management of tinnitus. *Auris Nasus Larynx*, 29(4):329-333.
180. Zachariae R, Mirz F, Johansen LV, Andersen SE, Bjerring P, Pedersen CB. (2000) Reliability and validity of a Danish adaptation of the tinnitus handicap inventory. *Scand Audiol*, 29:37-43.
181. Zeman F, Koller M, Langguth B, Landgrebe M, ((2014) Tinnitus Research Initiative database study group. Which tinnitus-related aspects are relevant for quality of life and depression: results from a large international multicentre sample. *Health Qual Life Outcomes*, 12(1):7. doi:10.1186/1477-7525-12-7
182. Zhaoli M, Yun Z, Shixi L, Kai W, Xiudan K, Yong T, Ke Xu, Guanjan L. (2012) Reliability and Validity of the Chinese (Mandarin) Tinnitus Handicap Inventory. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 5:10-16.
183. Zöger S, Svedlund J, Holgers KM. (2006) Relationship between tinnitus severity and psychiatric disorders. *Psychosomatics*, 47:282-288.

11. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

11.1. A disszertációhoz kapcsolódó saját közlemények

1. Bencsik B., Stauder A, Trimmel K, Tamás L. (2014) Hungarian adaptation of the Tinnitus Handicap Inventory - reliability and validity. Eur Arch Otorhin, DOI:10.1007/s00405-014-3138-8

2. Bencsik B., Gáborján A, Harnos A, László K, Végső P, Tamás L. (2014) Akusztikus CR®-Neuromoduláció - egy új kezelési eljárás magyarországi bevezetése során szerzett első tapasztalatok krónikus szubjektív fülzúgásban szenvedő betegeknél. Ideggyógy. Szemle, 68(5-6):189-198. DOI:10.18071/isz.68.0189

11.2. A disszertáció témájában megjelent saját közlemények

1. Lóránt Heid, Claus-Frenz Clausen, Michael Kersebaum, Elemér Nagy, Gábor Bencze, Beáta Bencsik. (2004) Vertigo, Dissinens and Tinnitus After Otobasal Fractures. Int. Tinnitus J, 10(1):94-100.

2. Bencsik Beáta. Eröss Loránd. (2009) Vestibulocochlearis ideg neurovaszkuláris kompresszióia és idegsebészeti kezelése (esetismertetés). Fül-Orr-Gégegyógyászat, LVI. (3):96-100.

3. Bencsik Beáta. (2010) A tinnitus és az idegi halláscsökkenés családorvosi vonatkozásai. Magyar Családorvosok Lapja, 3:(7)2-8.

11.3. A disszertációtól független saját közlemények

1. Noszek L, Bencsik B. (1997) A betahisztin dihidroklorid szerepe a vertigo-s betegek kezelésében. Fül-orr-gégegyógyászat, 43(3):168-174.

2. Bencsik B., Óvári A, Büki B, Ribári O. (2001) Stapedectomy és stapedotomy műtéti eredményességének dokumentálása otoakusztikus emisszióval. Fül-Orr-Gégegyógyászat, 47(3):33-37.

3. József Tímár, Forster-Horváth Cs, J. Lukits, B. Döme, A. Ladányi, E. Remenár, M. Kásler, B. Bencsik, G. Répássy, G. Szabó, N. Velich, Z. Suba, J. Élő, Z. Balatoni, A. Bajtai, P.Chretien, Eyal Talor. (2003) The Effect of Leukocyte Interleukin Injection (Multikine) Treatment on the Peritumoral and Intratumoral Subpopulation of Mononuclear Cells and on Tumor Epithelia: A possible New Approach to Augmenting Sensitivity to Radiation Therapy and Chemotherapy in Oral Cancer – A Multicenter Phase I/II Clinical Trial. *Laryngoscope*, 113(12):2206-2217.
4. Mertz K, Bencsik B, Büki B, Avan P. (2004) A testhelyzetváltozás által kiváltott koponyaűri nyomásváltozás noninvazív vizsgálata csecsemőkön. *Orvosi Hetilap*, 4,145(27):1427-30.
5. Elemér Nagy, Claus-Frenz Claussen, Gábor Bencze, Lóránt Heid, Beáta Bencsik, Michael Kersebaum. (2004) Depressive Disorders in Relation to Neurootological Complaints. *Int. Tinnitus J*, 10(1):58-64.
6. Gábor Bencze, Claus-Frenz Clausen, Lóránt Heid, Michael Kersebaum, Elemér Nagy, Beáta Bencsik. (2004) Neurosensory Deficits After Myocardial Infarction. *Int. Tinnitus J*, 10(1):78-83.
7. József Tímár, Andrea Ladányi, Csaba Forster-Horváth, Júlia Lukits, Balázs Döme, Éva Remenár, Mária Gődény, Miklós Kasler, Beáta Bencsik, Gábor Répássy, György Szabó, Norbert Velich, Zsuzsa Suba, János Élő, Zsuzsa Balatoni, Károly Pócza, Béla Zempléni, Paul Chretien and Eyal Talor. (2005) Neoadjuvant Immunotherapy of Oral Squamous Cell Carcinoma Modulates Intratumoral CD/CD8 Ratio and Tumor Microenvironment: A Multicenter Phase II Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 23(15):3421-3432.
8. Gábor Bencze, Claus-Frenz Claussen, Lóránt Heid, Michael Kersebaum, Elemér Nagy, Beáta Bencsik. (2005) Comparing Neurootological Complaints in Patients at the End of Their Professional Lives (51-60 years) with Those During the First Phase of Retirement (61-70 years). *Int. Tinnitus J*, 11(1):69-75.

9. Beata Bencsik, Gábor Bencze, Elemér Nagy, Lóránt Heid, Claus F.Claussen. (2007) Neurootological aspects of juvenile vertigo. *Int. Tinnitus J*, 13(I):57-62.

10. Tamási B, Pónyai K, Bucsi V, Bencsik B, Glasz T, Holló P, Kárpáti S. (2012) Felső légúti carcinomához társuló arckeratosis paraneoplastica Bazex. *Bőrgyógyászati és venereológiai szemle*, 88(4):121-124.

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőmnek Dr. Stauder Adriennek munkámban nyújtott segítségéért.

Hálás vagyok a Semmelweis Egyetem Fül-, Orr-, Gégészeti és Fej-, Nyaksebészeti Klinika korábbi intézetvezetőjének, Prof. Dr. Répássy Gábor egyetemi tanár úrnak, hogy lehetővé tette tudományos munkám végzését, továbbá Dr. Med. Habil. Tamás Lászlónak, a klinika jelenlegi igazgatójának folyamatos segítő és biztató támogatásáért, valamint kedves munkatársaimnak és a klinika összes dolgozójának, hogy munkám során háttérsegítséget adtak.

Köszönöm Dr. Trimmel Krisztina, Dr. Tímár Andrea és Dr. Takács Éva dolgozatom összeállításában nyújtott érdemi segítségét.

Köszönetemet fejezem ki Mézes Istvánnak és Székely Balázsnak, valamint Dr. Harnos Andreának Ph.D. a statisztikai feldolgozásában nyújtott segítségükért.

Köszönöm Dr. Gáborján Anitának, Dr. László Klárának és Dr. Végső Péternek az akusztikus CR®-neuromodulációs terápia vizsgálatok során nyújtott segítségüket.

Köszönettel tartozom a SE Fül-,Orr-,Gégészeti és Fej-,Nyaksebészeti Klinika audiológus asszisztenseinek és Jáger Enikőnek az audiológiai vizsgálatokban nyújtott segítségükért.

Köszönetet mondok családomnak és elsősorban édesanyámnak, aki munkám során türelmével és kitartó támogatásával biztosította számomra a nyugodt hátteret.

13. MELLÉKLETEK

1F Because of your tinnitus is it difficult to concentrate?	Yes / Sometimes / No
2F Does the loudness of your tinnitus make it difficult for you to hear people?	Yes / Sometimes / No
3E Does your tinnitus make you angry?	Yes / Sometimes / No
4F Does your tinnitus make you feel confused?	Yes / Sometimes / No
5C Because of your tinnitus do you feel desperate?	Yes / Sometimes / No
6E Do you complain a great deal about your tinnitus?	Yes / Sometimes / No
7F Because of your tinnitus do you have trouble falling to sleep at night?	Yes / Sometimes / No
8C Do you feel that you cannot escape your tinnitus?	Yes / Sometimes / No
9F Does your tinnitus interfere with your ability to enjoy social activities (such as going out to dinner, to the movies)?	Yes / Sometimes / No
10E Because of your tinnitus do you feel frustrated?	Yes / Sometimes / No
11C Because of your tinnitus do you feel that you have a terrible disease?	Yes / Sometimes / No
12F Does your tinnitus make it difficult for you to enjoy life?	Yes / Sometimes / No
13F Does your tinnitus interfere with your job or household duties?	Yes / Sometimes / No
14F Because of your tinnitus do you find that you are often irritable?	Yes / Sometimes / No
15F Because of your tinnitus is it difficult for you to read?	Yes / Sometimes / No
16E Does your tinnitus make you upset?	Yes / Sometimes / No
17E Do you feel that your tinnitus problem has placed stress on your relationship with members of your family and friends?	Yes / Sometimes / No
18F Do you find it difficult to focus your attention away from your tinnitus and on other things?	Yes / Sometimes / No
19C Do you feel that you have no control over your tinnitus?	Yes / Sometimes / No
20F Because of your tinnitus do you often feel tired?	Yes / Sometimes / No
21E Because of your tinnitus do you feel depressed?	Yes / Sometimes / No
22E Does your tinnitus make you feel anxious?	Yes / Sometimes / No
23C Do you feel that you can no longer cope with your tinnitus?	Yes / Sometimes / No
24F Does your tinnitus get worse when you are under stress?	Yes / Sometimes / No
25E Does your tinnitus make you feel insecure?	Yes / Sometimes / No

1. melléklet *Az eredeti, angol nyelvű Tinnitus Handicap Inventory*

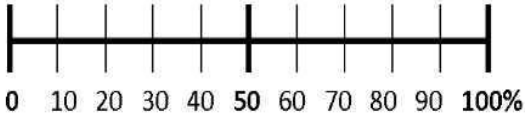
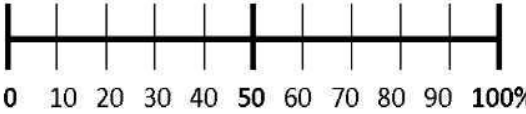
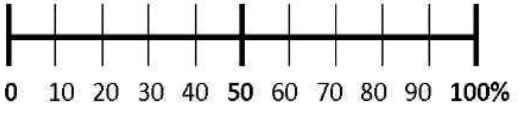
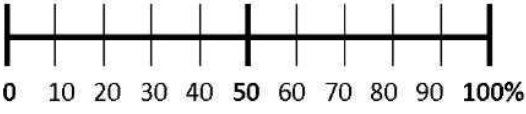






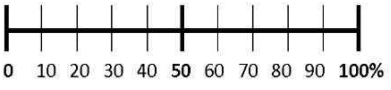
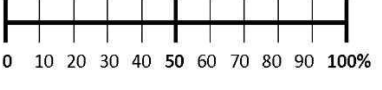
F: funkcionális alskála, E: emocionális alskála, C: katasztrófizáló alskála

	Soha	Szinte soha	Néha	Elég gyakran	Nagyon gyakran
1. Az elmúlt hónap során milyen gyakran érezte úgy, hogy képtelen kézben tartani azokat a dolgokat, amelyek fontosak az életében?	0	1	2	3	4
2. Az elmúlt hónap során milyen gyakran bízott magában, hogy képes megoldani személyes problémáit?	0	1	2	3	4
3. Az elmúlt hónap során milyen gyakran érezte úgy, hogy a dolgok az Ön kedve szerint alakulnak?	0	1	2	3	4
4. Az elmúlt hónap során milyen gyakran érezte úgy, hogy a nehézségek úgy felhalmozódtak, hogy már nem tud úrrá lenni rajtuk?	0	1	2	3	4

2. melléklet *Az Észlelt Stressz Kérdőív 4 tétéles változata (PSS4)*

Az elmúlt hónapban	Nem jellemző	Alig jellemző	Jellemző	Teljesen jellemző
1. Minden érdeklődésemet elvesztettem mások iránt.	0	1	2	3
2. Semmiben sem tudok dönteni többé.	0	1	2	3
3. Több órával korábban ébredek, mint szoktam, és nem tudok újra elaludni.	0	1	2	3
4. Túlságosan fáradt vagyok, hogy bármit is csináljak.	0	1	2	3
5. Annyira aggódom a testi-fizikai panaszok miatt, hogy másra nem tudok gondolni.	0	1	2	3
6. Semmiféle munkát nem vagyok képes ellátni.	0	1	2	3
7. Úgy látom, hogy a jövőm reménytelen, és a helyzetem nem fog változni.	0	1	2	3
8. Mindennel elégedetlen vagy közömbös vagyok.	0	1	2	3
9. Állandóan hibáztatom magam.	0	1	2	3

3. melléklet *A Beck Depresszió Kérdőív 9 tételes rövidített változata*

Vizuális Analóg Skála (VAS) a fülzúgás súlyosságának értékelésére	
Kérjük, értékelje és jelölje meg a lenti skálákon tüneteinek erősségét!	
Jobb	Bal
Milyen hangosnak érzékeli a fülzúgását? Kérjük, jelezze 0 és 100 között!	Milyen hangosnak érzékeli a fülzúgását? Kérjük, jelezze 0 és 100 között!
nem hallható extrém hangos	nem hallható extrém hangos
	
Mennyire érzi zavarónak / kellemetlennek a fülzúgását?	Mennyire érzi zavarónak / kellemetlennek a fülzúgását?
Kérjük, jelezze 0 és 100 között!	Kérjük, jelezze 0 és 100 között!
nem zavaró nagyon zavaró	nem zavaró nagyon zavaró
	
Kérjük, becsülje meg a fülzúgás frekvenciáját (hangmagasságát)!	Kérjük, becsülje meg a fülzúgás frekvenciáját (hangmagasságát)!
Kérjük, jelezze 0 és 100 között!	Kérjük, jelezze 0 és 100 között!
   mély brummogás beszédhangmagasság magas sípolás	   mély brummogás beszédhangmagasság magas sípolás
	

4. melléklet *Vizuális Analóg Skála – fülzúgás-hangosság, fülzúgás-kellemetlenség, fülzúgás-hangmagasság*

Fülzúgás Terheltség Skála (THI-HUN)

A kérdőív célja, hogy felmérje, milyen problémákat okoz Önnek a fülzúgás. Minden kérdés esetében karikázza be az *Igen*, a *Néha* vagy a *Nem* válaszok valamelyikét! Egyetlen kérdést se hagyjon ki!

1. Fülzúgása miatt nehezen tud koncentrálni?	Igen / Néha / Nem
2. Fülzúgásának hangereje akadályozza abban, hogy jól hallja az embereket?	Igen / Néha / Nem
3. Fülzúgása dühíti Önt?	Igen / Néha / Nem
4. Érti-e magát összezavarodottnak a fülzúgása miatt?	Igen / Néha / Nem
5. Érti-e magát kétségbeesettnek a fülzúgása miatt?	Igen / Néha / Nem
6. Gyakran panaszkodik a fülzúgásáról?	Igen / Néha / Nem
7. Zavarja az esti elalvásában a fülzúgása?	Igen / Néha / Nem
8. Úgy érzi, hogy nem tud megszabadulni a fülzúgásától?	Igen / Néha / Nem
9. Akadályozza-e a fülzúgása abban, hogy élvezze a társasági életet (pl. éttermi vacsora, mozi stb.)?	Igen / Néha / Nem
10. Érti-e magát csalódottnak a fülzúgása miatt?	Igen / Néha / Nem
11. Szörnyű betegségként éli meg a fülzúgását?	Igen / Néha / Nem
12. Úgy érzi, hogy fülzúgása miatt nem tudja élvezni az életet?	Igen / Néha / Nem
13. Akadályozza a fülzúgása a munkájában vagy otthoni feladatainak ellátásában?	Igen / Néha / Nem
14. Fülzúgása miatt gyakran válik ingerlékenyű?	Igen / Néha / Nem
15. Fülzúgása zavarja az olvasásban?	Igen / Néha / Nem
16. Zaklatott-e a fülzúgása miatt?	Igen / Néha / Nem
17. Úgy érzi, hogy fülzúgása miatt feszültebbé vált családtagjaival és barátaival való kapcsolata?	Igen / Néha / Nem
18. Úgy érzi, hogy nehéz elterelni a figyelmét a fülzúgásáról és más dolgokra összpontosítani?	Igen / Néha / Nem
19. Úgy érzi, hogy nem tudja kontrollálni a fülzúgását?	Igen / Néha / Nem
20. Gyakran érzi magát fáradtnak a fülzúgása miatt?	Igen / Néha / Nem
21. Lehangoltnak érzi magát a fülzúgása miatt?	Igen / Néha / Nem
22. Szorong a fülzúgása miatt?	Igen / Néha / Nem
23. Úgy érzi, hogy nem tudja tovább elviselni a fülzúgását?	Igen / Néha / Nem
24. Stresszes helyzetekben súlyosbodik-e a fülzúgása?	Igen / Néha / Nem
25. Szokta-e bizonytalannak érezni magát a fülzúgása miatt?	Igen / Néha / Nem

5. melléklet *Fülzúgás Terheltség Skála – a Tinnitus Handicap Inventory magyar nyelvű változata*