

# Treatment specifics in Meniere's disease: a review of the literature

Ksenija Kuzborskaja-Riaukė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Kaunas, Lithuania

## Abstract

**Introduction.** Meniere's disease is an idiopathic disorder of the inner ear, clinically characterised by fluctuating sensory hearing loss, tinnitus, and sudden spontaneous recurrent attacks of vertigo. It's a multi-etiological condition, the onset and development of which is caused by the combined effects of genetic and environmental factors. The pathophysiology of Meniere's disease is attributed to endolymphatic hydrops (excess fluid) in the labyrinth of the inner ear, possibly due to overproduction of endolymph or insufficient absorption. The treatment of Meniere's disease is primarily aimed at reducing the frequency, course and severity of episodes of vertigo, tinnitus and impeding hearing loss. Treatment of acute episodes is symptomatic and further treatment is aimed at preventing progression of the disease and relieving symptoms.

**Aim:** to conduct a review of the scientific literature to clarify the treatment of Meniere's disease.

**Methods.** PubMed and Google Scholar databases were used for the literature review. English-language articles were selected, with priority given to publications not older than 5 years. For the review, 56 articles were analysed for the period 1997-2022. 34 scientific publications were selected for review.

**Conclusions.** There isn't universally accepted treatment for Meniere's disease. Conservative treatment with diet is used to halt the progression of the disease, if unsuccessful, treatment can be continued with betahistine, diuretics, intratympanic corticosteroids or gentamicin. Surgical procedures such as endolymphatic sac surgery, labyrinthectomy or vestibular neurectomy may be used to stop the symptoms.

**Keywords:** Meniere's disease, endolymphatic sac surgery, labyrinthectomy, vestibular neurectomy.

## Menjero ligos gydymo ypatumai: literatūros apžvalga

Ksenija Kuzborskaja-Riaukė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Kaunas, Lietuva

### Santrauka

**Įvadas.** Menjero liga yra idiopatinis vidinės ausies sutrikimas, kuriam kliniškai būdingas svyruojantis sensorinis klausos praradimas, ausies pilnumo jausmas ir spengimas ausyse, staigūs spontaniškai pasikartojantys galvos svaigimo priepuoliai. Tai daugiaetiologinė būklė, kurią sukelia ir jos vystymąsi skatina bendras genetinių ir aplinkos veiksnių poveikis. Menjero ligos patofiziologija siejama su endolimfos vandene vidinės ausies plėviniame labirinte, galimai dėl endolimfos hiperprodukcijos arba dėl jos nepakankamos absorbcijos. Gydant Menjero ligą pirmiausiai yra siekiama sumažinti galvos svaigimo epizodų dažnumą, jų eigą ir sunkumą, spengimą ausyje bei sulėtinti klausos regresavimą. Ūminių epizodų gydymas yra simptominis, o tolimesnis gydymas siejamas su ligos progresavimo prevencija, simptomų malšinimu.

**Tikslas.** Atlikti mokslinės literatūros apžvalgą siekiant išsiaiškinti Menjero ligos gydymo ypatumus.

**Metodika.** Literatūros apžalgai atlikti buvo panaudotos "PubMed" bei "Google Scholar" duomenų bazės, į įprastos ir išplėstinės paieškos laukelius vedant raktažodžius ir jų kombinacijas: „Meniere’s disease“, „treatment for Meniere’s disease“, „intratympanic gentamicin“, „intratympanic corticosteroids“, „endolymphatic sac surgery“, „labyrinthectomy“, „vestibular neurectomy“. Buvo atrinkti anglų kalba parašyti straipsniai, skiriant prioritetą naujesnėms nei 5 metų publikacijoms. Rengiant apžvalgą išanalizuoti 56 straipsniai, publikuoti 1997-2022 metų laikotarpiu. Nagrinėjimui atrinktos 34 mokslinės publikacijos.

**Išvados.** Nėra universaliai priimto būdo Menjero ligai gydyti. Ligos progresavimo stabdymui pradžioje yra taikomas konservatyvus gydymas - dieta, o nepasiekus efekto gydymas gali būti tęsiamas su betahistinu, diuretikais, intratimpaniniais kortikosteroidais ar gentamicinu. Simptomų stabdymui gali būti taikomos chirurginės procedūros - endolimfinio maišelio, labirintektomijos ar vestibulinės neurektomijos operacijos.

**Raktažodžiai:** Menjero liga, endolimfinio maišelio chirurgija, labirintektomija, vestibulinė neurektomija.

1.

## 2. Įvadas

Menjero liga yra idiopatinis vidinės ausies sutrikimas, kuriam kliniškai būdingas svyruojantis sensorinis klausos praradimas, ausies pilnumo jausmas ir spengimas ausyse, bet pagrindinis klinikinis simptomas, smarkiai veikiantis gyvenimo kokybę, yra staigūs spontaniškai pasikartojantys galvos svaigimo priepuoliai (1). Menjero ligos paplitimas svyruoja nuo 10 iki 150 atvejų 100 000 gyventojų ir dažniau pasireiškia baltosios rasės, nutukusiems, 35-40 metų amžiaus žmonėms (2). Tai daugiaetiologinė būklė, kurią sukelia ir jos vystymąsi skatina bendras genetinių ir aplinkos veiksnių poveikis (3). Genetinis ligos polinkis paveldimas autosominiu dominantiniu būdu ir 10 % visų ligos atvejų yra randama šeiminė anamnezė. Remiantis epidemiologiniais ir klinikiniais duomenimis nustatomos sąsajos su kitomis ligomis, pavyzdžiui, autoimuninėmis ligomis, alerginiu polinkiu, genetiniais veiksniais, savaiminiu uždegimu, hormoniniais veiksniais ar virusinėmis infekcijomis (3). Šių veiksnių derinys sukelia endolimfos vandens vidinės ausies plėviniame labirinte, galimai dėl endolimfos hiperprodukcijos arba dėl jos nepakankamos absorbcijos (4). Pradžioje dažniausiai yra pažeidžiama viena ausis, o vėliau, su ligos progresavimu, gali pasireikšti dvipusė Menjero liga. Ūminiai epizodai kartojasi 5-10 kartų per metus (3).

Menjero liga yra diagnozuojama pagal 2015 metų klasifikaciją, kurioje aprašomi du Menjero ligos tipai- neabejotinas ir tikėtinas (2).

Gydant Menjero ligą pirmiausiai yra siekiama sumažinti galvos svaigimo epizodų dažnumą, jų

eigą ir sunkumą, spengimą ausyje bei pagerinti klausą. Ūminių epizodų gydymas yra simptominis ir siejasi su pagrindiniais paciento nusiskundimais tuo metu. Tam, kad būtų stabdomas ligos progresavimas ir mažinami simptomų epizodų trukmė bei intensyvumas, ligos pradžioje taikomas konservatyvus bei medikamentinis gydymas, nepriklausomai nuo klausos funkcijos, nes chirurginis gydymas pageidautinai taikomas pacientams jau turintiems klausos sutrikimą (5).

## 3. Metodika

Literatūros apžvalgai atlikti buvo panaudotos „PubMed“ bei „Google Scholar“ duomenų bazės, į įprastos ir išplėstinės paieškos laukelius vedant raktažodžius ir jų kombinacijas: „Meniere’s disease“, „treatment for Meniere’s disease“, „intratympanic gentamicin“, „intratympanic corticosteroids“, „endolymphatic sac surgery“, „labyrinthectomy“, „vestibular neurectomy“ . Buvo atrinkti anglų kalba parašyti straipsniai, skiriant prioritetą naujesnėms nei 5 metų publikacijoms. Rengiant apžvalgą išanalizuoti 56 straipsniai publikuoti 1997-2022 metų laikotarpiu. Nagrinėjimui atrinktos 34 mokslinės publikacijos.

## 4. Rezultatai

### 3.1. Pirmasis gydymo žingsnis

#### 3.1.1. Dieta

Yra daugybė Menjero ligos gydymo būdų, tačiau nei vienas iš jų nėra laikomas visiškai veiksmingu. Pirmosios eilės gydymo būdas yra dietos korekcija - druskos, kofeino, alkoholio vartojimo mažinimas, gausus vandens bei perdirbtų dribsnių vartojimas (angl. Specially processed cereals

(SPC) flakes) (1). Tiesa, druskos bei kofeino poveikis šiam sutrikimui nėra pilnai įrodytas. Autorių teigimu, mažai natrio turinti dieta bei didelis vandens kiekis padeda užkirsti kelią vazopresino išsiskyrimui ir taip padeda išlaikyti vidinės ausies homeostazę (6,7). Atlikus dviejų metų atsitiktinių imčių tyrimą buvo pastebėta vandens vartojimo nauda (8), tuo tarpu druskos kiekio mažinimas Menjero ligos simptomų, tokių kaip spengimas ir galvos svaigimo priepuoliai, slopinimui įtakos neturėjo (9). Kofeino ribojimas, savo ruožtu, buvo pagrįstas tuo, kad jis gali sukelti endolimfos tūrio padidėjimą dėl simpatikomimetinio ir diuretinio metilksantino poveikio (10). Tyrimo, atlikto Ispanijoje, rezultatai nurodė, kad mažas kofeino vartojimas (iki 100 mg per dieną), neturi įtakos Menjero ligos progresavimui ar paūmėjimui.

#### 4.1.2. Betahistinas

Betahistinas - tai silpnas histamino H1 receptorių agonistas ir stiprus H3 receptorių antagonistas. Yra įrodytas betahistino veiksmingumas mažinant galvos svaigimo epizodų stiprumą bei atlikti tyrimai, parodantys sąsają tarp betahistino dozės ir kraujotakos stiprumo sraigėje bei ligos epizodų dažnumo (11). Betahistinas gerina vidinės ausies kraujotaką ir taip mažina endolimfos skysčių perteklių, kadangi yra stimuliuojama skysčio absorbcija. Kitas pasiūlytas betahistino veikimo mechanizmas yra vestibulinių branduolių aktyvumo slopinimas, todėl tai gali padėti atkurti nervinės veiklos pusiausvyrą bei pagreitinti atsistatymo procesą (12).

Nors betahistinas ir naudojamas bet kokios etiologijos vestibuliniam svaiguliui gydyti, dalis

specialistų įsitikinę, kad šis vaistais yra veiksmingiausias ir skirtinas Menjero ligos gydymui (13). Vis dėlto, betahistino efektyvumas vis dar yra ginčytinas. Yra studijų, kurios nurodo, kad nėra pakankamai įrodymų, jog ilgalaikis profilaktinis gydymas betahistinu keičia galvos svaigimo bei spengimo ausyse epizodų eigą ir dažnumą lyginant su placebo grupėmis (14,15). Atlikus preliminarius tyrimus, kuriuose nagrinėtas ginčytinas betahistino poveikis, galiausiai prieita išvada, patvirtinanti teigiamą betahistino poveikį gydant galvos svaigimą, tačiau pabrėžta, kad reikalingi papildomi tyrimai vaisto veiksmingumui nagrinėti (16-18).

#### 4.1.3. Diuretikai

Tiazidiniai diuretikai yra dažniausiai Menjero ligai naudojami diuretikai. Dažniausiai manoma, kad diuretikai mažina endolimfos tūrį bei slėgį, todėl tai turėtų palengvinti galvos svaigimo bei klausos praradimo eigą ir dažnumą. Atlikta palyginamoji analizė, kurios autoriai įvertino 19 tyrimų (19). Išvadose teigiama, kad vartojant diuretikus Menjero ligai buvo stebimas galvos svaigimo bei klausos netekimo simptomų pagerėjimas (20). Kiti autoriai tegia, kad diuretikų vartojimas Menjero ligos simptomų mažinimui gali sukelti daugiau pavojaus nei naudos. Jų teigimu reikia palaikyti stabilią labirinto kraujotaką, nes staigus sisteminio kraujospūdžio sumažėjimas gali sukelti nepageidaujamą simpatinę reakciją ir perduoti klaidinančią informaciją sraigės vazopresino receptoriams. Autorių teigimu dėl perdėto vazomotorinio atsako yra galima vietinė išemija, o vidinė ausis yra jautrus hipoksijai organas (19,21).

#### **4.2. Antrasis gydymo žingsnis. Intratimpaninis gydymas kortikosteroidais**

Intratimpaninis gydymas taikomas kai konservatyvus ir medikamentinis gydymas yra neveiksmingas. Tam naudojami deksametazonas bei metilprednizalonas. Galimas kortikosteroidų mechanizmas gydant Menjero ligą yra skysčio ir jonų reguliacijos pokyčiai. Gliukokortikoidai daro įtaką sraigės endolimfos homeostazei per sąveiką su gliukokortikoidų receptoriais, esančiais vidinės ausies kraujagysliniame ruoželyje (lot. Stria vascularis) (22). Čia yra susitelkęs didžiausias skaičius sraigėje esančių gliukokortikoidų receptorių (23). Manoma, kad gliukokortikoido - gliukokortikoido receptoriaus disreguliacija yra viena pagrindinių veiksnių Menjero ligos patogenezėje (24). Ilgainiui, dėl kraujagyslinio ruoželio histologinių pokyčių, šios srities degeneracijos bei ląstelių disfunkcijos gali mažėti gydymui skiriamų intratimpaninių kortikosteroidų veiksmingumas (25). Yra tyrimų, patvirtinančių intratimpaninių injekcijų naudą kontroliuojant galvos svaigimą, periodiškai skiriant intratimpaninius kortikosteroidus. Verta paminėti, kad šiuo atveju tęsiantis natūraliai ligos eigai pacientų klausos toliau blogėjo (26,27). Galiausiai, vis dar trūksta tarptautinio susitarimo dėl idealių kortikosteroidų injekcijų dozuočių, optimalaus vaistų skyrimo dažnio bei netgi vaisto vartojimo formos (injekcinės ar geriamosios) (26).

#### **4.3. Trečiasis gydymo žingsnis. Endolimfinio maišelio chirurgija**

Manoma, kad endolimfinis maišelis palaiko vidinės ausies hidrostatinį slėgį bei endolimfos homeostazę, o jo disfunkcija prisideda prie Menjero ligos patofiziologijos. Ši chirurginė intervencija sumažina spaudimą endolimfinėje erdvėje, todėl yra suteikiama galimybė kontroliuoti galvos svaigimą ir kitus ligai būdingus simptomus (28). Operacija atliekama sudarant endolimfinį dreną arba endolimfinio maišelio dekompresiją. Yra galimi skirtingi drenavimo būdai - endolimfinio maišelio subarachnoidinis drenavimas ir endolimfinio maišelio mastoidinis drenavimas. Kadangi atliekant subarachnoidinį endolimfinio maišelio drenavimą kildavo intrakranijinės infekcijos bei endolimfinio spaudimo nestabilumo rizika, ilgainiui populiariesnis tapo mastoidinis drenavimas. Endolimfinio maišelio dekompresija taip pat skirstoma į vietinę arba plačiąją (29). Lyginant su toliau aprašomomis chirurginėmis procedūromis (neurektomija ir labirintektomija), endolimfinio maišelio operacija yra procedūra, minimaliai pažeidžianti vidinės ausies stuktūrą ir retai sukelti klausos pažeidimą, nors vis tiek iki šiol yra vertinama gana prieštaringai. Dalis autorių pripažįsta procedūros efektyvumą, kadangi galvos svaigimo sėkmingos kontrolės rezultatai pacientams po endolimfinio maišelio operacijos varijavo nuo 33 iki 94 proc. (30), tačiau, kyla abejonių dėl ilgalaikio efektyvumo ir procedūros veiksmingumo, kadangi esama prielaidų, jog galvos svaigimo kontrolė šiuo atveju yra pasiekama tik dėl placebo efekto (28).

#### **4.4. Ketvirtasis gydymo žingsnis. Intratimpaninės gentamicino injekcijos**

Kaip ketvirtos eilės gydymo metodas, esant atspariajai Menjero ligai rekomenduojama vestibulinės funkcijos abliacija, naudojant intratimpaninį gentamiciną (5). Tyrimai parodė, kad mažos aminoglikozidų dozės pažeidžia tamsiąsias ląsteles, gaminančias endolimfą. Dėl šio ląstelių sunaikinimo sumažėja endolimfos gamyba, taigi ir jos tūris (31). Minima, kad vestibuliarinės plaukuotosios ląstelės yra jautresnės aminoglikozidams (gentamicinui ar streptomycinui) nei kochlearinės plaukuotosios ląstelės ir tai didina šansus išsaugoti klausą, kartu mažinant galvos svaigimo epizodų dažnumą ir sunkumą. Nepaisant to, dėl ototoksinio efekto vistiek galima klausos praradimo rizika, todėl prieš tokį gydymą pacientai turi būti informuoti dėl galimo klausos pažeidimo pavojaus (32). Iki šiol yra atlikta keletas intervencinių atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose buvo tiriamas tikrasis intratimpaninio gentamicino gydymo veiksmingumas gydant Menjero ligą. Pirmasis perspektyvus dvigubai koduotas atsitiktinių imčių tyrimas atliktas lyginant intratimpaninio gentamicino ir intratimpaninio buferinio tirpalo (placebo) veiksmingumą (33). Palyginus su placebo grupe, pacientams, gydomiems gentamicinu, sumažėjo galvos svaigimo priepuolių skaičius. Kito atlikto tyrimo metu gauti rezultatai parodė, kad gydant gentamicinu reikšmingai sumažėjo galvos svaigimo ir pilnumo jausmo nusiskundimų, nors ir kiek padidėjo klausos praradimo atvejų (33). 2016 metų tyrimo metu taip pat buvo lyginami intratimpaninio metilprednizolono ir gentamicino efektyvumas atliekant dvigubai koduotą atsitiktinių imčių tyrimą. Rezultatai rodo, kad

galvos svaigimo epizodų dažnis gydant intratimpaninio gentamicino injekcijomis sumažėjo 87%, o metilprednizolonu - 90 % (34). Šiuo atveju nebuvo stebima reikšmingo statistinio skirtumo tarp galvos svaigimo kontrolės ir klausos.

#### **4.5. Penktasis gydymo žingsnis. Chirurginis gydymas**

Manoma, kad labirintektomija ir vestibulinė neurektomija turi didžiausią galvos svaigimo kontrolės galimybę pacientams, sergantiems sunkiai gydoma Menjero liga (34). Chirurginė labirintektomija tinka pacientams, sergantiems sunkiu neurosensoriniu klausos pažeidimu. Rekomenduojama labirintektomiją derinti kartu su kochlearine implantacija, kad tuo pačiu metu būtų atkurta klausos. Tokia praktika yra labiau paplitusi JAV ir Australijoje, o Europoje atliekama vis rečiau (5). Vestibulinė neurektomija- tai selektyvus metodas, kurio metu pašalinami viršutiniai bei apatiniai vestibuliniai nervai ir išsaugomas kochlearinis nervas. Autoriai rekomenduoja skirti vestibulinę neurektomiją tiems pacientams, kurie kenčia nuo sunkiai medikamentais kontroliuojamų galvos svaigimo epizodų ir turi prastą, bet vis dar funkcionalią klausą bei gerą priešingos pusės (kontralateraline) vestibulinę funkciją (5).

#### **5. Išvados**

Nėra universaliai priimto būdo Menjero ligai gydyti. Ūmių epizodų metų pasireiškę galvos svaigimas, klausos praradimas, ausies pilnumo jausmas ir spengimas ausyse, gydomi simptomiskai. Ligos progresavimo stabdymui

pradžioje yra taikomas konservatyvus gydymas dieta, o nepasiekus efekto gydymas gali būti tęsiamas su betahistinu, diuretikais, intratimpaniniais kortikosteroidais ar gentamicinu. Simptomų stabdymui gali būti taikomos chirurginės procedūros - endolimfinio maišelio, labirintektomijos ar vestibulinės neurektomijos operacijos. Vis dėlto, nei vienas iš aprašytų gydymo metodų nėra įrodytas, kaip neabejotinai veiksmingas.

### Literatūros šaltiniai

1. De Luca P, Cassandro C, Ralli M, Gioacchini F, Turchetta R, Orlando M F, Iaccarino I, Cavaliere M, Cassandro E, Scarpa A. Dietary Restriction for The Treatment of Meniere's Disease. 2020;22(2):5–9.
2. Clyde JW, Oberman BS, Isildak H. Current Management Practices in Meniere's Disease. 2017;159–67.
3. Perez-carpena P, Lopez-escamez JA. Current Understanding and Clinical Management of Meniere ' s Disease : A Systematic Review. 2019;1(212).
4. Cureoglu S, da Costa Monsanto R, Paparella MM. Histopathology of Meniere's disease. Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;(4):194-204.
5. Nevoux J, Barbara M, Dornhoffer J, Gibson W, Kitahara T, Darrouzet V. International consensus (ICON) on treatment of Ménière's disease. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2018;135 1S:S29-S32.
6. Degerman, E., Zandt, R.I., Pålbrink, A., & Magnusson, M. Vasopressin induces endolymphatic hydrops in mouse inner ear, as evaluated with repeated 9.4 T MRI. Hearing Research. 2015;330, 119-124.
7. Naganuma H, Kawahara K, Tokumasu K, Okamoto M. Water May Cure Patients With Meniere Disease. 2006;1455–60.
8. Kitahara T, Okamoto H, Fukushima M, Sakagami M. A Two-Year Randomized Trial of Interventions to Decrease Stress Hormone Vasopressin Production in Patients with Meniere ' s Disease — A Pilot Study. 2016;1–13.
9. Acharya A, Singh M. First Line Treatment of Meniere ' s Disease : A Randomized Controlled Trial. 2016;4(2):68–71.
10. Sánchez-sellero I, San-román-rodríguez E, Santos-pérez S, Rossi-izquierdo M, Soto-varela A, Sánchez-sellero I, et al. Caffeine intake and Ménière ' s disease : Is there relationship ? Caffeine intake and Ménière's disease : Is there relationship ? 2017;8305:0–8.
11. Ihler F, Bertlich M, Sharaf K, Strieth S, Strupp M, Canis M. Betahistine Exerts a Dose-Dependent Effect on Cochlear Stria Vascularis Blood Flow in Guinea Pigs In Vivo. 2012;7(6):2–7.
12. Lacour M, Heyning PH Van De. Betahistine in the treatment of Ménière ' s disease. 2007;3(4):429–40.
13. Van Esch, B., van der Zaag-Loonen, H.J., Brintjes, T.D., & van Benthem, P.P. Betahistine in Ménière's Disease or Syndrome: A Systematic Review. Audiology and Neurotology. 2021; 27, 1 - 33.
14. Adrion, C., Fischer, C., Wagner, J., Gürkov, R., Mansmann, U., & Strupp, M. Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo

controlled, dose defining trial (BEMED trial). *The BMJ*. 2016;352.

15. Hall, D.A., Wegner, I., Smit, A.L., McFerran, D., & Stegeman, I. Betahistine for tinnitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018.

16. Magnan J, Özgirgin ON, Trabalzini F, Lacour M, Escamez AL, Magnusson M, et al. European Position Statement on Diagnosis, and Treatment of Meniere's Disease. 2018;14(2):317–21.

17. Nauta, J J. Meta-analysis of clinical studies with betahistine in Ménière's disease and vestibular vertigo. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2013; 271, 887-897.

18. Mira E, Ghilardi GG, Maiolino NML, Ottoboni RMS, Leprini PPM, Passali EPD, et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. 2003;73–7.

19. Pirodda, A, Ferri, G G, Raimondi, M C, Borghi, C. Diuretics in Meniere disease: a therapy or a potential cause of harm? *Medical hypotheses*. 2011;77 5, 869-71.

20. Crowson, M G, Patki, A, Tucci, D L. A Systematic Review of Diuretics in the Medical Management of Ménière's Disease. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2016; 154, 824 - 834.

21. Pirodda A, Borghi C, Ferri GG. A different modulation of vascular endothelial growth factor ( VEGF ) activation in response to hypoxia could cause different clinical pictures in inner ear disorders activation in response to hypoxia could cause different clinical pictures in inner ear d. 2010; 3835.

22. Hearing O, Surgery N, Health O. Corticosteroid Therapy for Hearing and Balance

Disorders. 2012;1943:1928–43.

23. Kumagami H, Terakado M, Takahashi H. Distribution of Glucocorticoid Receptors and 11 A -Hydroxysteroid Dehydrogenase Isoforms in the Human Inner Ear. 2012;(13).

24. Lohuis, P J, Börjesson, P K, Klis, S F, Smoorenburg, G F. The rat cochlea in the absence of circulating adrenal hormones: an electrophysiological and morphological study. *Hearing Research*. 2000;143, 189-196.

25. Froehlich, M H , Lambert, P R. The Physiologic Role of Corticosteroids in Ménière's Disease: An Update on Glucocorticoid-mediated Pathophysiology and Corticosteroid Inner Ear Distribution. *Otology & Neurotology*. 2019; 21-5.

26. Beyea, J A, Instrum, R S, Agrawal, S K, Parnes, L S. Intratympanic Dexamethasone in the Treatment of Ménière's Disease: A Comparison of Two Techniques. *Otology & Neurotology*. 2017.

27. Chen, J, Chen, Y, Zeng, B, Hung, C, Zeng, B, Stubbs, B, Carvalho, A.F, Thompson, T, Roerecke, M, Su, K, et al. Efficacy of pharmacologic treatment in tinnitus patients without specific or treatable origin: A network meta-analysis of randomised controlled trials. *EClinicalMedicine*, 39, 2021;000:101080.

28. Lourdes M De, García F, De C, Segura L. Endolymphatic Sac Surgery for Ménière's Disease – Current Opinion and Literature Review. 2017.

29. Zheng G, Liu Y, He J, Li S, Zhang Q. A Comparison of Local Endolymphatic Sac Decompression, Endolymphatic Mastoid Shunt, and Wide Endolymphatic Sac Decompression in the Treatment of Intractable Meniere's Disease: A Short-Term Follow-Up Investigation. 2022;



13:1–8.

30. Mattingly, J K, Zhan, K Y, Hiss, M M, Harris, M S, Dodson, E E, Moberly, A C, Adunka, O F , Riggs, W J. Intraoperative Electrocochleography in Patients With Menière's Disease Undergoing Endolymphatic Sac Decompression and Shunt Surgery. *Otology & Neurotology*. 2019.
31. Review AS. Intratympanic Treatment in Meniere's Disease, Efficacy of Aminoglycosides Versus Corticosteroids in Comparison Studies A Systematic Review. 2019;(8).
32. Schoo, D P, Tan, G X, Ehrenburg, M, Pross, S E, Ward, B K, Carey, J P. Intratympanic (IT) Therapies for Menière's Disease: Some Consensus Among the Confusion. *Current Otorhinolaryngology Reports*. 2017, 5, 132-141.
33. Chai Y, Li H. Intratympanic Gentamicin Treatment for Ménière's Disease. *IntechOpen*. 2019.
34. Liu Y, Yang J, Duan M. Current status on researches of Meniere's disease : a review. *Acta Otolaryngol*. 2020;0(0):1–5.