

Przyczyny wystąpienia choroby Ménière'a w świetle najnowszych danych literaturowych

Ménière's disease – recent literature studies on its origin

Piotr Dąbrowski¹, Krzysztof Szyfter²

¹Katedra Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Instytut Genetyki Człowieka, PAN w Poznaniu

Streszczenie

Mimo ponad 150 lat badań, etiologia choroby Ménière'a jako schorzenia ucha wewnętrznego jest niewystarczająco wyjaśniona. Trudności w zrozumieniu patofizjologii łączą się z heterogennością objawów obejmujących w pierwszym rzędzie nawracające zawroty głowy, szumy uszne, nawracające pogorszenie słuchu i uczucie pełności w uchu. Badania biologiczne skupiają się na mechanizmie powstawania wodniaków, uszkodzeń struktury ucha wewnętrznego i zaburzeń przepływu elektrolitów. Po stronie genetycznej wskazano na szereg genów i ich warianty polimorficzne. Powiązano dysfunkcję konkretnych genów z wystąpieniem poszczególnych objawów choroby. Odkrycia wskazują na heterogenność choroby i multigenowe podłoże genetyczne.

Słowa kluczowe: choroba Ménière'a, patofizjologia molekularna, podłoże genetyczne.

Abstract

Etiology of Ménière's disease recognized over 150 years ago and known as pathology of inner ear has still not been sufficiently explained. The key symptoms include recurrent vertigo, tinnitus and fluctuating hearing loss and ear fullness. Biological studies on its pathophysiology were focused on formation of hydrops followed by damage of inner ear structure and incorrectness in electrolyte transportation. Genetic studies identified a number of genes and their polymorphic variants associated with particular symptoms of Ménière's disease. The findings indicate for disease heterogeneity connected with multigenic background.

Key words: Ménière's disease, molecular pathophysiology, genetic background.

(Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi 2021; 2: 17–21)

Wprowadzenie

Chociaż choroba Ménière'a (ang. *Ménière's disease* – MD) została opisana przez odkrywcę już w 1861 roku, to do dzisiaj nie ma jednoznacznego poglądu na temat jej powstawania. Jest to schorzenie ucha wewnętrznego objawiające się zawrotami głowy, postępującym pogorszeniem słuchu typu odbiorczego, szumami usznymi i poczuciem pełności w uchu. Zawrotom głowy towarzyszą zaburzenia równowagi połączone z nudnościami i wymiotami. Pogorszenie słuchu wraz zawrotami ustępuje po każdym ataku, lecz z czasem może wystąpić głęboki niedosłuch, a nawet pełna głuchota. Objawy mogą pojawiać się jednostronnie (znacznie częściej) lub dotyczyć obu uszu. Choroba ma charakter przewlekły

i postępujący, ataki mogą występować coraz częściej i o znacznie większym natężeniu [1].

W strukturach błoniastych ucha wewnętrznego stwierdza się obecność wodniaków endolimfatycznych. Ich obecność może być wykryta za pomocą badania tomografii rezonansu magnetycznego (MRI). Wskutek zaburzenia produkcji i wchłaniania śródchłonki następuje wzrost jej objętości, co zwiększa ciśnienie w strukturach ślimaka. Następstwem jest rozciągnięcie błędniaka błoniastego, co może skutkować przerwaniem struktur ucha wewnętrznego i wymieszaniem endolimfy z perylimfą. Dalszą konsekwencją jest zmiana składu elektrolitowego (zwłaszcza jonów sodowych i potasowych) płynów w uchu wewnętrznym. Wskutek zakłócenia homeostazy



czynności ucha wewnętrznego, takie jak słyszenie, równowaga, orientacja pozycji ciała, nie są właściwie realizowane. Powyższe uwagi można przyjąć jako wytłumaczenie powstania MD, co jednak jest niewystarczające, a stawia pytanie o bardziej pierwotne przyczyny utraty homeostazy [2]. Rozpoznanie jest jednoznaczne, gdy obecność wodniaków wykrywa się u chorych z objawami MD za pomocą obrazowania MRI. Niemniej ich obecność stwierdza się niejednokrotnie również u pacjentów bez objawów MD. Inne trudności diagnostyczne stanowi zobrazowanie wodniaków w uchu zarówno dającym objawy, jak i bezobjawowym oraz u osób niemających w ogóle objawów [1, 2]. Należy przyjrzeć się bliżej środowiskowym i genetycznym uwarunkowaniom wystąpienia choroby.

Badania nad etiologią MD nie pozostawiają wątpliwości na temat złożoności i wieloczynnikowości przyczyn obejmujących czynniki środowiskowe, genetyczne i immunologiczne [1, 3, 4].

Badania w zakresie patofizjologii

W związku z wieloczynnikowymi uwarunkowaniami MD warto zwrócić uwagę na powiązania z innymi chorobami uszu, a także chorobami neurologicznymi, endokrynologicznymi i układu krążenia. W badaniu populacyjnym przebadano 18 846 osób z Niemiec cierpiących na szumy uszne. W porównaniu z identyczną liczbowo grupą kontrolną stwierdzono podwyższone ryzyko wystąpienia szumów usznych w przypadku współwystępowania innych chorób. Najwyższe ryzyko wiązało się z zapaleniem nerwu przedsionkowego, MD, niedrożnością trąbki słuchowej, niedosłuchem starczym i wysiękiem w uchu środkowym. Podwyższone ryzyko wystąpienia szumów usznych ma miejsce przede wszystkim w przypadku wystąpienia innych chorób uszu [5]. Kolejną patologią będącą w zakresie zainteresowań laryngologów, na którą zwrócono uwagę, to obturacyjny bezdech senny ($n = 2\ 082$). Występowanie zawrotów głowy było znacząco częstsze wśród osób, u których stwierdzono bezdech senny w porównaniu z grupą kontrolną ($n = 8\ 328$). Badanie to przeprowadzono w populacji koreańskiej [6].

Podjęto próbę powiązania występowania zawrotów głowy z niezdrowym stylem życia w grupie 163 mieszkańców Hangzhou (Chiny). W porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono niską aktywność fizyczną, długie przebywanie w pozycji siedzącej, odżywianie dające niską wartość kaloryczną. Zaskakująco nadciśnienie, hiperurikemia lub hiperlipidemia nie stanowiły tutaj czynników ryzyka [7].

W 2021 roku opublikowano prace [8, 9] dwóch ośrodków koreańskich, które podjęły próbę określenia roli zanieczyszczenia powietrza w rozwoju MD. Stwierdzono pozytywną korelację ryzyka wystąpienia MD z zanieczyszczeniem powietrza wyrażanym pod-

wyższym stężeniem SO_2 , NO_2 , CO , O_3 i PM_{10} (mieszanka cząsteczek o średnicy nie większej niż $10\ \mu m$; głównie produkty niepełnego spalania substancji organicznych). Odnotowano zwiększenie liczby wizyt szpitalnych pacjentów z zawrotami głowy z rozpoznaniem lub podejrzeniem MD wraz ze wzrostem zanieczyszczenia powietrza [9].

Po stronie fizjologicznej ciągle otwartym pytaniem jest rola wodniaków w powstawaniu i przebiegu MD [10]. Autorzy cytowanej pracy badali obecność wodniaków w przedsionku i ślimaku obu uszu u pacjentów z pewną ($n = 30$) i prawdopodobną ($n = 16$) MD. Choroba pewna oznaczała występowanie wodniaków w ślimaku, a choroba prawdopodobna w przedsionku. Wodniaki stwierdzono za pomocą badania MRI w obu formach choroby oraz w obu uszach nawet, gdy objawy występowały tylko jednostronnie. Symptomy choroby były wyraźniejsze w przypadku pewnej choroby z zajęciem ślimaka. Wnioskowano, że obecność wodniaków stanowi główną patofizjologię powstania MD. Wnioski zostały potwierdzone w wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym na 170 przypadkach rozpoznanej MD ze zróżnicowanymi objawami. Najmniej wodniaków stwierdzono u chorych, u których głównym objawem była nagła utrata słuchu typu czuciowo-nerwowego [11].

Podjęmowano także próby wyjaśnienia związku przyczynowego między obecnością wodniaków a utratą słuchu. Valenzuela i wsp. [12] wyszli z założenia, że zmniejszenie liczby aferentnych synaps pomiędzy nerwem słuchowym a rzęsatymi komórkami słuchowymi w ślimaku może powodować utratę słuchu w zakresie niskich częstotliwości. Dla zbadania tej hipotezy przeprowadzono doświadczenie na świnkach morskich, które jednak tę tezę wykluczyły. Do podobnych wniosków doszedł zespół badający na modelu 3D ślimaka wpływ wodniaka na strukturę i czynność ucha wewnętrznego. Wodniaki nie wpływały znacząco na utratę słuchu, ale prowadziły do *diplacusis*, czyli powodowały różnicę w czasie słyszenia dźwięku przez oba uszy przenoszono drogą zarówno powietrzną, jak i kostną [13].

Patogenne działanie wodniaków próbuje się również powiązać z obserwowanymi stanami zapalnymi. W zespole naukowym, kierowanym przez J. A. Lopez-Escamez (Granada, Hiszpania), określono profil 14 cytokin i 11 chemokin u 129 pacjentów ze ślimakową, 82 pacjentów z przedsionkową MD oraz 65 osób stanowiących grupę kontrolną. Najwyższy poziom cytokin i chemokin stwierdzono w pierwszej grupie, niższy w drugiej grupie, a najniższy w grupie kontrolnej. Wynik ten pozwala na pewniejsze diagnozowanie i podkreśla rolę procesu zapalnego w rozwoju MD [14]. Według Hegemanna [15] bliski związek pomiędzy MD a migreną oraz współobecność wodniaków endolimfatycznych, towarzyszących jej objawów i stanów zapalnych ucha środkowego wyjaśnia etiologię i patofizjologię MD.



Zwrócono uwagę również na związki czynne biologicznie obecne w płynie wypełniającym ucho wewnętrzne. Już wcześniej wykryto szereg produktów białkowych regulujących objętość i homeostazę endolimfy. Ustalono obecność kilku wariantów akwaporyn (AQP), transportera jonów potasu i sodu (NKSS), receptory wazopresyny (V2R), *transient receptor potential channel 4* (TRPV4) [16]. W oznaczeniach przeprowadzonych u 24 pacjentów z MD w stosunku do 23 kontroli stwierdzono, że jedynie AQP2 wykazuje nadekspresję, która jest następstwem mutacji w sekwencji regulatorowej genu *AQP2* [17].

Ustalenia genetyczne

Udział czynnika genetycznego w patogenezie MD został wyprowadzony z ustaleń interpretowanych w kategoriach klasycznej genetyki mendelowskiej. Po pierwsze, 5–15% przypadków z MD ma pozytywną historię tej choroby w rodzinie. Dziedziczenie choroby następuje w sposób autosomalny dominujący z ograniczoną penetracją [4, 18]. Warto jednak odnotować przeprowadzoną w Szwecji szeroką analizę występowania szumów usznych u bliźniąt mono- i dizygotycznych ($n = 1144$). Znaczenie czynnika genetycznego było umiarkowane, co odróżniało się od znaczącego wpływu czynnika genetycznego na defekty słuchu [19]. Po drugie, występowanie MD nie jest jednolite, lecz wykazuje zróżnicowanie geograficzne kryjące najpewniej czynniki etniczne, które z kolei odzwierciedlają polimorfizm genetyczny populacji ludzkiej. Populacyjna częstość występowania waha się w granicach od 17 do 200 przypadków/100 000. Ten najwyższy wskaźnik podano dla USA. W kilku innych wybranych krajach przedstawia się on następująco: Anglia 56/100 000, Szwecja 45/100 000, Finlandia 43/100 000, Japonia 17–34,5/100 000. Częstość występowania jest wyższa u przedstawicieli rasy kaukaskiej, ze wskazaniem na Skandynawów, niż w populacji azjatyckiej [1, 20].

Identyfikacja genów potencjalnie związanych z MD korzystająca ze znajomości skutków klinicznych i nieprawidłowo funkcjonujących szlaków metabolicznych.

Analizowano genetyczną regulację metabolizmu w płynie endolimfatycznym. U 155 chorych z MD określono panel 33 miejsc polimorficznych w genach kodujących białka regulacyjne transportu jonowego. Dwa z nich w obrębie genów *SIK1* (koduje kinazę S1 indukowaną solą) i *SLC8A1* (koduje wymianę jonową $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$) okazały się silnie skorelowane z MD. Autorzy wnioskują, że dysfunkcja transportu jonowego może być czynnikiem predestynującym do rozwoju MD [21].

Genetyczna regulacja transportu jonowego w uchu wewnętrznym była przedmiotem badań zespołu chińskiego wykonanych w małych grupach 8 pacjentów z rodzinnym występowaniem MD i 8 ze sporadycznym MD. Poszukiwano mutacji w genach *KCNE1* i *KCNE3*, które

formują kanały potasowe w ślimaku usznym (*KCNE1*) i płynie endolimfatycznym (*KCNE3*). Sekwencjonowanie wykazało obecność odpowiednio trzech i czterech mutacji w sekwencjach egzomowych. Mutacja 653 C/T w genie *KCNE1* występowała w rodzinnym i sporadycznym MD, ale była nieobecna w kontrolach. Mutacja 492 A/C genu *KCNE3* była natomiast najczęstsza w rodzinnych przypadkach MD. Obciążeniem wyników jest mała liczebność grup, ale autorzy odwołują się do zgodności z danymi z piśmiennictwa [22]. Faktycznie uzyskane wyniki nie odbiegają od znacznie wcześniejszych danych uzyskanych przez zespół japoński [23].

Próbie identyfikacji profilu genowego w organach przedsionkowych ucha wewnętrznego podjął zespół chiński, posługując się techniką bioinformatyczną. Analiza transkryptomu ukazała nadekspresję 17 genów i obniżenie ekspresji 8 genów. Geny o zmienionej ekspresji pozostawały w bliskiej relacji z genami biorącymi udział w neuropatii, chorobach autoimmunizacyjnych (*PMP2* i *CLDN19*), a także adhezji komórkowej. Dalej autorzy stwierdzają, że ślimakowa i przedsionkowa MD są związane z tym samym zestawem genów, chociaż manifestacja fenotypowa nie jest jednakowa [24]. Wniosek o identyczności profilu genetycznego obu form choroby został potwierdzony w badaniach na poziomie microRNA [25].

W poszukiwaniu genów związanych z wystąpieniem szumów usznych zespół, którym kieruje Lopez-Escamez, przeprowadził sekwencjonowanie całego egzomu dobranych kohort z silnymi objawami szumów usznych z Hiszpanii i Szwecji. W kohorcie hiszpańskiej złożonej wyłącznie z pacjentów z MD odkryto znaczne nagromadzenie (24 przypadki) rzadkich wariantów genów synaptycznych. Tylko trzy z nich odkryto w kohorcie szwedzkiej (pacjenci z szumami usznymi), a mianowicie: *ANK2*, *AKAP9* i *TSC2*. Uznano, że te właśnie geny odpowiadają za wystąpienie silnych szumów usznych. Dalszym dowodem na rzecz wniosku jest fakt, że gen *ANK2* koduje białka cytoszkieletu neuronów [26].

Genetyczne podstawy utraty słuchu w MD nie były zbyt intensywnie badane w ostatnim czasie. Wyjątek stanowi publikacja Roman-Naranjo i wsp. [27]. Analizowano sekwencje *MYO7A* i innych genów kodujących komórki rzęsate aparatu słuchowego. Znalezione jedną nową mutację i 8 rzadkich wariantów polimorficznych w dziewięciu niespokrewnionych rodzinach. Udział genu *MYO7A* w powstawaniu niedosłuchu niesyndromicznego jest znany i gen ten figuruje w bazach danych w *locus* DFNA11. Niedosłuch powodowany przez niefunkcjonalny gen *MYO7* jest dziedziczony w sposób autosomalny dominujący, ale rzadkie warianty mogą odpowiadać za dziedzicznie autosomalne recesywne. Oprócz niefunkcjonalnego nowego wariantu genu *MYO7*, wykryto także warianty genów *PCDH15*, *ADGRV1* i *CDH23*, które mogą być odpowiedzialne za niedosłuch w MD. Innego zdania jest Gacek [28], który



sugeruje obecność wirusowego (*Herpes zoster*) DNA w organie Cortiego, co może wywołać niedosłuch.

Immunologiczne podłoże MD znalazło rozwinięcie genetyczne poprzez analizę polimorfizmu genu receptora histaminy H4 (*HRH4*). Wysoka ekspresja *HRH4* w układzie immunologicznym może być związana z wykrytym miejscem polimorficznym w tym genie. Ponadto u pacjentów z MD wykrywa się wysokie poziomy cytokin prozapalnych. Dysfunkcja immunologiczna i przewlekłe stany zapalne mogą doprowadzić do MD [29].

Można sądzić, że rodzinne i sporadyczne występowanie MD uwarunkowane jest częściowo różnym panelem genów. Za pomocą sekwencjonowania całego egzomu z wielopokoleniowej rodziny hiszpańskiej, w której u trzech członków wystąpiła MD, wykryto dwie nowe mutacje genów *FAM136A* i *DTNA*. Mutacja genu *FAM136A* powodowała wystąpienie kodonu stop i powstanie niestabilnego produktu białkowego, natomiast missensowna mutacja genu *DTNA* jako zmieniająca sens tworzyła nowe miejsce splicingowe dające nowy, krótszy produkt białkowy. Obie mutacje jako zakłócające prawidłowy metabolizm w strukturach ucha wewnętrznego wskazują na omawiane geny jako dobre kandydaty do wystąpienia rodzinnego MD. Analiza rodowodu rodziny wskazała na dziedziczenie autosomalne dominujące [30]. Ten sam zespół badawczy przeanalizował DNA od 109 pacjentów z MD, w tym 73 przypadki rodzinne. Wykryto 5136 miejsc polimorficznych (SNP) w kilku genach, co już samo w sobie sugeruje heterogenność genetyczną. Nagromadzenie mutacji wystąpiło jedynie w genie *OTOG*, czyniąc go kluczowym kandydatem do uwarunkowania wystąpienia rodzinnej MD. Poza tym gen *OTOG* jako jedyny spośród wykrytych zmutowanych genów występował więcej niż w jednej badanej rodzinie [31]. Gen *OTOG* zmapowano w *locus* chromosomowym 11p15.1. Jego produkt białkowy jest składnikiem błon komórkowych w uchu wewnętrznym. Mutacje genu *OTOG* wywołują niesyndromiczny niedosłuch dziedziczony w sposób autosomalny recesywny.

Podjęto także próbę identyfikacji genów związanych ze sporadycznym typem MD. Przy zastosowaniu sekwencjonowania nowej generacji (NGS) analizie miejsc polimorficznych poddano próbki DNA pochodzące z 65 przypadków MD. Wyniki wskazały na asocjację trzech genów (*DTNA*, *FAM136*, *DPT*), co całkowicie zgadza się z wynikami podanymi w publikacji [30]. Geny *PTPN22*, *NFKB1*, *CXCL10*, *TLR2*, *MTHFR*, *SLC44A2*, *NOS3* i *NOTCH2* przypisano do sporadycznego wariantu MD [32].

Wspomniana wyżej [26, 27, 31] obecność wariantów genowych odpowiedzialnych za biosyntezę niefunkcjonalnych białek spowodowała dalsze badania podjęte w zespole Lopeza-Escameza. Analizą objęto sekwencje wybranych genów kodujących szlaki metaboliczne w komórkach podstawnych ucha wewnętrznego. Materiał pobrano od 860 hiszpańskich pacjentów z MD.

Stwierdzono znaczące gromadzenie się wariantów genowych zawierających mutacje zmiany sensu. Dotyczyło to zwłaszcza genu *NTN4*, funkcjonującego na rzecz sygnalizacji w naprowadzaniu aksonu [33].

Sekwencjonowanie całego egzomu osób z MD pozwoliło na wyprowadzenie dalszych spostrzeżeń. W DNA izolowanym z ucha wewnętrznego fińskiego dziecka z MD wykryto 13 rzadkich wariantów sekwencyjnych genów odpowiedzialnych za formowanie błon komórkowych i cytoszkieletu oraz uczestniczących w śmierci komórek. Dwa z nich odkryto także u dziadka chłopca. Były to *HMX2* (chromosom 10) i *TMEM55B* (chromosom 14). Zdaniem autorów gen *HMX2* jest głównym kandydatem sprawczym MD, ponieważ wpływa zarówno na słuch, jak i na funkcjonowanie przedsionka [18].

Osobną pozycję wśród dociekań na temat genetycznych przyczyn wystąpienia MD stanowi opis przypadku 38-letniego mężczyzny, u którego wystąpiła klasyczna triada MD z dodatkowym oczopląsem. Tomografia MRI wykazała uszkodzenia kości skroniowej. Schorzenie określono jako zbliżone do MD. Analiza kariotypu wykazała mikrodelecję długiego ramienia chromosomu 22 zapisaną jako 22q11.2. Delecja ta jest znana i przypisuje się jej działania sprawcze w kierunku wrodzonych wad serca, niedoczynności tarczycy, opóźnienia rozwoju i niewydolności podniebienne-gardłowej. Ostatni symptom można bezpośrednio łączyć poprzez zaburzenia pływu endolimfy z wystąpieniem ostrych szumów usznych i niedosłuchu [34]. Obecność wielu wariantów patogennych pozwoliła autorom na sformułowanie hipotezy o multiallelicznym powstawaniu i dziedziczeniu MD [18, 34].

Zbiorną analizę na temat ustaleń genetycznych dotyczących MD można odnaleźć w dwóch publikacjach zespołu Lopeza-Escameza [20, 35]. Znajduje się w nich zestawienie wszystkich genów, dla których znaleziono dowody doświadczalne lub bioinformatyczne ich udziału sprawczego w wystąpieniu MD. W rodzinnej MD odkrycia dotyczyły pojedynczych rodzin, co wskazywało na uwarunkowanie monogeniczne. Równolegle wykryto także dziedziczenie multialleliczne. Podobnie w sporadycznej MD opisano dziedziczenie poli- i multialleliczne. Wielu z odkrytych genów można było przypisać powiązanie z pojawieniem się określonych dysfunkcji.

Pozostaje pytanie o wkład badań podstawowych – także z zakresu genetyki molekularnej – wychodzących w stronę praktyki klinicznej. Publikacja Mei i wsp. [36] kładzie nacisk na wykorzystanie ustaleń genetycznych wraz z ich połączeniem z generowaniem poszczególnych symptomów MD z prawidłową diagnostyką uwzględniającą rozbudowaną klasyfikacją [1] typów zaburzeń przedsionkowych, co w konsekwencji powinno służyć podejmowaniu prawidłowej terapii [36]. Podobne opinie zgłaszają Shew i wsp. [37]. Jednak ich zdanie nie idzie w kierunku identyfikacji genów kodujących białka, lecz proponują wykorzystanie profilowania microRNA. Te małe cząsteczki RNA (długość ok. 22 nu-



kleotydów) regulują działanie klasycznych genów DNA w kierunku zarówno zwiększenia, jak i hamowania ekspresji. Proponowane podejście pozwala odróżnić MD od izolowanej czuciowo-przewodzeniowej utraty słuchu [37]. W kategoriach medycyny personalizowanej można przyjąć odkrycie miejsca polimorficzne genu kaspazy 9 (*CASP9*, locus 1p36.21). Jeden z wariantów potwierdza wrażliwość na gentamycynę podawaną dobiebenkowo. Oznacza to wykluczenie stosowania gentamycyny w stosunku do nosicieli tego wariantu [38].

Stan wiedzy na temat patomechanizmu MD niewątpliwie stanowi postęp w odniesieniu do lat minionych, ale nie osiągnął jeszcze pełni.

Piśmiennictwo

- Dąbrowski P. Choroba Ménière'a. In: Otolologia kliniczna. Szyfter W. (red.). Termedia, Poznań 2000; 223-34.
- Scarpa A. Pharmacological, surgical and diagnostic innovations in Meniere's disease: a review. *Translat Med @UniSa* 2020; 23: art. 10.
- Liu Y, Yang J, Duan M. Current status on researches of Meniere's disease: a review. *Acta Otolaryngol* 2020; 140: 808-12.
- Lopez-Escamez JA, Amanat S. Heritability and genetics contribution to tinnitus. *Otolaryngol Clin N Am* 2020; 53: 501-13.
- Kostev K, Alymova S, Kössl M, Jacob L. Risk factors for tinnitus in 37 692 patients followed in general practice in Germany. *Acta Neurotol* 2019; 40: 436-40.
- Byun H, Chung JH, Jeong JH, et al. Incidence of peripheral vestibular disorders in individuals with obstructive sleep apnea. *J Vestib Res* 2021. doi: 10.3233/VES-210012.
- Fu CY, Zhang ZZ, Chen J, et al. Unhealthy lifestyle is an important risk factor of idiopathic BPPV. *Front Neurol* 2020; 11: 950.
- Choi HG, Lee CH, Yoo DM, et al. Effects of short- and long-term exposure to air pollution and meteorological factors on Meniere's disease. *Sci Rep* 2021; 11: 16063.
- Lee DH, Han J, Jang MJ, et al. Association between Meniere's disease and air pollution in South Korea. *Sci Rep* 2021; 11: 13128.
- Morita Y, Takahashi K, Ohshima S, et al. Is vestibular Meniere's disease associated with endolymphatic hydrops? *Front Surg* 2020; 7: 601692.
- Dominguez P, Manrique-Huarte R, Suarez-Vega V, et al. Endolymphatic hydrops in fluctuating hearing loss and recurrent vertigo. *Front Surg* 2021; 8: 673847.
- Valenzuela CV, Lee C, Mispagel A, et al. Is cochlear synapse loss an origin of low-frequency hearing loss associated with endolymphatic hydrops. *Hearing Res* 2020; 398: 108099.
- Oh Y, Lim J, Cho YS, Kim N. Relationship between endolymphatic hydrops and symptoms of Meniere's disease in acoustic hearing. *J Otolaryngol Relat Spec* 2021; 83: 172-80.
- Flook M, Frejo L, Gallego-Martinez A, et al. Differential proinflammatory signature in vestibular migraine and Meniere disease. *Front Immunol* 2019; 10: 1229.
- Hegemann SCA. Meniere's disease caused by CGRP – a new hypothesis explaining etiology and pathophysiology. Redirecting Meniere's syndrome to Meniere's disease. *J Vestibular Res* 2021; 31: 311-4.
- Kakigi A, Nishimura M, Takeda M, et al. Expression of aquaporin 1,3, and 4 NKCC1 and NKCC2 in the human endolymphatic sac. *Auri Nasus Larynx* 2009; 36: 135-9.
- Asmar MH, Gaboury L, Saliba I. Meniere's disease pathophysiology: endolymphatic sac immunohistochemical study of aquaporin-2, V2R vasopressin receptor, NKCC2 and TRPV4. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 158: 721-8.
- Skarp S, Kanervo L, Kotimäki J, et al. Whole-exome sequencing suggests multiallelic inheritance for childhood-onset Meniere's disease. *Ann Human Genet* 2019; 83: 389-96.
- Bogo R, Farah A, Karlsson KK, et al. Prevalence, incidence proportion, and heritability for tinnitus: a longitudinal twin study. *Ear Hear* 2017; 38: 292-300.
- Gallego-Martinez A, Lopez-Escamez JA. Genetic architecture of Meniere's disease. *Hearing Res* 2019; 399: 107872.
- Teggi R, Zagata L, Carpini SD, et al. Genetics of ion homeostasis in Meniere's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274: 757-63.
- Dai Q, Wang D, Zheng H. The polymorphic analysis of the human potassium channel KCNE gene family in Meniere's disease – a preliminary study. *J Intern Adv Otolaryngol* 2019; 15: 130-4.
- Doi K, Sato T, Karamasu T, et al. Meniere's disease is associated with single nucleotide polymorphisms in the human potassium channel genes, KCNE1 and KCNE3. *J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005; 67: 289-93.
- Chen BJ, Luo WW, Zhao WD, et al. The transcriptome characteristics of vestibular organs from delayed endolymphatic hydrops patients (Meniere's disease). *Clin Otolaryngol* 2021; 46: 823-33.
- Shew M, Wichowa H, Peter M, et al. Distinct microRNA profile in the perilymph and serum of patients with Meniere's disease. *Front Neurol* 2021; 12: 646928.
- Amanat S, Gallego-Martinez A, Sollini J, et al. Burden of rare variants in synaptic genes in patients with severe tinnitus: an exome bases severe phenotype study. *EBioMedicine* 2021; 66: 103309.
- Roman-Naranjo P, Moleon MDC, Aran I, et al. Rare coding variants involving MYO 7a and other genes encoding stereocilia link proteins in familial Meniere disease. *Hearing Res* 2021; 409: 108329.
- Gacek RR. On the nature of hearing loss in Meniere's disease. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2021; 83: 144-50.
- Quin D, Zhang H, Wang J, Hong Z. Histamine H4 receptor gene polymorphisms: a potential contributor to Meniere disease. *BMC Med Genomics* 2019; 12: 71.
- Requena T, Cabrera S, Martin-Sierra C, et al. Identification of two novel mutations in FAM136A and DTNA genes in autosomal-dominant familial Meniere's disease. *Human Mol Genet* 2015; 24: 1119-26.
- Roman-Naranjo P, Gallego-Martinez A, Soto-Varela A, et al. Burden of rare variants in the OTOG gene in familial Meniere's disease. *Ear Hear* 2020; 41: 1598-605.
- Oh EH, Shin JH, Kim HS, et al. Rare variants of putative candidate genes associated with sporadic Meniere's disease in East Asian population. *Front Neurol* 2019; 10: 1424.
- Gallego-Martinez A, Requena T, Roman-Naranjo P, et al. Enrichment of damaging missense variants in genes related with axonal guidance signalling in sporadic Meniere's disease. *J Med Genet* 2020; 7: 82-8.
- Choi HD, Kim JY, Choi SY, et al. Case report: Meniere's disease-like symptoms in 22q11.2 deletion syndrome. *Front Neurol* 2021; 12: 690078.
- Escalera-Balsera A, Roman-Naranjo P, Lopez-Escamez JA. Systematic review of sequencing studies and gene expression profiling in familial Meniere's disease. *Genes* 2020; 11: 1414.
- Mei M, Dong H, Nisenbaum E, et al. Genetics and individualized therapy of vestibular disorders. *Front Neurol* 2021; 12: 633207.
- Shew M, Wichowa H, Bur A, et al. MicroRNA profiling as a methodology to diagnose Meniere's disease: potential application of machine learning. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 164: 399-406.
- Huang CJ, Wan TK, Fang TY, Wang PC. CASP9 genotype confers gentamycin susceptibility intratympanic treatment of intractable vertigo caused by Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 2019; 139: 336-9.

Adres do korespondencji:

prof. Krzysztof Szyfter
Instytut Genetyki Człowieka
Polska Akademia Nauk
ul. Strzeszyńska 32
60-479 Poznań
e-mail: szyfkris@man.poznan.pl

