

SLUTTRAPPORT PERILYMFEELEKKASJE

Betasporprotein (prostaglandin D synthase) som markør av lekkasje fra det indre øre.

Prosjektnr: 2006/3/0093

Kontaktperson

Gregor Bachmann-Harildstad

ØNH-avdeling

Rikshospitalet

0027 Oslo

Tel.: 23 07 62 59

Epost: Gregor.Bachmann-Harildstad@rikshospitalet.no

Sammendrag

Bakgrunn: Diagnostikken av perilymfatisk fistel kan være vanskelig. Perilymfatisk fistel kan forekomme som komplikasjon etter kirurgi for otosklerose eller etter implantasjon av cochlear implant.

Målsetting: Vi har undersøkt en diagnostisk metode ved å bruke betasporprotein (beta-trace protein) som markør for perilymfatisk fistel.

Metode: 38 pasienter ble inkludert etter informert samtykke i en planlagt studie ved Universitetssykehuset i Nord-Norge og Oslo Universitetssykehus. I målgruppen ble 22 pasienter inkludert som ble operert med stapedotomi og i kontrollgruppen ble 16 pasienter inkludert som ble operert med myringoplastikk. En væskeprøve fra mellomøret og en blodprøve ble analysert for betasporprotein.

Gjennomføring: I perioden januar 2007 til april 2009 ble til sammen 38 pasienter inkludert. Pasientene ble operert av fem forskjellige ørekirurger i Tromsø og i Oslo. Det tok lengre enn planlagt å samle prøver fra pasienter. Dette fordi pasienter som er planlagt til ørekirurgi ofte ble lite prioritert. I tillegg flyttet prosjektleder fra Tromsø til Oslo i sommer-07 og det førte til en forsinkelse i gjennomføring av det planlagte tidsskjema.

Resultater: Medianverdi av betasporprotein i studiegruppen var 0,78 (0,05 – 4,5) mg/l og 0,16 (0,01 – 0,36) mg/l i kontrollgruppen. Kalkulert med Mann-Whitney test for uavhengige grupper var det signifikant forskjell ($p=0,0001$). Verdiene fra serumprøvene tilsvarte verdier i litteraturen. Ved antatt grenseverdi på 0,361, basert på resultatene i kontrollgruppen, beregnes sensitivitet til 64 %, spesifisitet til 100 %, positiv prediktiv verdi til 1, negativ prediktiv verdi til 0,5 og nøyaktighet til 0,78.

Vitenskapelig betydning: Studien viste at det er mulig å påvise perilymfatisk fistel ved hjelp av betasporprotein i 64 %. Et problem var fortykning ved prøvetaking fra mellomøret. Ved bruk av betasporprotein som eneste diagnostisk prosedyre er det ikke mulig og skille mellom perilymfatisk fistel og hjernevæskelekkasje i klinisk sammenheng. Studien har betydning for metodeutvikling.

Videre planer: Ved framtidige studier er det viktig å fokusere på fortykning ved prøvetaking fra mellomøret eller nesesevelget. Ved å minimere fortykningen kan det være mulig å forbedre de diagnostiske verdier.

Bakgrunn

Svimmelhetsplager og plutselig tap av hørselen har stor betydning i et samfunn, hvor mobilitet og kommunikasjon prioriteres høyt. For at hørselen og balansenerven skal kunne fungere er det nødvendig, at det indre øre inneholder perilymfefluid og endolymfefluid. Persisterende og langvarig perilymfefluidlekkasje fører til fullstendig og irreversibelt hørselstap og i begynnelsen gjenntatte svimmelhetsanfall, senere langvarige balanseproblemer. Lekkasje fra det indre øre er en sykdom som per i dag er meget vanskelig å undersøke.

Perilymfefluidlekkasje kan forekomme spontant eller medfødt. Kirurgi på ørebeina eller cochlea implantasjon kan også føre til at det oppstår perilymfefluidlekkasje og sammenheng mellom meningitt og cochlear implantasjon skal undersøkes i mange land (O'Donoghue et al. 2002). Pasienter med perilymfefluidlekkasje har risiko for otogen meningitt, dvs. å utvikle bakteriell meningitt som følge av en vanlig ørebetennelse. Otogen meningitt er potensiell livsfarlig og kan kreve en lang rehabiliteringsprosess. Det finnes fortsatt ingen allment akseptert metode for å påvise perilymfefluidlekkasje. Forekomst av perilymfefluidlekkasje ved ørekirurgi er derfor ukjent.

Både perilymfefluid og cerebrospinalvæske inneholder betasporprotein (beta-trace protein). Analyse av betasporprotein er en følsom metode for å påvise cerebrospinalvæskelekkasje (Bachmann et al. 2003). Eksisterende data tyder på at betasporprotein er høyt konsentrert i perilymfefluid. Det kan derfor tenkes at betasporprotein kan brukes som markør for perilymfefluidlekkasje i fremtiden. Det har vært mulig å påvise perilymfefluidlekkasje ved hjelp av betasporprotein i enkelte tilfeller (Bachmann et al., 2002).

Prosjektgjennomføring/Metode

Det tok lengre tid en antatt å samle prøver fra pasienter. En grunn var at pasienter som var planlagt til ørekirurgi ofte ble strøket fra operasjonsprogrammet til fordel for pasienter med kreft eller mulig kreft og for lite kapasitet på operasjonsstuene. En annen grunn var at prosjektleder flyttet fra Tromsø til Oslo i sommer 2007. Det var ikke planlagt ved oppstart av prosjektet.

Med studien ble hypotesen testet om betasporprotein egner seg som nytt markør for påvisning av perilymfefluid.

Pasientene ble delt prospektiv i to kategorier: Gruppe I (stapedotomi), hvor perilymfefluidlekkasje forekommer, og gruppe II (myringoplastikk), hvor det ikke forekommer perilymfefluidlekkasje. Det ble inkludert 38 pasienter. Disse var sammensatt av 22 stapedotomi pasienter og 16 myringoplastikk pasienter. Pasientene ble informert skriftlig og muntlig om prosjektet og måtte underskrive en samtykkeerklæring før deltakelse. Betasporprotein ble målt i en prøve fra mellomøre og i en serumprøve. Volumen av prøvene fra mellomøret varierte mellom 150 og 1000 microliter.

De diagnostiske prediksjonsverdier som sensitivitet og spesifisitet ble beregnet.

Resultat

Medianverdi i studiegruppen var 0,78 (0,05 – 4,5) mg/l og 0,16 (0,01 – 0,36) mg/l i kontrollgruppen. Kalkulert med Mann-Whitney test for uavhengige grupper var det signifikant forskjell ($p=0,0001$). Verdiene fra serumprøvene tilsvarte verdier i litteraturen. Ved antatt grenseverdi på 0,361, basert på resultatene i kontrollgruppen, beregnes sensitivitet til 64 %, spesifisitet til 100 %, positiv prediktiv verdi til 1, negativ prediktiv verdi til 0,5 og nøyaktighet til 0,78.

Diskusjon

Perilymfatisk fistel kan fortsatt være vanskelig å diagnostisere. Denne studien viste at det er mulig å påvise perilymfte ved hjelp av betasporprotein. Sensitiviteten på 63 % ved spesifisitet på 100 % er for lavt. Før metoden kan innføres i klinikken må sensitiviteten økes. Ved en framtidig studie burde fortyningen minimeres ved prøvetaking fra mellomøret. Det bemerkes at metoden med betasporprotein ikke kan skille mellom hjernevæskelekkasje og lekkasje fra det indre øre.

Presentasjon av resultatene

- a) Resultatene ble presentert på Norsk Otorhinolaryngologisk foreningens årsmøte i Oslo(1).
- b) Studie ble presentert på en internasjonal kongress i utlandet(2).
- c) Det er planlagt at studiemanuskriftet leveres til et internasjonalt tidsskrift med peer-review til publikasjon. Manuskriptet er nesten ferdig og sendes i løpet av desember 2009, senest januar 2010 til *Otology & Neurotology* eller *Laryngoscope*.

Oslo, 27/11-09

Publikasjoner

- (1) En prospektiv diagnostisk pilotstudie for å påvise perilymfte ved stapedotomi. Bachmann-Harildstad G, Stenklev NC, Myrvoll E, Jablonski G, Michel O. Høstmøte av den Norske Forening for Otorhinolaryngologi, Hode- og Halskirurgi, Oslo, Norway, 24. – 25.10.2008
- (2) Beta-trace protein as a diagnostic marker for perilymphatic fluid fistula – a prospective controlled pilot study. Bachmann-Harildstad G, Stenklev NC, Myrvoll E, Jablonski G, Klingenberg O. 7th Annual Conference CIGICON, Hyderabad, India, 6. – 8.11.2009