

# Testosteronhalten olika i olika etniska grupper

De senaste 10–20 årens forskning har visat att det finns en stor variation i förmågan att metabolisera läkemedel både inom och mellan etniska grupper. Forskningen om motsvarande genetiska variation i omsättningen och utsöndringen av endogena steroider har inte fått samma uppmärksamhet men kan ha betydelse för vissa endokrina sjukdomstillstånd och läkemedelsbiverkningar.

Inom idrotten har kontroll av testosterondopning länge utförts med hjälp av analys av testosteron och epitestosteron i urinen, s k T/E-kvot. Sporadiska uppgifter i litteraturen om att asiater kan ha oväntat låga koncentrationer av testosteron i urin har förekommit, men någon systematisk eller mekanistisk undersökning har inte publicerats. Nyligen sänktes den tidigare tillämpade gränsen för godkänd T/E-kvot från 6 till 4.

En forskargrupp vid Karolinska institutet har nu visat att den totala testosteronutsöndringen i urin (summan av okonjugerat och konjugerat, bundet och obundet) fördelar sig enligt ett bimodalt mönster. Forskargruppen studerade 74 koreanska och 122 svenska män och fann att både den asiatiska och den kaukasiska populationen visade bimodal utsöndring. Hos asiaterna tillhörde 74 procent gruppen med omätbara eller mycket låga testosteronkoncentrationer i urinen.

Motsvarande andel hos svenskarna var endast 9 procent. Den bimodala fördelningen i båda grupperna tyder på monogen nedärvning. En jämförelse av testosteronutsöndringen mellan asiater och svenskar visade att den är 16 gånger högre hos svenskar.

Glukuronidering är en viktig metabolisk väg för de flesta steroidhormoner. Samtliga individer genotypades med avseende på ett UGT-glukuronosyltransferas (UGT2B17), vars gen nyligen visats innehålla en polymorfism som leder till deletion av hela genen (del/del). Vid jämförelse av genotypen för UGT2B17 och fenotypen med avseende på testosteronutsöndring fann man att samtliga individer med genotypen del/del hade omätbar eller mycket låg urinkoncentration av testosteron. Denna genotyp är sju gånger vanligare hos koreaner (66,7 procent) än hos svenskar (9,3 procent).

Samma slags skillnad observerades också för utsöndringen av en lång rad andra androgener. Huruvida UGT2B17



**Dopningstest inom idrotten borde kombineras med genanalys. Denna svenska studie visar att asiatiska män kan ha oväntat låg koncentration av testosteron i urinen.**

Foto: Pressens Bild

ensamt svarar för förklaringen till den bimodala utsöndringsfenotypen eller om den är kopplad till någon annan mekanism är för närvarande oklart.

Resultaten har omedelbart intresse inom idrottsvärlden, eftersom samma gränsvärde för T/E-kvoten används på alla idrottare oavsett etniskt ursprung och fenotyp/genotyp. Författarnas hypotes är att med ett enda gränsvärde för alla finns det stor risk att dopade individer med naturligt låg T/E-kvot undgår upptäckt i det konventionella testet. Dopningstestets sensibilitet och specificitet skulle höjas om det kombinerades med en genanalys.

Om urinutsöndringsmönstret har något samband med förekomsten av prostatacancer, som ju är lägst i världen bland asiater, är för närvarande oklart men föremål för studier.

**Anders Rane**

professor, klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Jakobsson J, et al. Large differences in testosterone excretion in Korean and Swedish men is strongly associated with an UDP-glucuronosyl transferase 2B17 polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab.* Epub 2005 Dec 6.

## Operationer av ljumskbräck och värdet av register

**BJS** Danska kirurger konstaterar i artikeln att laparoskopisk bräckteknik, trots ett smidigt postoperativt förlopp, inte blivit allmänt accepterad på grund av höga kostnader, krav på generell anestesi, tekniska svårigheter med åtföljande lång inlärningskurva och sällsynta men potentiellt allvarliga komplikationer.

Men hur är det med risken att behöva en ny operation för återkommande ljumskbräck?

Inom det danska bräckregistret registrerades 1998–2003 3 606 bräckoperationer utförda med laparoskopisk teknik och 39 537 operationer utförda med öppen främre nätteknik enligt Lichtenstein. Av laparoskopiska operationer var 33 procent och av öppna operationer 68 procent utförda som dagkirurgi.

Bräckoperationerna följdes registermässigt tills patienten avlidit eller ny operation i samma ljumskbräck blivit nödvändig.

Man fann inga skillnader mellan de två teknikerna beträffande behov av omoperation vid primära bräck, inte heller vid ensidiga eller bilaterala recidivbräck. Däremot var risken för omoperation större efter laparoskopi än efter öppen operation för bilaterala primära bräck.

Enligt författarna kommer få yngre danska kirurger att få tillräcklig erfarenhet (200–300 operationer) av laparoskopisk bräckkirurgi med nuvarande sjukvårdsorganisation i Danmark.

Den danska studien visar värdet av registrering och analys av rutinemässig kirurgisk verksamhet. Svenskt bräckregister har skapat sedan 1992. Den intresserade kan själv via registret öppna webbplatsen (<https://sbr.norrnod.se/html/welcome.stm>) och ta del av samlade resultat från 107 838 operationer. Årsredovisningen för 2004 avslutas med en översiktstabell, där relativ risk för omoperation redovisas för var operationsteknik med hänsyn tagen till andra faktorer som påverkar risken.

**Erik Nilsson**

professor, kirurgiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Wara P, et al. Prospective nationwide analysis of laparoscopic versus Lichtenstein repair of inguinal hernia. *Br J Surg.* 2005;92:1227-81.



## Varnade läkare oproffsiga även under utbildningen

Läkare som varnas eller straffas för misstag utförd i arbetet har i ökad utsträckning varit oprofessionella redan under läkarutbildningen. Det visar en studie från University of California.

Fallkontrollstudien bygger på data från 235 amerikanska läkare som utbildats vid tre olika universitet, University of Michigan Medical School i Ann Arbor, Jefferson Medical College och UCSF School of Medicine. De 235 läkarna har under perioden 1990–2003 vid minst ett tillfälle varnats eller straffats av någon av 40 olika delstatliga disciplinnämnder för misstag i arbetet.

Misstagen omfattar bl a missbruk av alkohol och narkotika (vanligaste orsak i undersökningen till att någon straffas eller varnas av en disciplinnämnd), undermålig journalföring, sexuella trakasserier, allmänt oprofessionellt beteende och att de dömts för något brott. Vilka brott det rör sig om specificeras dock inte. Läkarna har jämförts med en kontroll-

grupp bestående av 469 läkare utbildade vid samma skolor och som inte straffats eller varnats.

Det visade sig att de varnade och straffade doktorerna i ökad utsträckning har utmärkt sig genom att uppvisa ett oprofessionellt beteende redan under läkarutbildningen. Särskilt de som under utbildningen visat grov ansvarslöshet, t ex vad gäller relationer med sjukhuspersonal och patienter och deras anhöriga, dålig förmåga att förbättra sig trots påstötningar och allmän brist på initiativkraft löpte ökad risk att dömas av en disciplinnämnd för misstag i arbetet senare. Varnade och straffade doktorer hade överlag lägre betyg på tentorna under utbildningens två första år och även lägre poäng vid de prov de gjort då de sökte in till utbildningen.

Korrelationen mellan dåliga betyg och disciplinåtgärder i yrkeslivet var emellertid inte lika stark som korrelationen mellan oprofessionellt uppförande un-

der utbildningen och disciplinåtgärder. Författarna konstaterar att det finns en stark koppling mellan oprofessionellt uppförande under utbildningen och bristande professionalism i yrket som läkare. Professionalism är något som man bör fokusera hårdare på redan under läkarutbildningen. De som visar ett riskbeteende bör redan tidigt i utbildningen fångas upp och varnas.

Om inte medicinska universitet och lärosäten tar krafttag mot detta kommer samhället att instifta lagar, varnar författarna vidare. Av de åtta författarna är tre läkare. De är verksamma vid bl a School of Medicine, University of California i San Francisco, Jefferson Medical College i Philadelphia och Federation of State Medical Boards i Dallas.

**Anders Hansen**

AT-läkare, Stockholm

anders.hansen@sciencecap.se

N Engl J Med. 2005;353:2673-83.

## Google förändrar medicinen

Sökmotorn Google har förändrat sättet vi söker information på. Nästa logiska steg är att starta en Google Medicine. En sådan skulle kunna göra enorma insatser för att underlätta sökandet efter medicinsk information och i förlängningen förbättra mänsklig hälsa. Det menar Dean Guistini vid University of British Columbia i en artikel i BMJ. Google, som är baserat i Kalifornien, har sedan tidigare startat Google Scholar, som under det senaste året blivit mycket populär bland läkare och vårdpersonal. Google Scholar möjliggör sökning efter vetenskapliga artiklar i likhet med sökmotorer som PubMed och Cochrane.

Googlegrundarna och de före detta Stanfordeleverna Sergey Brin och Larry Page, som ständigt poängterat att bolagets motto är »do no evil«, sågs vara intresserade av att utveckla Googles datakraft för medicinsk forskning och informationssökning. Guistini betonar emellertid att man bör använda fler sökmotorer än bara Google Scholar när man idag söker medicinsk information.

**Anders Hansen**

AT-läkare, Stockholm

anders.hansen@sciencecap.se

BMJ. 2005;331:1487.

## Tidig behandling av stamning hos barn visar goda resultat

Stamning är en störning av talrytmen där besvären kan variera från lätta upphakningar till svår kommunikationsstörning med avvikande tal och/eller undvikande av tal. Stamning är relativt vanligt hos barn (ca 5 procent av alla förskolebarn) men läker ut spontant i 75 procent av fallen. Ett problem är att metoder och kriterier för närvarande saknas för att selektera de barn där tidig behandling kan förhindra eller minska manifest stamning.

I den refererade studien utvärderades en i Australien utvecklad behandlingsmetod för förskolebarn med stamning, Lidcombeprogrammet. Metoden innebär att man fokuserar på att berömma flytande tal och att korrigerar tal med stamning. En logoped lär ut metoden till föräldrarna, som sköter själva behandlingen med regelbundna uppföljningar hos logopeden.

I studien ingick 54 barn i åldern 3–6 år, som stammat minst 6 månader, varav 29 randomiserades till Lidcombebehandlingen och 25 till en kontrollgrupp utan behandling. Grad av stamning beräknades från bandinspelningar som proportion av stavelser med stamning. Resultaten utvärderades efter 9 månader och vi-

sade signifikant mindre stamning för behandlingsgruppen än för kontrollgruppen. Totalt minskade stamningen med 77 procent i behandlingsgruppen, medan kontrollgruppen minskade med 43. Författarna konkluderar att man funnit evidens för tidig intervention vid barnstamning med behandlingsmetoden.

Lidcombeprogrammet används i Sverige vid talkliniken, Danderyds sjukhus. Resultaten är hittills mycket goda; barnen får i de flesta fall helt flytande tal. Trots detta har metoden ännu inte blivit etablerad i Sverige. Resultaten är i hög grad beroende av föräldrarnas villighet och möjlighet att genomföra programmet. Dessutom finns farhågor att barnen trots ett till synes flytande tal kan ha kvarstående kommunikationshämning och talängslan. En svensk utvärdering genomförs för närvarande vid talkliniken, Danderyds sjukhus AB.

**Stellan Hertegård, Lovisa Femrell**

docent, talkliniken, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge;

logoped, talkliniken, Danderyds sjukhus

Jones M, et al. Randomised control trial of the Lidcombe programme of early stuttering intervention. BMJ. 2005;331:659.

## T-cellslymfom – modell för hur retrovirus påverkar arvsmassan

Humant T-cellslymfotropt virus typ I (HTLV-1) är ett retrovirus som orsakar adult T-cellsleukemi (ATL). De maligna cellerna är CD4-positiva T-lymfocyter. Sjukdomen uppkommer 20–50 år efter infektionen, och endast 5 procent av patienterna utvecklar symptom. Vissa fall av mycosis fungoides, ett T-cellslymfom i huden, är även associerade med HTLV-1.

En nyligen publicerad artikel från Israel redovisar tio patienter med mycosis fungoides. Alla är seropositiva och två av dem dessutom PCR-positiva för HTLV-1.

På flera håll i världen studeras för närvarande effekten av HTLV-1 på genomet. Vi vet idag att Tax-onkoproteinet i HTLV-1 påverkar cellen på tre olika sätt.

1. Det interagerar med ett flertal cellulära proteiner, vilket orsakar cellcykeldefekter och defekt DNA-reparation. Så småningom uppkommer mutationer, som kan orsaka sjukdom.

2. Det genererar ökad mängd telomeras. Detta enzym återuppbygger kromosomernas ändar (telomererna), vilket gör cellen mera långlivad. Defekta lymfocyter ansamlas och byts inte ut. Telomeras är förhöjt i de flesta cancerceller.

3. Det muterar tumorsuppressorgenet (p53), som därigenom inaktiveras. Tumorsuppressorproteinet p53 kontrollerar cellproliferationen men skyddar

även cellen mot onkogen transformation och reglerar apoptos. Lymfocyten reparerar efter p53-mutationen genetiskt material ofullständigt och malignifierar.

Endast en liten del av HTLV-1 infekterade lymfocyter vid ATL uppvisar p53-mutation, och dessa är behandlingsresistenta. ATL svarar bra på kombinationsbehandling med zidovudin (Retrovir) och interferon-alfa, men recidiv efter behandlingen är vanligt. Man antar idag att recidiv utgår från denna lilla p53-muterade lymfocytklon.

Tidig PUVA-behandling (psoralen och UVA-ljus) av patienter med mycosis fungoides leder ofta till komplett remission i upp till ett decennium. Teoretiskt kan man anta att patienter med HTLV-1 associerad mycosis fungoides även har en liten, p53-muterad lymfocytpopulation, som efter många år av remission genererar en lymfocytklon med förmåga att åter utveckla sjukdom i analogi med ATL-patienterna.

**Gösta Roupe**

professor, hudkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Shohat M, et al. Human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) in Israeli patients and their family relatives and its transmission to rats. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. Epub 2005 Oct 12.

## Spretigt om värdet av rektopexi

Patienter med rektalprolaps har ofta kolondysmotilitet och dysfunktion i bäckenbotten. Det är dock oklart vilka patogenetiska mekanismer som är förknippade med utveckling av rektalprolaps. I ett flertal studier har man tidigare undersökt anorektal funktion före och efter rektalprolapsoperation för att utröna om operationen i sig medför förändringar i anorektal funktion. Fynden har inte varit entydiga, och denna studie har inriktat sig på att registrera motorisk aktivitet och intraluminalt tryck i vänsterkolon (kolonmanometri) före och efter operation för rektalprolaps.

Studien visar att patienter med rektalprolaps har ökat intraluminalt kolontryck och lägre kontraktil aktivitet i kolon än kontrollpatienter. Rektopexi utan sigmoideumresektion kan reducera intraluminalt kolontryck men inte återställa kontraktil aktivitet i kolon.

Studien är av intresse, eftersom den på ett kvalificerat sätt försöker koppla ko-

lonmotiliteten till utfallet av operationen. Endast 12 patienter är undersökta, och författarna konkluderar att det är dålig korrelation mellan den motoriska kolonaktiviteten, transitstudier av kolon och symptomet obstipation.

Resultatet av mätningarna pekar i flera olika riktningar. Enligt min bedömning kan en orsak vara att etiologin till rektalprolaps är mångfasetterad och inte går att söka endast i förändrad kolonmotilitet.

Tillräckligt stöd för att bedöma om förändringarna i kolonmotilitet är relaterade till rektalprolapsen eller om kolonmotiliteten påverkas signifikant av operationen saknas dock i artikeln.

**Anders Dolk**

professor, Gastrocentrum, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Brown AJ, et al. Prospective study of the effect of retopexy on colonic motility in patients with rectal prolapse. *Br J Surg*. 2005;92:1417-22.

## Lönsamt med implanterbar defibrillator

Profylaktisk behandling med implanterbar defibrillator (ICD) förbättrar överlevnaden hos patienter med hög risk för plötslig hjärtdöd till följd av markant nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion. Kostnaden i samband med ICD-implantation kan vara en tröskel för att tillämpa metoden. En amerikansk forskargrupp har nu visat att primärprofylaktisk ICD-behandling uppfyller gängse kriterier för kostnadseffektivitet.

Analysen baseras på åtta randomiserade studier inom området. ICD-behandling medförde merkostnader på 68 300–101 500 dollar jämfört med en kontrollgrupp. Två studier som inkluderade patienter efter bypass-operation (CABG-patch) eller inom 45 dagar efter hjärtinfarkt (DINAMIT) visade ingen överlevnadsvinst med ICD. I de övriga studierna (MADIT I och II, MUSTT, DEFINITE, COMPANION, SCD-HeFT) förbättrade ICD-behandling överlevnaden signifikant. Hos dessa populationer uppskattade forskarnas analysmodell en vinst på ca 1,40–4,14 levnadsår, eller ca 1,01–2,99 kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) efter implantation av ICD. Detta resulterade i en kostnad av 24 500–50 700 dollar per vunnet levnadsår eller 34 000–70 200 dollar per vunnet QALY.

Kostnaden per vunnet QALY stannade under 100 000 dollar även om analysmodellens olika antaganden varierades inom rimliga gränser. Lägre pris och längre livslängd av ICD påverkade kostnadseffektiviteten gynnsamt. Därtill betonar författarna betydelsen av adekvat patienturval för att säkerställa behandlingens effektivitet och därmed kostnadseffektivitet. Resultaten återspeglar förhållandena i USA; där anslås 27 975 dollar för implantation av en enkammars-ICD.

Samma åtgärd kostar ca 110 000–150 000 kr i Sverige, vilket kan tyda på bättre kostnadseffektivitet. Men även utifrån artikelns kostnadskalkyl förefaller profylaktisk ICD-behandling väsentligen falla inom ramen för vad Socialstyrelsen anser som en kostnadseffektiv behandling (<500 000 kr/QALY, aktuell valutakurs 1:7,87).

**Frieder Braunschweig**

docent, kardiologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Sanders GD, et al. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med*. 2005;353:1471-80.

# SSRI-preparat kan lindra kronisk yrsel och ångest

Trots nya neurovestibulära testmetoder och avancerad bildframställning vilar diagnostiken av patienter som söker för yrsel ofta på anamnes och klinisk undersökning. Genom en adekvat anamnes kan klinikern oftast differentiera mellan symtom som skiljer perifert från centralt orsakad yrsel. Olika balanstest kan sedan användas för att bekräfta eller förkasta den specifika diagnosen.

**Bland olika yrseldiagnoser** kan ett syndrom med kombinationen kronisk subjektiv yrsel och ångest urskiljas. Patienter med detta syndrom beskriver en vag, ospecifik yrsel inuti huvudet och en subjektiv känsla av ostadighet. Som motsats till riktig yrsel eller ataxi kan dessa patienter beskriva en rotationskänsla inuti huvudet samt en känsla av att de svajar när de står still. Symtomen är genomträngande och förvärras typiskt i omgivningar med kraftiga visuella stimuli, som i snabbköp eller i trafiken. Dessa symtom beskrivs ibland som psykogen yrsel trots att nyare forskning visat att psykisk sjukdom lika gärna kan vara en konsekvens av yrsel som dess genes.

**I en serie arbeten** har författarna studerat sambandet mellan yrsel och psykiska sjukdomar. I en kohort omfattande 132 patienter med kronisk yrsel och ångest kunde man urskilja tre huvudtyper av yrsel [1]. Patienter i den otogena gruppen uppvisade tecken på övergående eller bestående neurootologisk sjukdom (t ex akut vestibulärt bortfall, Ménières sjukdom), men de utvecklade bestående yrsel och ångest först efter det att den vestibulära skadan debuterat. Patienter i den psykogena gruppen hade primärt ångest (t ex panikångest) och sökte för uttalad yrsel trots normal vestibulär funktion. Patienterna i den interaktiva gruppen hade föregående ångest (t ex självbegränsande perioder av uttalad oro) men ingen yrsel. De utvecklade kronisk yrsel och exacerberande ångest först efter det att den vestibulära sjukdomen debuterat. Patienterna i den otogena gruppen tenderade att utveckla mindre ångestsymtom, medan de i de psykogena och interaktiva grupperna utvecklade mer uttalad ångest.

Psykiska faktorer spelade en viktig roll i ångestutvecklingen hos alla tre grupperna, oavsett utlösande faktor. I fortsatta studier visade författarna att selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

kunde användas för att lindra såväl ångest som yrselsymtom bland dessa patienter [2, 3]. Emellertid svarade inte alla patienter lika bra på behandlingen. Några blev helt besvärsfria, medan andra endast fick viss symtomlindring och 25 procent tålde inte de doser som krävdes för behandling.

Dessa resultat talar för att SSRI kan ha en betydelsefull plats i behandlingen av patienter med kombinationen yrsel och ångest, men fler studier krävs för att bedöma vilken grupp (otogen, psykogen, interaktiv) som uppvisar bäst behandlingseffekt och vilken grupp som uppvisar störst tolerans för SSRI.

För att studera denna fråga gjordes en prospektiv undersökning av 88 konsekutiva patienter med kombinationen yrsel och ångest [4]. Beroende på deras huvudsymtom och testresultat delades de in i tre grupper – otogen, psykogen och interaktiv.

**Efter omfattande** neurootologisk och psykiatrisk utvärdering behandlades patienterna med SSRI under åtta veckor. Förändringar i upplevd yrsel och ångest värderades därefter med Clinical Global Impressions Improvement Scale. Av de 88 patienter som inkluderades i studien var 58 kvinnor och 30 män. 28 patienter hade otogent utlöst yrsel, 31 uppvisade ett psykogen mönster och 29 ett interaktivt mönster. Patienterna i de otogena och psykogena grupperna uppvisade bättre svar på SSRI-behandling avseende både yrsel och ångest än den interaktiva gruppen (P<0,01). Alla tre grupperna uppvisade likartad tolerans för givet läkemedel.

**Resultaten av** dessa studier visar att SSRI kan vara ett sätt att minska såväl yrsel som ångestsymtom vid kronisk yrsel/ångestsjukdom. I Sverige behandlas yrsel ofta med antiemetika i den akuta fasen, följt av uppvätskning, mobilisering,

**»Serotonin finns i nucleus vestibularis och påverkar svaret av rörelsekänslighet i neurala banor från kärnan via olivus inferior till nodulus och flocculus i cerebellum. Detta kan vara de ställen där SSRI direkt påverkar yrseln.«**

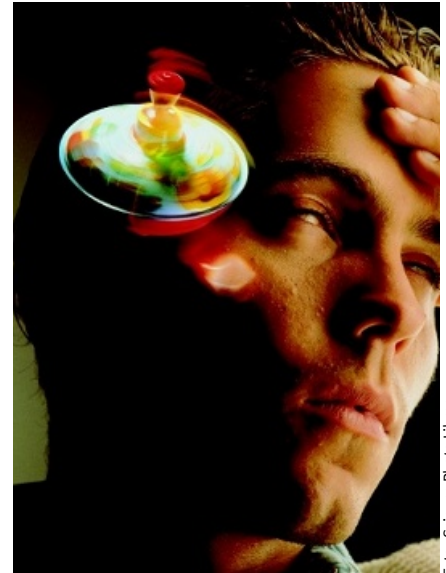


Foto: Science Photo Library

.....  
Patienter med syndromet kronisk yrsel och ångest beskriver en rotationskänsla inuti huvudet och en känsla av att de svajar när de står still. Symtomen kallas ofta psykogen yrsel trots att nyare forskning visat att psykisk sjukdom lika gärna kan vara en konsekvens av yrsel.

sjukgymnastik och i vissa fall vestibulär reposition. Därefter inriktas behandlingen på den bakomliggande sjukdomen. De här refererade studierna tillför ny, intressant information, eftersom SSRI som regel inte används generellt vid yrselbehandling. Serotonin finns i nucleus vestibularis och påverkar svaret av rörelsekänslighet i neurala banor från kärnan via olivus inferior till nodulus och flocculus i cerebellum. Detta kan vara de ställen där SSRI direkt påverkar yrsel.

Det finns emellertid vissa svagheter i studierna. De har utförts utan randomisering och blindning. Dessutom har man inte jämfört resultaten med placebo eller blindat medicineringen. Det vore därför önskvärt att studierna återupprepades på ett fullgott evidensbaserat sätt.

**Gösta Granström**

professor,  
avdelningen för öron-, näs- och hals-  
sjukdomar, Sahlgrenska akademien,  
Göteborgs universitet

1. Staab JP, et al. Which comes first? Psychogenic dizziness versus otogenic anxiety. *Laryngoscope*. 2003; 113:1714-8.  
2. Staab JP, et al. A prospective trial of sertraline for chronic subjective dizziness. *Laryngoscope*. 2004; 114:783-7.  
3. Staab JP, et al. Serotonine reuptake inhibitors for dizziness with psychiatric symptoms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:554-60.  
4. Staab JP, et al. Chronic dizziness and anxiety. Effects of course of illness on treatment outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131: 675-9.