

Trattamento medico dell'otosclerosi

Qualsiasi trattamento che possa arrestare la progressione della sordità nell'otosclerosi cocleare o combinata deve essere preso in seria considerazione. Anche coloro che negano l'esistenza stessa dell'otosclerosi cocleare ammettono che la sordità mista può verificarsi nell'otosclerosi e può avere conseguenze devastanti. Questo non può essere risolto con la sola chirurgia. Pertanto, è necessario prendere in considerazione terapie alternative per queste situazioni, soprattutto per arrestare il progresso della sordità neurosensoriale associata all'otosclerosi.

Shambaugh e Scott (1964) hanno suggerito per primi che il fluoruro di sodio a dosaggi moderati potrebbe promuovere la ricalcificazione e ridurre il riassorbimento osseo in un focus otosclerotico attivo. In un altro studio, Petrovic e Shambaugh (1966) hanno riportato gli effetti di questo trattamento sugli animali da laboratorio. Hanno scoperto che il fluoruro di sodio accelera la calcificazione dell'osso e la guarigione delle fratture inducendo la rapida formazione di un callo e rallentando la decalcificazione che precede la guarigione delle fratture.

Negli esseri umani, il fluoro è molto efficace sul focus otosclerotico attivo, sebbene non sia così efficace su un focus inattivo. È stato riscontrato in vitro che le lesioni otosclerotiche assorbono il calcio radioattivo molto più facilmente se si aggiunge fluoro al terreno di coltura.

Il fluoruro di sodio è una sostanza in tracce che si trova naturalmente in concentrazioni variabili (tra 0,1 e 16 parti per milione) nelle acque sotterranee. Alcune autorità locali aggiungono fluoro all'acqua potabile per aumentare la concentrazione a 1 parte per milione, e questo si è dimostrato molto efficace nel prevenire la carie nei denti.

Bernstein et al (1966) hanno esaminato le comunità rurali del Nord Dakota e hanno scoperto che c'era un contenuto di fluoro anormalmente basso nell'acqua potabile, che era accompagnato da un'alta incidenza di osteoporosi. Daniel (1969) ha confrontato l'incidenza della fissazione stapediale in un'area a bassa concentrazione di fluoro con quella in un'area ad alta concentrazione di fluoro nell'acqua potabile. Ha scoperto che la fissazione stapediale era quattro volte più alta nella bassa concentrazione di fluoro rispetto all'alta concentrazione di fluoro. Petrovic e Shambaugh (1966) hanno dimostrato in studi su animali che con una dose ottimale di fluoro il riassorbimento osseo diminuisce e la calcificazione aumenta. Hanno anche indicato che i loro dosaggi erano molto minimi, ben al di sotto del dosaggio letale minimo, indicando così che il fluoruro di sodio è un farmaco molto sicuro nei dosaggi terapeutici.

COME AGISCE IL FLUORO DI SODIO?

I fluoruri agiscono riducendo il riassorbimento osseo e aumentando la formazione ossea osteoblastica.

Causse et al (1973) hanno ipotizzato che nell'otosclerosi i fluoruri abbiano un'azione antienzimatica sugli enzimi proteolitici che sono citotossici per la coclea.

Il fluoruro di sodio è efficace solo quando il focus otosclerotico è attivo. Il fluoruro di sodio riduce il riassorbimento osseo osteoclastico e allo stesso tempo favorisce la formazione ossea osteoblastica. Nell'osso nuovo lo ione fluoruro sostituisce il radicale idrossi in idrossiapatite; la fluorapatite risultante è più dura, di migliore qualità e più resistente al riassorbimento osseo rispetto all'idrossiapatite.

Il fluoruro di sodio in dosaggi ottimali accelera la guarigione delle fratture

accelerando la calcificazione della formazione del callo. Il fluoro previene il cortisone-

osteoporosi indotta. Favorisce inoltre la maturazione dell'otosclerosi attiva

riducendo la vascolarizzazione e l'attività di riassorbimento osseo e aumentando la nuova

formazione ossea per produrre eventualmente otosclerosi inattiva. Petrovic e Shambaugh (1966) ha scoperto che la fenilfosfatasi acida, l'enzima delle ossa riassorbimento, è marcatamente elevato nelle colture di organi di otosclerosi attiva. Dopo terapia a breve termine con fluoruro di sodio di 6 mesi, l'enzima inizia a diminuire. Dopo una terapia con fluoro a lungo termine, è stato riscontrato che l'enzima declina a bassi livelli. Petrovic e Shambaugh (1966) hanno misurato l'assorbimento di sostanze radioattive calcio nelle colture di organi e scoprì che era aumentato dagli spongiotici (focus otosclerotico attivo) osso. Dopo una terapia con fluoro a breve termine, essi notato un significativo aumento aggiuntivo dell'assorbimento di calcio come deposizione ossea è stimolato. Dopo la terapia con fluoro per più di 1 anno, l'assorbimento di calcio è risultato diminuire notevolmente rispetto a quello riscontrato nell'otosclerosi inattiva. deve da notare che in tutto il lavoro di Petrovic e Shambaugh, la dose di fluoruro era critica; il dosaggio ottimale utilizzato negli adulti era di 60 mg al giorno.

RAZIONALE PER L'USO DEL FLUORO DI SODIO NELL'OTOSCLEROSI

Il razionale per l'uso del fluoruro di sodio per il trattamento di cocleare o l'otosclerosi combinata si basa sulle seguenti evidenze in letteratura.

Daniel (1969) ha dimostrato che vi è un aumento dell'otosclerosi stapediale nelle aree in cui i livelli di fluoro erano bassi. Petrovic e Shambaugh (1966) dimostrato in ratti giovani che il fluoruro di sodio in dosi ottimali ha promosso nuova formazione ossea e ridotto riassorbimento osseo. Anche la motivazione segue le segnalazioni che si verificano cambiamenti nelle condizioni cliniche e radiologiche di pazienti affetti da otosclerosi cocleare o combinata quando il sodio viene somministrato il fluoro.

Causse e colleghi (1993) hanno scoperto che il fluoruro di sodio influenza la base alterazioni ossee nel labirinto in modo da arrestare o prevenire l'insorgenza di perdita dell'udito. Il fluoruro di sodio è un inibitore enzimatico, riduce gli osteoclasti riassorbimento osseo e, se il dosaggio è superiore a 60 mg al giorno, può ricostruire osso pseudohaversiano.

DATI CLINICI SULL'EFFICACIA DEL FLUORO DI SODIO

Bretlau et al (1985) hanno condotto uno studio in doppio cieco per determinare l'efficacia

di fluoro sull'otosclerosi. Utilizzando un rapporto calcio/fosfato come an indicazione della maturità ossea, hanno giudicato l'efficacia del fluoro nella stabilizzazione dell'otosclerosi mediante la ritenzione dei livelli di calcio rispetto al fosforo.

Lo studio clinico in doppio cieco controllato con placebo su 95 pazienti ha mostrato a peggioramento statisticamente significativo della perdita dell'udito nel placebo gruppo rispetto al gruppo trattato attivo (40 mg di fluoruro di sodio al giorno). Bretlau et al hanno scoperto che il fluoro può modificare le lesioni attive otospongiotiche in più lesioni otosclerotiche dense inattive.

Causse e colleghi (1981, 1982) hanno presentato i loro risultati da 648 perilinfia campioni prelevati durante stapedectomie eseguite da febbraio

Dal 1976 al settembre 1980. Hanno studiato i microdosaggi di tre selezionati enzimi: tripsina, alfa1-antitripsina e alfa2-macroglobulina; in ciascuno di i campioni, la relazione degli enzimi con il deterioramento cocleare espresso in decibel di conduzione ossea diminuita nei test di audiometria a tono puro.

Gli autori hanno scoperto che il fluoro non solo inibisce l'inibizione diretta della tripsina ma si traduce anche in una riduzione complessiva dei valori enzimatici nella perilinfia dei pazienti otosclerotici.

INDICAZIONI PER L'USO DEL FLUORO DI SODIO

Il fluoruro di sodio può essere somministrato nelle seguenti circostanze:

1. Pazienti con otosclerosi confermata chirurgicamente che dimostrano progressiva sordità neurosensoriale sproporzionata all'età
2. Pazienti che si presentano con sordità neurosensoriale (otosclerosi cocleare).

Questi pazienti dovrebbero avere una storia familiare di otosclerosi. La loro età l'esordio dovrebbe essere precoce, con un quadro audiometrico suggestivo di otosclerosi.

Dovrebbero anche avere una buona discriminazione del parlato. Forquer et al (1986) hanno esaminato l'efficacia del fluoro nel trattamento della cocleare otosclerosi in 94 pazienti con otosclerosi cocleare e 98 pazienti con otosclerosi stapediale e ipoacusia neurosensoriale. Fluoro interrotto o rallentato la progressione dell'ipoacusia neurosensoriale nel 63% dei pazienti con otosclerosi cocleare e il 46% dei pazienti con otosclerosi stapediale.

Nel loro studio, l'unico fattore che prevedeva quali pazienti sarebbero stati rispondere in modo più favorevole al trattamento era il tasso di progressione prima

trattamento. La terapia con fluoro ha avuto successo per il 79% dei pazienti che hanno perso il loro udito a una velocità di 5 dB o più all'anno in uno o più dei discorsi frequenze. I ricercatori hanno quindi concluso che i pazienti con più rapida i tassi di progressione hanno risposto in modo più favorevole alla terapia con fluoro. In altre parole, la lesione otosclerotica più attiva ha risposto di più al fluoro.

3. Pazienti con alterazioni radiologiche compatibili con quelle dell'otosclerosi

4. Pazienti con segno di Schwartze positivo

5. Pazienti che hanno l'otosclerosi e a cui viene anche diagnosticata la presenza di idrope secondaria

6. Otosclerosi stapediale, senza ipoacusia neurosensoriale, in caso di intervento chirurgico è stata rifiutata dal paziente e il paziente cerca forme alternative di trattamento.

Colletti e Fiorino (1991) hanno presentato l'efficacia del trattamento al fluoro nel modificare il corso naturale dell'otosclerosi subclinica. Loro hanno usato il riflesso stapediale come parametro con cui misurare la risposta ed efficacia del trattamento. La diagnosi di otosclerosi subclinica è stata effettuata sulla base della presenza dell'effetto on-off dello stapediale riflesso. Lo studio è stato condotto su 128 parenti di pazienti affetti da otosclerosi confermata chirurgicamente. Un gruppo di pazienti è stato trattato con fluoruro di sodio in dosi comprese tra 6 e 16 mg a seconda dell'età per un periodo di 2 anni. Il secondo gruppo serviva da controllo. Cambia in la morfologia del riflesso stapediaceo è stata valutata a 1, 2 e 5 anni dal inizio del trattamento. L'indagine ha dimostrato che il fluoro ha un'azione stabilizzante effetto sull'otosclerosi precoce. Hanno riferito che il fluoro arresta il processo patologico in più del 60% delle orecchie al follow-up di 2 anni e in più del 50% a 5 anni. Sulla base di questo rapporto, gli autori hanno suggerito un programma di prevenzione secondaria dell'otosclerosi.

CONTROINDICAZIONI ALLA TERAPIA CON FLUORO DI SODIO

Il fluoruro di sodio è controindicato nelle seguenti situazioni:

1. I pazienti che hanno nefrite cronica con ritenzione di azoto non dovrebbero ricevere fluoruri. In tali circostanze, potrebbero non essere in grado di espellere fluoro, che porta ad un accumulo tossico.

2. Pazienti che soffrono di artrite reumatoide cronica. Durante l'iniziale terapia, pazienti affetti da artrite reumatoide cronica esperienza un aumento dei dolori articolari. Tuttavia, questi regrediscono dopo alcune settimane di trattamento.

3. Le pazienti in gravidanza o in allattamento non dovrebbero ricevere sodio fluoruro. Gli effetti del fluoruro di sodio sul feto e sul neonato sono sconosciuti.

4. I bambini in cui non è stata ancora raggiunta la crescita scheletrica non dovrebbero ricevere fluoruro di sodio.

5. Devono essere esclusi i pazienti con fluorosi scheletrica. Questa è una condizione rara in cui si verifica fluorosi scheletrica a causa di alti livelli (tossici) di fluoro in bevendo acqua.

6. Quei pazienti che hanno un'allergia al fluoro saranno ovviamente escluso dal ricevere questo farmaco.

DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE DEL FLUORO DI SODIO

Quando si ritiene che sia presente una lesione otosclerotica attiva, una dose giornaliera di Vengono somministrati 50 mg di fluoruro di sodio. Se la lesione è presente con Schwartze's segno, ed è presente una componente neurosensoriale, allora la dose può essere aumentata a 75 mg al giorno. Quando l'udito si stabilizza, il segno di Schwartze svanisce, e c'è evidenza radiologica di ricalcificazione, quindi un mantenimento la dose di 25 mg può essere somministrata per il resto della vita del paziente.

Fluorical, usato come integratore alimentare negli Stati Uniti, contiene 8.3 mg di fluoruro di sodio e 364 mg di carbonato di calcio per capsula. Due

capsule di Fluorical prese tre volte al giorno forniranno circa 50 mg di fluoruro di sodio, con 2184 mg di carbonato di calcio, sufficienti per

fornire il calcio necessario per la nuova formazione ossea che il fluoruro di sodio ha indotto. Dovrebbero essere somministrate anche quattrocento unità di vitamina D di volta in volta per assicurare l'assorbimento intestinale del calcio.

Gli effetti collaterali possono verificarsi con il fluoro; la loro frequenza è paragonabile a frequenza degli effetti collaterali dell'aspirina. Il fluoruro di sodio è stato utilizzato da allora 1960 per il trattamento dell'osteoporosi ed è stato somministrato a oltre 20.000 pazienti senza un singolo caso di danno permanente (Beales 1981). Notare che

una singola dose di circa 5 g o più può essere fatale (Shambaugh e Wiet 1980).

RISULTATI DEL TRATTAMENTO CON FLUORURO DI SODIO

Perdita dell'udito stabilizzata

Shambaugh e Causse (1974) hanno riportato i risultati del trattamento con sodio fluoro in oltre 4000 pazienti. L'ottanta per cento dei pazienti che hanno avuto un neurosensoriale la perdita dell'udito aveva stabilizzato l'udito. I restanti pazienti hanno continuato sperimentare una lenta progressione della perdita dell'udito. Questo studio includeva un gruppo di controllo più piccolo che non ha ricevuto il trattamento. Questo gruppo hanno sperimentato una progressione più rapida della perdita dell'udito rispetto a quelli che hanno ricevuto trattamento con fluoruro di sodio ma il cui udito non si è stabilizzato.

Derks et al (2001) hanno pubblicato un rapporto sui progressi della neurosensoriale perdita dell'udito (SNHL) in pazienti con otosclerosi cocleare. Diciannove pazienti affetti da otosclerosi cocleare sono stati trattati con fluoro da 1 a 5 anni e sono stati confrontati con 22 controlli. Scansioni TC di otto pazienti prima e dopo il trattamento con fluoro sono stati valutati. Gli autori hanno riferito che la terapia con fluoro ha arrestato la progressione di SNHL in bassa (250 Hz, 500 Hz e 1 kHz) ($p = 0,001$) e frequenze alte (2 e 4 kHz) ($p = .008$). Esso sembrava essere più efficace per le frequenze più alte nei casi con un iniziale SNHL di 50 dB. La somministrazione di fluoro per 4 anni non sembrava essere superiore a un periodo di trattamento più breve (da 1 a 2 anni). Sono stati seguiti sei pazienti dopo aver interrotto la terapia con fluoro, e anche loro hanno mostrato un minimo deterioramento della SNHL.

Ramsay e Linthicum (1994) hanno pubblicato uno studio retrospettivo su 146 orecchie con follow-up a lungo termine dopo chirurgia dell'otosclerosi per valutare la stabilità dei risultati dell'udito, l'incidenza della perdita dell'udito neurosensoriale e l'effetto della fluoroterapia. Il follow-up è stato per un periodo di 15 anni (media 25,2 anni; fascia dai 15 ai 44 anni). Ci sono stati 97 interventi di grande finestra, 23 canali laterali finestrate, 7 mobilizzazioni e 19 interventi di revisione della staffa. Fluoruro di sodio è stato usato per trattare 11 orecchie con perdita dell'udito neurosensoriale progressiva. Il tasso di deterioramento dell'udito a conduzione ossea è diminuito in tutte le orecchie dopo trattamento e nessuno ha sviluppato una profonda perdita dell'udito neurosensoriale. Ramsay

e Linthicum conclusero così il loro rapporto raccomandando il sodio fluoro per i pazienti con ipoacusia neurosensoriale dovuta a otosclerosi.

Prova clinica dell'efficacia del fluoro nel dosaggio ottimale per promuovere maturazione dell'otosclerosi attiva (conversione di un otosclerotico attivo) focus su un focus inattivo) è stato dimostrato da Linthicum et al (1973).

Shambaugh e Causse (1974) e Causse et al (1974) hanno dimostrato in a studio caso-controllo di 575 pazienti che l'80% di questi pazienti trattati con fluoro ha mostrato stabilizzazione della loro perdita dell'udito neurosensoriale. Il

l'udito dei pazienti si è stabilizzato e non hanno mostrato ulteriore deterioramento in udito. Un altro 3% di questi pazienti ha dimostrato un miglioramento in

l'udito e il 17% ha riscontrato un deterioramento dell'udito nonostante avesse ricevuto fluoro.

Nell'8%, la perdita dell'udito neurosensoriale è iniziata quando il fluoruro di sodio fu fermato.

Diversi studi prospettici in doppio cieco (Bretlau et al 1985; Bretlau et al 1989; Fisch 1985) ha confermato che il fluoruro di sodio stabilizza l'udito in ipoacusia neurosensoriale, mentre i controlli che non ricevono cure continuano a sperimentare un deterioramento del loro udito. Vartiainen e Vartiainen (1996) hanno riportato soglie di conduzione ossea significativamente migliorate a 2 e 4 kHz in orecchie che erano state precedentemente sottoposte a stapedectomia.

Riflesso stapediale

In uno studio condotto da Colletti e Fiorino (1987), il riflesso stapediale era valutato in 93 parenti di quei pazienti affetti da otosclerosi che è stata confermata chirurgicamente. I soggetti sono stati divisi in due gruppi, il primo gruppo in trattamento con fluoruro di sodio per 2 anni. Il secondo gruppo servivano da controlli. Prima dell'inizio dello studio, tutti i soggetti (gruppi 1 e 2) aveva anomalie nella morfologia riflessa come evidenziato da una parziale to effetto on-off completo in una o entrambe le orecchie. Cambiamenti nella morfologia del riflesso stapediale

(da parziale a completa on-off e da completa on-off ad assenza del riflesso) sono stati valutati a 1 e 2 anni. Entrambi i gruppi non si sono sviluppati differenze significative a 1 anno. All'anno 2, tuttavia, l'incidenza di

i risultati stabili del riflesso stapedio erano del 91,5% nelle orecchie trattate e del 77% nelle orecchie gruppo di controllo. La differenza era significativa ($p < .05$) e indicava la stabilizzazione effetto del fluoruro di sodio sul processo della malattia otosclerotica.

Controllo dei sintomi vestibolari

Freeman (1980) dimostrò che il fluoruro di sodio era efficace non solo in controllo dell'ipoacusia neurosensoriale ma anche nell'invertire i sintomi di disfunzione vestibolare.

Evidenze radiologiche di miglioramento

L'evidenza radiologica dell'arresto dell'otosclerosi non è di per sé un'evidenza sufficiente che l'otosclerosi è stata arrestata. L'evidenza radiologica deve essere combinato con prove audiologiche che il progresso dell'otosclerosi ha stato fermato.

Altri studi, tuttavia, hanno dimostrato che il focus otosclerotico matura con la somministrazione di fluoruro di sodio.

Evidenza enzimatica

Causse et al (1993) hanno postulato che il fluoruro di sodio sia un inibitore enzimatico e riduce il riassorbimento osseo osteoclastico; se il dosaggio del fluoruro di sodio è più di 60 mg al giorno, può formare osso pseudohaversiano. Piccole dosi di fluoruro di sodio erano efficaci nell'inibire il metabolismo delle proteine. Fluoruro è stato ritenuto essenziale per proteggere le cellule ciliate del labirinto da sostanze tossiche danno da parte degli enzimi di riassorbimento osseo prodotti dall'otosclerosi attiva.

Effetti collaterali della terapia con fluoruro di sodio

Quei pazienti che hanno ricevuto una terapia con fluoruro di sodio dovrebbero ricevere una esame scheletrico che dovrebbe essere ripetuto ogni 2 anni. Inoltre, un sondaggio scheletrico dovrebbe essere fatto prima della somministrazione di fluoruro di sodio. Shambaugh (1989) hanno osservato prove radiologiche di fluorosi precoce della colonna vertebrale nello 0,25% di pazienti. Questa condizione è reversibile quando il trattamento viene interrotto.

I disturbi gastrici sono un effetto collaterale comune. Questi si verificano a causa del produzione di acido fluoridrico nello stomaco. Questo effetto collaterale può essere prevenuto da un rivestimento enterico sulla compressa di fluoro.

Quei pazienti che soffrono di artrite cronica possono sperimentare un aumento in artralgia nelle loro articolazioni. Questo si interrompe quando il trattamento viene interrotto,

però.

Beales (1981) ha sottolineato che non c'era traccia nella letteratura di permanente danni causati dal fluoruro di sodio se usato in modo corretto.

ALTRI FARMACI

Bifosfonati (Difosfonati)

Quando il fluoruro di sodio non è ben tollerato, i bifosfonati, noti anche come difosfonati, possono essere somministrati. I bifosfonati sono farmaci nuovi e promettenti che può essere utilizzato nel trattamento dell'otosclerosi. Sono amministrati per via orale. Il loro meccanismo d'azione è che sono incorporati in osseo e inibiscono l'attività osteoclastica. Altri meccanismi d'azione ipotizzati sono l'inibizione enzimatica primaria e promuovono nuovi secondari stabili formazione ossea. I bifosfonati sono ben tollerati ed efficaci. Più nuovo i bifosfonati hanno effetti trascurabili sulla formazione ossea. Brookler e Tanyeri (1997) ha scoperto che l'etidronato sembrava arrestare la progressione di focolai otosclerotici, come osservato con la TC ad alta risoluzione. In questo negli ultimi dieci anni, i bifosfonati come l'etidronato e l'alendronato sono stati ampiamente utilizzato per il trattamento dell'osteoporosi, con benefici ben documentati effetti e nessun effetto collaterale negativo. Ci sono state alcune segnalazioni (Boumans e Poublon 1991; Yasil et al 1998) che sostenevano neurosensoriale perdita dell'udito in pazienti otosclerotici trattati con la prima generazione bifosfonati aminoidrossipropilidene ed etidronato. in ogni caso, il l'uso diffuso di alendronato non è stato associato a neurosensoriale perdita dell'udito. I bifosfonati più promettenti sono quei potenti inibitori del riassorbimento osseo, come i bifosfonati di terza generazione come l'alendronato, residronato e zoledronato.

Inibitori delle citochine

Gli antagonisti delle citochine possono sopprimere il riassorbimento osservato nell'otosclerosi. interleuchina-

1 antagonista del recettore e legame del fattore di necrosi tumorale (TNF)

proteine hanno dimostrato di arrestare il riassorbimento osseo che si verifica invariabilmente dopo ovariectomia. Si pensa che sia abbastanza probabile che questi fattori inibiscano

anche la modellazione ossea (Merkel et al 1999). Si pensa che gli inibitori delle citochine essere promettente perché è probabile che questi composti fermino il progressione dell'otosclerosi. Tuttavia, si pensa che questi sarebbero i migliori utilizzato quando il focus otosclerotico è nella sua fase attiva (Chole e McKenna)

REFERENCES

Beales PH. Medical treatment. In: *Otosclerosis*. Bristol: John Wright and Sons; 1981: 76–84.

Bernstein DS, Sadowski N, Hagstead DM. The prevalence of osteoporosis in high and low fluoride areas of North Dakota. *JAMA*. 1966;198:499.

Boumans LJ, Poublon RM. The detrimental effect of aminohydroxypropylidene biphosphonate

(APD) in otospongiosis. *Euro Arch Otorhinolaryngol*. 1991;248:218–221.

Bretlau P, Causse J, Causse JB, Hansen HJ, Johnsen NJ, Salomon G. Otospongiosis and sodium fluoride: A blind experimental and clinical evaluation of the effect of sodium fluoride treatment in patients with otospongiosis. *Ann Otol, Rhinol Laryngol*. 1985;94(2, pt 1):103–107.

Bretlau P, Salomon G, Johnsen NJ. Otospongiosis and sodium fluoride: A clinical double blind placebo controlled study on sodium fluoride treatment in otospongiosis. *Am J Otol*. 1989;10(1):20–22.

Brookler KH, Tanyeri H. Etidronate for the neurotologic symptoms of otosclerosis: Preliminary study. *Ear, Nose Throat J*. 1997;76:371–376, 379–381.

Causse JR, Causse JB, Uriel J, Berges J, Shambaugh GE, Bretlau P. Sodium fluoride therapy. *Am J Otol*. 1993;14(5):482–490.

Causse JR, Chevance LG, Shambaugh GE. Clinical experience and experimental findings with sodium fluoride in otosclerosis (otospongiosis). *Ann Otol, Rhinol Laryngol*. 1974;83:643–647.

Causse JR, Chevance LG, Uriel J. Cellular and enzymatic concept of otospongiosis: Cytoclinical relationship. *Proceedings of the 10th World Congress, Venice, Italy (Excerpta Medica International Congress Series)*. 1973;337:376–381.

Causse JR, Uriel J, Berges J, Shambaugh GE, Bretlau P, Causse JB. The enzymatic

mechanism of the otospongiotic disease and NaF action on the enzymatic balance. *Am J Otol.* 1982;3(4):297–314.

Causse JR, Uriel J, Berges J, Bretlau P, Causse JB. Enzymatic mechanism of otosclerosis: Action of NaF. *Annales d'Oto-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale.* 1981; 98(6):269–297.

Chole RA, McKenna M. Oathophysiology of Otosclerosis. *Otol Neurotol.* 2001;22(2) 249–257.

Colletti V, Fiorino FG. Stapedius reflex in the monitoring of NaF treatment of subclinical otosclerosis. *Acta Otolaryngol.* 1987;104(5–6):447–453.

Colletti V, Fiorino FG. Effect of sodium fluoride on early stages of otosclerosis. *Am J Otol.* 1991;12(3):195–198.

Daniel HJ. Stapedial otosclerosis and fluorine in the drinking water. *Arch Otolaryngol.* 1969;90:585.

Derks W, De Groot JA, Raymakers JA, Veldman JE. Fluoride therapy for cochlear otosclerosis: An audiometric and computerized tomography evaluation. *Acta Otolaryngol.* 2001;121(2):174–177.

Fisch U. New dimensions in the management of otosclerosis. In: *Proceedings of the 13th World Congress of Otolaryngology.* 1985:33–38.

Forquer BD, Linthicum FH, Bennett C. Sodium fluoride: Effectiveness of treatment for cochlear otosclerosis. *Am J Otol.* 1986;7(2):121–125.

Freeman J. Otosclerosis and vestibular dysfunction. *Laryngoscope.* 1980;90(9): 1481–1487.

Linthicum FH, House HO, Althous SR. The effect of sodium fluoride on otosclerotic activity as determined by strontium 85. *Trans Am Otol Soc.* 1973;61:98.

Merkel KD, Erdmann JM, McHugh KP, et al. Tumor necrosis factor alpha mediates orthopedic implant osteolysis. *Am J Pathol.* 1999;154:203–210.

Petrovic A, Shambaugh GE. A study of the effects of fluoride on bone in laboratory animals and on the otosclerotic bone in human subjects. *Arch Otolaryngol.* 1966; 83:104.

Ramsay HA, Linthicum FH. Mixed hearing loss in otosclerosis: Indication for long

term follow-up. *Am J Otol*. 1994;15(4):536–539.

Shambaugh GE, Scott A. Sodium fluoride for the arrest of otosclerosis. *Arch Otolaryngol*. 1964;80:263.

Shambaugh GE, Causse JR. Ten years experience with fluoride in otosclerotic (otospongiotic)

patients. *Ann Otol, Rhinol Laryngol*. 1974;83:635.

Shambaugh GE Jr, Sundan VS. Experiments and experiences with sodium fluoride for inactivation of the otosclerotic lesions. *Laryngoscope*. 1969;79:1754–1766.

Shambaugh GE Jr, Wiet JR. The fluoride treatment of otospongiosis (otosclerosis). *Can Med J*. 1980;8:29–33.

Vartiainen E, Vartiainen J. The effect of drinking water fluoridation on the natural course of hearing in patients with otosclerosis. *Acta Otolaryngol*. 1996;116:747–750.

Yasil S, Comlekci A, Guneri A. Further hearing loss during osteoporosis treatment with etidronate. *Postgrad Med J*. 1998;74:363–364.