

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Berghaus

# Neue Ansätze in der Diagnostik und Therapie des Morbus Menière

---

vorgelegt von Dr. med. Robert Gürkov (2011)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>4</b>
<b>2. EPIDEMIOLOGIE</b>	<b>5</b>
2.1 INZIDENZ UND PRÄVALENZ	5
2.2 ALTER	9
2.3. GESCHLECHT	10
2.4. GEOGRAPHIE / POPULATIONEN	10
<b>3. KLINIK</b>	<b>11</b>
3.1. VERLAUF DER ATTACKE	11
3.2. LANGZEITVERLAUF DER SCHWINDELATTACKEN	12
3.3. LANGZEITVERLAUF DES HÖRVERLUSTES	12
3.4. BILATERALITÄT	13
3.5. STURZATTACKEN	13
3.6. LEBENSQUALITÄT	14
3.7. WETTEREINFLÜSSE	15
<b>4. PATHOLOGIE</b>	<b>16</b>
<b>5. ÄTIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE</b>	<b>18</b>
5.1. TIERMODELLE	18
5.1.1. Obliteration des Saccus endolymphaticus beim Meerschweinchen („klassisches“ Modell)	18
5.1.2. Variationen des „klassischen“ Modells	19
5.1.3. Zwei-Phasen-Modell	19
5.1.4. Injektion künstlicher Endolymphe	20
5.1.5. Immunologisch induzierter Endolymphhydrops	21
5.1.6. Vasopressin-induzierter Endolymphhydrops	21
5.1.7. LPS-Aldosteron-Mausmodell	21
5.1.8. Akuter Endolymphhydrops nach intratympanaler Wasserinjektion	23
5.1.9. Phex-Mausmutante	23
5.2. GENETIK	24
5.3. ENDOLYMPHZIRKULATION	25
5.4. INNENOHRHOMÖOSTASE, FUNKTION DES SACCUS ENDOLYMPHATICUS	25
5.5. VASOPRESSIN UND AQUAPORINE	26
5.6. DURCHBLUTUNG	27
5.7. STRESS, ENDOKRINE FAKTOREN, ALDOSTERON	27
5.8. ALLERGIE	27
5.9. AUTOIMMUNITÄT	28
5.10. EXZITOTOXIZITÄT	28
5.11. BEDEUTUNG DES ENDOLYMPHHYDROPS	29
<b>6. DIAGNOSTIK</b>	<b>31</b>
6.1. DIAGNOSTISCHE KRITERIEN	31
6.2. AUDIOMETRIE	33
6.3. ELEKTROKOCHLEOGRAPHIE	33
6.4. KALORISCHER TEST	34
6.5. VESTIBULÄR EVOZIERTE MYOGENE POTENTIALIA	35
6.6. DEHYDRATATIONSTESTS	36
6.7. MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	36
6.7.1 Applikation des Kontrastmittels	36
6.7.2. Darstellung des tierischen Innenohres	37
6.7.3. Darstellung des menschlichen Innenohres	38

6.7.4. Potentielle Toxizität .....	39
6.7.5. Evaluation der möglichen Ototoxizität intratympanal applizierten gadoliniumbasierten Kontrastmittels am Menschen.....	40
6.7.6. In-vivo-Visualisierung des Endolymphhydrops beim Tier .....	46
6.7.7. In-vivo-Visualisierung des Endolymphhydrops beim Menschen.....	46
<b>7. THERAPIE .....</b>	<b>58</b>
7.1. SALZRESTRIKTION / DIURETIKA .....	58
7.2. KOCHLEÄRE DIALYSE.....	62
7.3. BETAHISTIN.....	62
7.4. DRUCKTHERAPIE .....	65
7.5. VESTIBULÄRE ABLATION MITTELS GENTAMICIN .....	80
7.6. ENDOLYMPHATISCHE SHUNTOperationen .....	82
7.7. VESTIBULÄRE NEUREKTOMIE .....	84
7.8. STUFENSCHHEMA DER THERAPIE .....	85
<b>LITERATUR .....</b>	<b>86</b>
<b>ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>103</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>104</b>

# 1. Einleitung

150 Jahre nach der Erstbeschreibung durch Prosper Menière (Menière 1861) stellt uns die nach ihm benannte Erkrankung weiterhin vor große Herausforderungen, und der Durchbruch in ihrer Erforschung ist immer noch nicht in Sichtweite, obwohl zu keiner vestibulären Erkrankung mehr Artikel publiziert wurden als zum M. Menière (Huppert, Strupp et al. 2010).

In der vorliegenden Arbeit werden eigene wissenschaftliche Arbeiten zur Diagnostik (in-vivo-Visualisierung des Endolymphhydrops am Menschen) und zur Therapie (Lokale Überdruckapplikation) des M. Menière dargestellt. Eingebettet werden diese Arbeiten in eine Abhandlung der Epidemiologie, Klinik, Pathologie, Ätiologie und Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie, basierend auf Literaturrecherchen und eigener klinischer Erfahrung. Aufgrund der schier unüberschaubaren Menge an Daten über den M. Menière wird kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben, vielmehr resultiert die vorliegende Schrift auf einer Auswahl der wichtigsten und aktuellsten Ansätze in der Menière-Forschung.

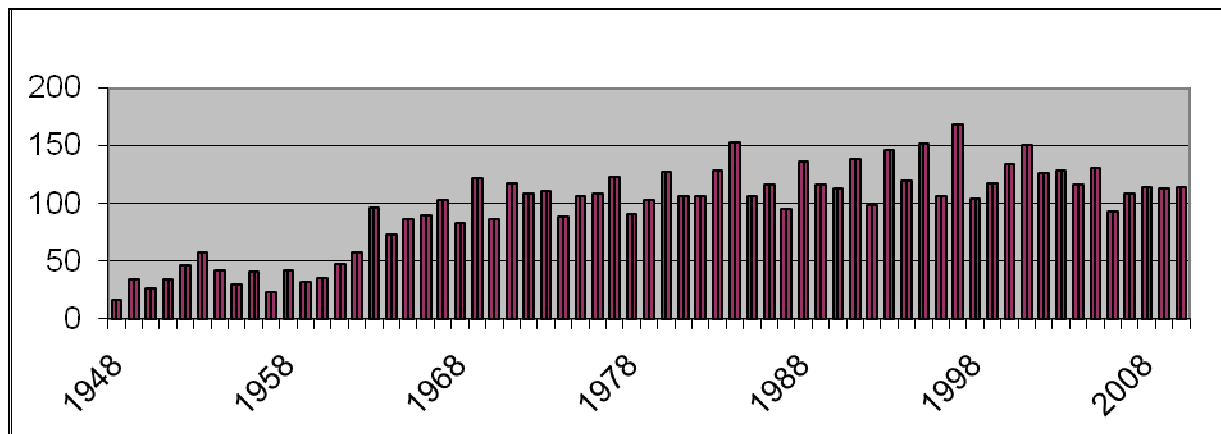


Abb. 1: Anzahl der Publikationen zum M. Menière 1948-2010.

## 2. Epidemiologie

### 2.1 Inzidenz und Prävalenz

Bei jedem Versuch, epidemiologische Zahlen des M. Menière aus verschiedenen Quellen zu vergleichen, wird man mit einer Vielzahl konzeptioneller Unterschiede konfrontiert.

Cawthorne und Hewlett (Cawthorne and Hewlett 1954) beispielsweise gaben 1954 an, dass 61% ihrer Patienten mit Schwindel unter M. Menière litten, wohingegen Pfaltz und Matefi (Pfaltz and Matefi 1981) nur 100 Fälle von M. Menière unter 13.200 Schwindelpatienten einer HNO-Ambulanz von 1969 bis 1979 berichteten, also nur 0,75%!

Die in bisherigen epidemiologischen Studien berichtete Prävalenz des M. Menière variiert stark, von 17 pro 100.000 in Japan (Watanabe, Mizukoshi et al. 1995) bis 530 pro 100.000 in Finnland (Havia, Kentala et al. 2005). In der Mehrzahl der vorliegenden Arbeiten wurden die Begriffe Inzidenz und Prävalenz nicht ihrer eigentlichen Bedeutung entsprechend verwendet (Alexander and Harris 2010).

Erschwerende Faktoren bei jedem Versuch, die Prävalenz des M. Menière zu ermitteln, sind die Unterschiede in der Anwendung diagnostischer Methoden, der nichtletale Verlauf der Erkrankung mit langen Phasen der Remission, die initiale Manifestation mit lediglich kochleären oder lediglich vestibulären Symptomen und die Tatsache, dass unterschiedliche Kriterien verwendet wurden, um den M. Menière zu definieren.

Allein in den USA wurden die 1972 erstmals von der American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery (AAO-HNS) veröffentlichten diagnostischen Kriterien bereits zweimal revidiert, 1985 und 1995 (s. Kap. 6.1.) und sind dennoch bereits wieder veraltet (s. Kap. 6.7.). In Japan wurden wiederum andere diagnostische Kriterien verwendet. In Europa wurden bislang teils eigene nicht standardisierte Kriterien und teils die US-amerikanischen Kriterien angewandt.

Die vorliegenden Untersuchungen lassen sich grob in zwei große Kategorien einteilen: Einerseits retrospektive Analysen medizinischer Fallsammlungen oder Datenbanken und andererseits populationsbasierte Erhebungen.

Der Gebrauch von medizinischen Datenbanken hat zum Nachteil, dass nur Patienten erfaßt werden, die medizinische Hilfe in Anspruch nehmen. Dies führt zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz. So fanden etwa Havia et al. (Havia, Kentala et al. 2005), dass 61% der Menschen mit der Symptomtrias Schwindel, Hörverlust und Tinnitus nicht wegen ihres Schwindels untersucht worden sind.

Da der exakte Zeitpunkt des Auftretens einer Erkrankung oft ungewiss ist, wird die Inzidenz in der Praxis zu einem anderen definierten Zeitpunkt, z.B. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, ermittelt.

Arenberg (Arenberg, Balkany et al. 1980) versuchte, die Prävalenz zu ermitteln, indem er die jährliche Inzidenz mit 25 multiplizierte. Diesen Faktor leitete er von der konservativ geschätzten mittleren Lebenserwartung und dem durchschnittlichen Alter – nämlich 30 Jahre – beim Auftreten der Erkrankung ab. Dabei ergab sich eine Gesamtzahl von 2.425.000 Patienten in den USA im Jahre 1973. Die gleiche Methode wurde später von Celestino und Ralli (Celestino and Ralli 1991) verwendet, um die Prävalenz in Italien zu errechnen, mit dem Ergebnis von 116.850 Fällen.

In einer ersten großen epidemiologischen Studie über den M. Menière untersuchten Cawthorne und Hewlett 1954 (Cawthorne and Hewlett 1954) die Krankenakten von 8 allgemeinmedizinischen Praxen in England während eines Jahres. Die von diesen Praxen versorgte Bevölkerung zählte 27,365 Personen. Dabei identifizierten die Autoren 43 Menière-

Fälle, was rechnerisch eine Häufigkeit von 157 pro 100.000 ergibt. Da man davon ausgehen muß, dass sowohl Erstdiagnosen als auch Altdiagnosen mitgezählt wurden, stellt dies keine echte Inzidenz dar, sondern liegt über der tatsächlichen Inzidenz in dieser Population. Da der Beobachtungszeitraum relativ kurz ist und bei weitem nicht jeder Menière-Patient jedes Jahr den Arzt aufsucht, kann diese Zahl auch keine Prävalenz darstellen, sondern liegt wohl unterhalb der tatsächlichen Prävalenz. Die Diagnosestellung folgte keinen klaren Kriterien und wurde auch nicht von Otologen bestätigt.

Harrison und Naftalin (Harrison and Naftalin 1968) berichten eine Inzidenz von 100 pro 100.000 pro Jahr in England, aber die betrachtete Population und der Zeitraum sind nicht näher angegeben, und die Inzidenz entspricht eher einer klinischen Schätzung als einem populationsbasierten Ergebnis.

In Nordirland lag die Prävalenz über einen Zeitraum von 25 Jahren bei 10-20 pro 100.000 (Wilmot 1979).

In einer vielzitierten Studie, welche auch als Grundlage für epidemiologische Abschätzungen in den USA verwendet wurde, untersuchten Stahle et al. 1978 (Stahle, Stahle et al. 1978) zwei verschiedene Regionen in Schweden (Uppsala und Skåne). Datenquelle waren die Krankenakten der Krankenhäuser der Region sowie der HNO-Ambulanz des Universitätskrankenhauses Uppsala des Jahres 1973. Die von diesen Einrichtungen versorgte Zielpopulation zählte 2,3 Millionen Einwohner. Die Diagnose wurde bei Vorliegen der vollständigen Symptomtrias gestellt, außerdem wurden Menière-Patienten in Remissionsphasen ausgeschlossen. Sie ermittelten 46 Menière-Fälle pro 100.000 Einwohner. Da wiederum nicht zwischen „alten“ und „neuen“ Menière-Fällen unterschieden wurde, kann dies keine echte Inzidenz darstellen. Da die Autoren weiterhin nur Patienten mit M. Menière als Primär- und nicht als Sekundärdiagnose gelten ließen, und weil der Beobachtungszeitraum wiederum nur 1 Jahr betrug, kann diese Zahl auch keine Prävalenz darstellen und liegt vermutlich deutlich unterhalb der tatsächlichen Prävalenz. Außerdem umfaßte die Studie keine niedergelassenen Arztpraxen, welche damals immerhin 23% der medizinischen Versorgung in Schweden leisteten.

Naito et al. (Naito 1962) stellte 1962 einen rapiden Anstieg der Prävalenz in Japan seit dem 2. Weltkrieg fest, von 100 auf 3.400 Fälle pro 100.000 Einwohner, und schrieb diese Entwicklung der „Verwestlichung“ des japanischen Lebens zu. Es mag aber durchaus an der verbesserten medizinischen Versorgung gelegen haben, anstatt an einer realen Vervielfachung der Inzidenz der Erkrankung. Dafür sprechen auch die Daten von Celestino und Ralli (Celestino and Ralli 1991), die eine 3,4-fach höhere Häufigkeit unter Krankenhausangestellten fanden, und die Studie von Okafor (Okafor 1984) an einer Population in Nigeria, welche immerhin eine relative Häufigkeit von 400 pro 100.000 Patienten fand.

Watanabe et al. (Watanabe 1981) analysierten in einer Fragebogenstudie das landesweite Patientengut in 435 Krankenhausabteilungen für HNO, Neurologie und Innere Medizin während einer Woche des Jahres 1977. Zur Diagnosestellung wurden angeblich die Kriterien des Menière's Disease Research Committee of Japan von 1974 verwendet, jedoch machen die Autoren keinen Angaben darüber, wie die Diagnosen verifiziert wurden. Sie fanden eine relative Häufigkeit für den eindeutigen M. Menière von 0,88% aller neuen Patienten.

1995 faßte Watanabe (Watanabe, Mizukoshi et al. 1995) die Ergebnisse dreier landesweiter Umfragen in Japan zwischen 1975 und 1990 zusammen und berichtete eine annähernd konstante Prävalenz von ca. 17 pro 100.000.

Wladislavosky-Waserman und Kollegen (Wladislavosky-Waserman, Facer et al. 1984) bedienten sich 1984 des diagnostischen Index von 1951 bis 1980 der Mayo Clinic in Rochester, Minnesota. In der Annahme, dass darin annähernd alle in der 40.000-köpfigen Population von Rochester aufgetretenen Fälle verzeichnet sind, fanden sie in einem Screening zunächst 1164 potentielle Fälle. Von diesen wurden dann durch Aktenrecherche 180 Menière-

Fälle identifiziert. Alle waren durch einen HNO-Arzt untersucht worden, viele auch durch einen Neurologen. Die Diagnose folgte dabei den Richtlinien der American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology (AAOO) von 1972, welche wohlbemerkt noch die rein kochleäre Form und die rein vestibuläre Form des M. Menière einschlossen. Die Autoren errechneten somit eine Prävalenz von 218 pro 100.000 Einwohner und eine Inzidenz von 15,3 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Häufig wird dieser Untersuchung eine Überschätzung der Prävalenz vorgeworfen, da eben nicht die klassische Symptomtrias zugrundegelegt wurde, so wie sie in der neuen Version der AAO-HNS-Richtlinien auch verlangt wird. Andererseits wurden in dieser Studie z.B. Menière-Patienten ausgeschlossen, welche 2 Jahre lang keine Attacke hatten. Auch die Repräsentativität der Population für die USA wird angezweifelt, da Rochesters Einwohner zu 99% weißer Hautfarbe waren.

Im selben Jahr berichtete Okafor (Okafor 1984), dass der M. Menière in der schwarzen Bevölkerung wahrscheinlich ähnlich häufig wie in der weißen vorkommt. Über den Zeitraum von 1978-1982 wertete er die Krankenakten des Enugu University Hospital in Nigeria aus und suchte nach klassischen Menière-Fällen (mit der vollständigen Symptomtrias). Dabei fand er 34 Fälle und somit eine relative Häufigkeit von 0,4% unter allen Patienten, die die HNO-Ambulanz dieser Klinik aufgesucht haben.

In Italien untersuchten Celestino und Ralli (Celestino and Ralli 1991) eine stationäre und ambulante HNO-Abteilung, die eine Bevölkerung von 104.000 Personen versorgte, im Zeitraum von 1973-1985. Auch hier wurden die Kriterien der AAOO von 1972 angewandt. Dabei identifizierten sie 111 Menière-Patienten mit Wohnsitz in der Zielregion. Obwohl nicht ersichtlich ist, ob sie nur neu diagnostizierte Fälle zählten, kamen die Autoren auf eine jährliche Inzidenz von 8,2 pro 100.000. Durch Multiplikation mit 25 (eine Methode, die Arenberg (Arenberg, Balkany et al. 1980) vorschlug, basierend auf dem durchschnittlichen Alter bei Manifestation der Erkrankung und der geschätzten Lebenserwartung) erhielten sie eine Prävalenz von 205 pro 100.000 Einwohner. Weiterhin berichteten die Autoren aber, dass nur die Hälfte aller in dieser Klinik behandelten Menière-Patienten in der Zielregion residierten. Dies verdeutlicht die grundlegende Problematik solcher Analysen von Krankenakten, die - im Gegensatz zu populationsbasierten Ansätzen – oft fälschlicherweise davon ausgehen, dass ein Einwohner einer Region bei einer Erkrankung immer die nächstgelegene Klinik aufsucht. In einer weiteren interessanten Subanalyse stellten die Autoren fest, dass unter Krankenhausangestellten die Häufigkeit des M. Menière 3,4-mal höher war als unter dem übrigen Patientengut. Dies lässt vermuten, dass ein erleichterter Zugang zu medizinischen Ressourcen zu einer häufigeren Diagnosestellung führt, und dass deswegen das Ergebnis der Studie wohl die tatsächliche Prävalenz unterschätzt.

Im Gebiet um Siena betrug die Inzidenz von 1981 bis 1990 27,5 pro 100.000 Einwohner für diesen 10-Jahres-Zeitraum (Biagini, Nuti et al. 1991).

In Finnland führten Kotimäki et al. (Kotimäki, Sorri et al. 1999) von 1992 bis 1996 eine Studie an 7 Krankenhäusern (Universitätskliniken und kommunale Kliniken) durch, welche ambulant und stationär eine Population von 1,5 Millionen Personen versorgten. Durch Analyse der ICD-Diagnosecodes fanden sie 1550 Fälle in diesen 5 Jahren. Davon wurde eine zufällige Stichprobe von 306 Fällen ausgewählt und die Diagnose anhand der AAO-HNS-Kriterien von 1995 überprüft, was dann 131 eindeutige Menière-Fälle ergab. Durch getrennte Auswertung von Erstdiagnosen und Altdiagnosen errechneten die Autoren eine Inzidenz von 4,3 pro 100.000 pro Jahr und eine Prävalenz von 43 pro 100.000 Einwohner.

Interessanterweise fanden sie keinen Unterschied zwischen kommunalen und Universitätskliniken. Auch hier wird ein wichtiger methodologischer Aspekt deutlich: Nach der Fall-Identifikation anhand der ICD-Statistik der Krankenhäuser haben sich bei der Überprüfung nur 40-50% als echte Menière-Fälle bestätigt. Andererseits waren die Autoren sehr strikt bei der Auslegung der diagnostischen Kriterien, indem sie den audiometrischen Hörverlust von durchschnittlich mindestens 20 dB bei den Frequenzen 0,5-3 kHz forderten,

was bei den allerwenigsten der anderen Studien der Fall gewesen sein dürfte. Als Nebenfund ergab sich in dieser Arbeit eine signifikant höhere Prävalenz im Norden verglichen mit dem Süden des Landes, was unerklärt bleibt.

Eine weitere finnische Studie (Havia, Kentala et al. 2005) verwendete eine populationsbasierte Methodik. Es wurde ein Fragebogen an eine zufällige Stichprobenpopulation von 5000 Personen in der Gegend von Helsinki verschickt, wovon 3116 (63%) antworteten. Davon gaben 216 Personen die Symptomtrias aus Schwindel, Hörverlust und Tinnitus an. Zur Diagnosestellung wurden die AAO-HNS-Kriterien von 1995 auf den Fragebogen angewandt, was letztlich zu 16 Menière-Fällen führte. 10 davon konnten durch Aktenrecherche oder neurotologische Untersuchung bestätigt werden. Dadurch errechnete sich eine Prävalenz von 513 pro 100.000. Hier werden mehrere Probleme einer solchen Fragebogenstudie deutlich: Einerseits werden vermutlich Menière-Fälle nicht erkannt, da 1) viele Patienten ausgeschlossen wurden, da sie ihren Hörverlust nach eigenen Angaben auf Lärmexposition zurückführten, 2) kochleäre Symptome – wenn sie auftreten bevor es zu Schwindel kommt – oft fälschlicherweise anderen Ursachen zugerechnet werden und 3) die Autoren herausfanden, dass 61% aller Patienten mit der Symptomtrias nie wegen ihres Schwindels ärztlich untersucht worden waren. All dies macht eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz wahrscheinlich. Andererseits ist der verwendete Fragebogen nicht gut geeignet, um peripheren von zentralem Schwindel zu unterscheiden. Außerdem enthält er bei der Frage zur Dauer der Schwindelepisoden nur die Option „5 Minuten bis 4 Stunden“, obwohl die AAO-HNS-Kriterien eine Dauer von > 20 Minuten verlangen.

Eine weitere populationsbasierte Studie führten Radtke et al. (Radtke, von Brevern et al. 2008) in Deutschland durch. Aus einer Stichprobe von 4869 Personen gaben 1157 an, Schwindelsymptome zu haben. 1003 davon waren bereit, an einem strukturierten Telefoninterview teilzunehmen. Dieses Telefoninterview war zuvor auf seine Fähigkeit hin validiert worden, vestibulären Schwindel (im Gegensatz zu z.B. zentralem Schwindel) zu identifizieren und erreichte hierfür eine Spezifität von 94% und eine Sensitivität von 84%. Dadurch wurden 243 Personen mit vestibulärem Schwindel identifiziert, diese wiederum wurden nach Menière-typischen Symptomen anhand der AAO-HNS-Kriterien gefragt. Dabei ergaben sich nur 4 eindeutige Menière-Fälle, und die errechnete Prävalenz betrug 120 pro 100.000. Aufgrund der sehr geringen Anzahl letztlich identifizierter Fälle – trotz des immensen Aufwandes von über 1000 Telefoninterviews - kann dies aber nur eine sehr ungenaue Schätzung sein. Weiterhin ergibt sich hier das Problem, den Verzicht auf medizinische Krankenakten oder Datenbanken sowie auf eine ärztliche Untersuchung mit stringenten Diagnosekriterien in Einklang zu bringen. So verlangt die AAO-HNS einen audiometrisch dokumentierten Hörverlust, was per Telefoninterview nicht erfüllbar ist. Die Autoren haben sich im übrigen auch nicht streng an die diagnostischen Kriterien gehalten, da sie ein Minimum von 2 Schwindelattacken mit simultanen cochleären Symptomen forderten, während die Leitlinien diese Simultaneität nicht verlangen. Unabhängig der angewandten Kriterien ist es auch fraglich, ob so eine komplexe Diagnose wie sie der M. Menière darstellt, suffizient per Telefoninterview erhoben werden kann, insbesondere, wenn – wie in dieser Studie – diese Interviews von Studenten durchgeführt werden.

Die aktuellsten Daten zur Prävalenz des M. Menière kommen aus den USA. Hier benutzten Harris et al. (Harris and Alexander 2010) die Daten zahlreicher Krankenversicherungen, die insgesamt 60 Millionen Patienten umfaßten. Im Zeitraum von 2005-2007 fanden sie auf Grundlage des ICD-Diagnosecodes für M. Menière eine Prävalenz von 190 pro 100.000. Leider machen die Autoren nur unvollständige Angaben zu der verwendeten Methodik. Im Vergleich zu anderen Krankheiten tritt der M. Menière etwas häufiger als z.B. systemischer Lupus erythematoses und Multiple Sklerose auf.



Zusammenfassend kann man derzeit für den M. Menière von einer Prävalenz von ca. 200 pro 100.000 Einwohner ausgehen.

## 2.2 Alter

Wie bei einer chronischen nichtletalen Erkrankung zu erwarten, steigt die Prävalenz des M. Menière mit dem Lebensalter an (Abb. 2 (Harris and Alexander 2010)). Meyerhoff et al. (Meyerhoff, Paparella et al. 1978) zählten 3% der Menière-Fälle zur pädiatrischen Altersgruppe. Weitere Studien ergaben einen pädiatrischen Anteil von 0,4-7% (Choung, Park et al. 2006).

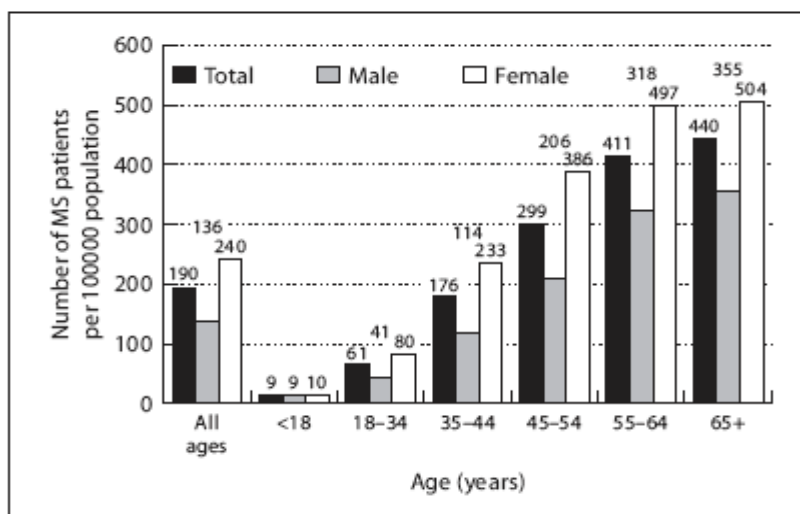


Abb. 2 (Harris and Alexander 2010): Prävalenz in Abhängigkeit des Alters (MS = Menière-Syndrom).

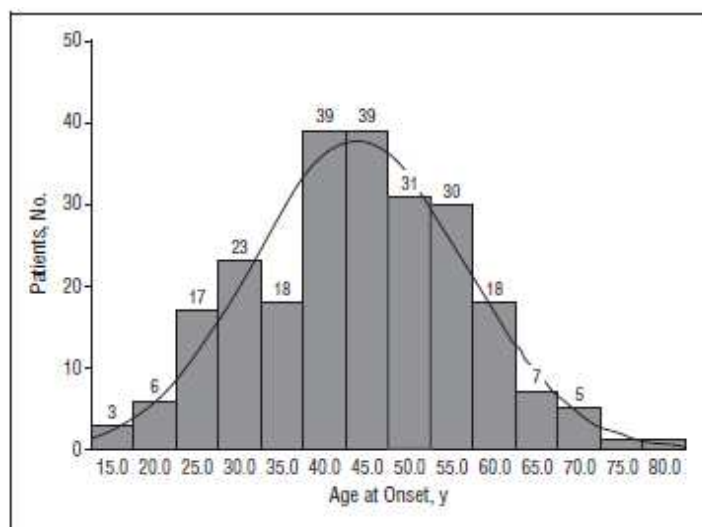


Abb. 3 (Havia and Kentala 2004): Erkrankungsbeginn in Abhängigkeit des Alters

### 2.3. Geschlecht

Ähnlich wie die absoluten Zahlen, variieren auch die berichteten Geschlechterverteilungen erheblich. In der aktuellsten Studie aus den USA (Harris and Alexander 2010) zeigte sich ein signifikantes Überwiegen der Frauen mit einem w/m-Quotienten von 1,89:1. Cawthorne und Hewlett (Cawthorne and Hewlett 1954) fanden in ihrer Serie von 900 Menière-Patienten ein leichtes Überwiegen der Männer, bei einem w/m-Quotienten von 0,84:1. Stahles Studie (Stahle, Stahle et al. 1978) in Schweden ergab einen w/m-Quotienten von 1,5:1. Auch in der nigerianischen Studie (Okafor 1984) überwogen die Frauen mit 1,6:1, ähnlich wie in Italien (Celestino and Ralli 1991), mit 1,14:1. Allerdings räumen die italienischen Autoren ein, dass die Gesamtpopulation eine ähnliche Geschlechterverteilung aufwies. Die Mayo-Clinic-Studie (Wladislavosky-Waserman, Facer et al. 1984) von 1984 ergab ebenfalls ein Überwiegen der weiblichen Fälle, bei einem w/m-Quotienten von 1,57:1. Ältere japanische Studien fanden ein männliches Übergewicht (Watanabe 1981) oder eine gleichmäßige Verteilung (Mizukoshi, Ino et al. 1979). Ein neuerer Bericht von Shojaku et al. (Shojaku, Watanabe et al. 2005) ergab ein 1,2:1-Überwiegen der weiblichen Patienten in Japan. Ein sehr deutliches Ungleichgewicht zugunsten weiblicher Patienten ergab sich in der finnischen populationsbasierten Erhebung von Havia und Kollegen (Havia, Kentala et al. 2005), nämlich 4,3:1. Die Autoren führten dies zum Teil auf die bei Männern weniger stark ausgeprägte Bereitschaft, sich an Fragebogenstudien zu beteiligen, zurück. Allerdings wurden bei letztgenannter Studie auch nur 16 Menière-Fälle identifiziert.

Zusammengefaßt muß man von einem leichten Überwiegen weiblicher Patienten ausgehen.

### 2.4. Geographie / Populationen

Es liegen neben den o.g. Publikationen zwar noch einzelne Beobachtungen zu verschiedenen Populationen vor. Jedoch ist die Methodik so uneinheitlich, dass von den unterschiedlichen Ergebnissen in der Prävalenz nicht auf einen echten Effekt der Population zu schließen ist. Eine Ausnahme bildet die Volksgruppe der amerikanischen Indianer, in welcher der M. Menière offenbar eine Rarität ist (Wiet 1979).

### 3. Klinik

Das klinische Bild des M. Menière ist geprägt von rezidivierenden, plötzlich einsetzenden Attacken mit Drehschwindel, tieftonbetonter Hörminderung, Tinnitus, Ohrdruck, evtl. Übelkeit und Erbrechen und / oder Schweißausbrüchen sowie von chronischer Gleichgewichtsstörung und zunehmender Hörminderung im Verlauf auch zwischen den Attacken oder in Abwesenheit von Attacken. Dabei steht zwar meistens die Schwindelsymptomatik im Vordergrund. Es existiert jedoch auch eine Gruppe von Patienten, die lediglich eine fluktuierende tieftonbetonte Hörminderung aufweisen; diese haben ein deutlich erhöhtes Risiko, im späteren Leben das klinische Vollbild eines M. Menière mit Schwindelattacken zu entwickeln. Ihr Krankheitsbild wurde „kochleärer M. Menière“ genannt ("Committee on Hearing and Equilibrium. Report of Subcommittee on Equilibrium and its Measurement. Meniere's disease: criteria for diagnosis and evaluation of therapy for reporting." 1972), und neueste MRT-Studien haben bei solchen Patienten das Vorhandensein eines ELH bestätigt (Teranishi, Naganawa et al. 2009).

Bei der Erforschung des natürlichen Verlaufes des M. Menière stößt man auf ähnliche Schwierigkeiten wie bei epidemiologischen Studien: Die diagnostischen Kriterien werden nicht einheitlich angewendet, und ein beträchtlicher Anteil der Patienten entzieht sich langjährigen Beobachtungen, z.B. weil sie sich mit der unheilbaren Erkrankung abgefunden haben oder weil die Symptome nicht schwerwiegend genug sind, um sie zum Arztbesuch zu bewegen.

#### 3.1. Verlauf der Attacke

Der genaue Ablauf einer Menière-Attacke ist sehr variabel. Typischerweise jedoch empfindet der Patient sowohl auditive als auch vestibuläre Symptome. Mit anderen Worten, er klagt über das weitgehend zeitgleiche Auftreten eines Ohrsymptoms (Ohrdruck, Tinnitus oder Hörminderung) und eines Schwindelgefühls (meist Drehschwindel, weniger oft Schwankschwindel).

Der plötzlich und unvorhersehbar einsetzende Drehschwindel ist das zentrale und schwerwiegendste Symptom einer Attacke. Er ist oft begleitet von Übelkeit und Erbrechen und dauert minuten- bis stundenlang an. Die Attacken haben die Tendenz, in Häufungen während einiger Wochen aufzutreten und dann für einen variablen Zeitraum – manchmal jahrelang - abzuflauen.

Vor Prosper Menières Erstbeschreibung (Menière 1861) der Erkrankung glaubte man, dass Schwindelattacken grundsätzlich von einer Art Schlaganfall oder Epilepsie herrührten. Es ist sein wohl größter Verdienst, gegen dieses vorherrschende Dogma das erkrankte Innenohr als Ursache von Schwindelsymptomen erkannt zu haben.

Der Nystagmus während einer Schwindelattacke verläuft meist in horizontaler Richtung. Dabei tritt ganz zu Beginn der Attacke für ca. 20 Sekunden ein Reiznystagmus auf, gefolgt von einem paralytischen Nystagmus (Bance, Mai et al. 1991). Viel später kehrt sich die Nystagmusrichtung wieder um, dieses Phänomen wird Erholungsnystagmus genannt (Brown, Mcclure et al. 1988).

### 3.2. Langzeitverlauf der Schwindelattacken

Mehrere Studien liefern Hinweise darauf, dass sich die Schwindelattacken im langjährigen Verlauf allmählich bessern. Tokamasu (Tokumasu, Fujino et al. 1995) ermittelte bei einer Beobachtungsdauer von 3-15 Jahren eine durchschnittliche Attackenfrequenz von 4,5 pro Jahr. Immerhin 24% der Patienten hatten in diesem Zeitraum eine attackenfreie Phase von 1 Jahr Dauer. In einer weiteren Studie (Tokumasu, Fujino et al. 1996) mit einem Beobachtungszeitraum von 16 Jahren berichtete er, dass die Hälfte der Patienten weniger als 1 Schwindelattacke pro Jahr hatten und 29% attackenfrei über einen Zeitraum von 2 Jahren waren. Green et al. (Green, Blum et al. 1991) stellten fest, dass sich die Schwindelattacken in 50% der Patienten einstellten und in 28% der Patienten verbesserten, bei einem follow-up von über 14 Jahren. In einer weiteren Studie (Perez-Garrigues, Lopez-Escamez et al. 2008) waren gar 60% der Patienten nach 10 Jahren frei von Schwindelattacken – im Vergleich zu 18% während des ersten Jahres. Hierbei blieb die Dauer der Attacken unverändert über 30 Jahre. Stahle berichtete 1991 (Stahle, Friberg et al. 1991) in seinem Patientengut über eine mittlere Attackenfrequenz von 6-11 während eines Beobachtungszeitraumes von bis zu 20 Jahren, diese reduzierte sich auf 3-4 pro Jahr nach über 20-jähriger Beobachtung.

Ein sogenanntes „Ausbrennen“ existiert dennoch wohl nicht in der ursprünglich angenommenen Form. Green et al. (Green, Blum et al. 1991) stellten fest, dass bei einer Follow-up-Untersuchung der Anteil der Patienten mit verstärktem Schwindel nach 14 Jahren höher war als nach 9 Jahren. Dies ist vermutlich durch den Befall des zweiten Ohres zu erklären, da die meisten dieser Patienten bilateral erkrankt waren. Außerdem sprechen die Daten einer neueren Studie aus Finnland (Havia and Kentala 2004) gegen eine Spontanremission der Erkrankung. Havia berichtet über eine Attackenfrequenz von einmal monatlich bei 63% der Patienten zu Beginn der Erkrankung. Nach 20 Jahren war dies immerhin noch bei 1/3 der Patienten der Fall. Die Autoren fanden keine signifikanten Unterschiede in Häufigkeit, Intensität und Dauer der Schwindelattacken in Abhängigkeit der Krankheitsdauer. Außerdem nahm die Dauer der Attacken im Verlauf zu und der Anteil der Patienten mit schweren Schwindelattacken erhöhte sich im Verlauf von 42% auf 75%. Nach 20 Jahren bewertete keiner der Patienten seine Schwindelattacken als mild.

### 3.3. Langzeitverlauf des Hörverlustes

Viele Studien fanden, dass die hauptsächliche Hörverschlechterung in den ersten Jahren des Krankheitsverlaufes stattfindet, gefolgt von einer Phase der langsameren Progression (Enander and Stahle 1967; Stahle and Bergman 1967; Thomas and Harrison 1971; Stahle 1976; Tokumasu, Fujino et al. 1996). Eine Fluktuation der Hörschwelle wird in ca. 40 % der Patienten gefunden, und zwar sowohl im Anfangs- als auch im fortgeschrittenen Stadium. Dabei fluktuieren die tieferen Frequenzen häufiger und ausgeprägter als die höheren Frequenzen (Thomas and Harrison 1971; Tokumasu, Fujino et al. 1996). Nach einer Beobachtungszeit von über 20 Jahren wiesen 82% der Patienten einen durchschnittlichen Hörverlust von über 50 dB (im Gegensatz zu 10% bei Erkrankungsbeginn) auf und keiner der Patienten hatte weniger als 30 dB mittleren Hörverlust (Friberg, Stahle et al. 1984; Stahle, Friberg et al. 1991). Im Frühstadium sind meistens die tiefen Frequenzen betroffen (Goodman 1965; Eliachar, Keels et al. 1973). Später steigert sich dann der Anteil der flachen Kurvenverläufe des Audiogramms von anfangs 21% auf 74% nach 15 Jahren (Stahle, Friberg et al. 1991).

Daher sollte man die Patienten nicht dahingehend beraten, dass sie einen durchschnittlichen Hörverlust von X dB pro Jahr zu erwarten hätten. Vielmehr ist davon auszugehen, dass ein durchschnittlicher Hörverlust von ca. 50 dB nHL im Verlauf von etwa 10 Jahren auftritt,

gefolgt von einem deutlich langsameren Fortschreiten des Hörverlustes (Abb. 4). Dabei kommt es durchaus auch zu beiderseitiger Ertaubung; ca. 4% aller mit einem Kocheaimplantat versorgten erwachsenen Patienten sind am M. Menière ertaubt (Lustig, Yeagle et al. 2003).

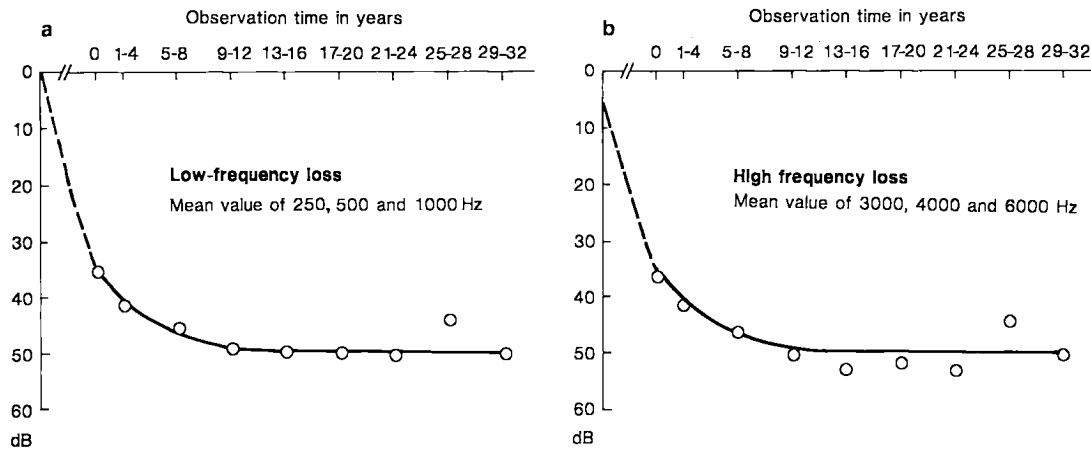


Abb. 4 (Friberg, Stahle et al. 1984): Hörschwelle in Abhängigkeit der Krankheitsdauer.

### 3.4. Bilateralität

Nur etwa 2% der Patienten zeigen von Beginn an einen Befall beider Ohren (Greven and Oosterveld 1975; Oosterveld 1979). Die berichteten Häufigkeiten für bilaterale Beteiligung variieren insgesamt stark – von 2% bis 73% - in Abhängigkeit vom Beobachtungszeitraum, von den diagnostischen Kriterien und von der Definition des Befalls des zweiten Ohres. Wenn dieser kontralaterale Befall anhand audiometrischer und klinischer Kriterien festgestellt wurde, reduzierte sich die Spannweite auf 2% bis 47% (Greven and Oosterveld 1975; Morrison 1975; Balkany, Sires et al. 1980; Friberg, Stahle et al. 1984; Morrison 1986; Green, Blum et al. 1991; Stahle, Friberg et al. 1991). Bei längeren Beobachtungszeiträumen von 20 Jahren und mehr steigt die Rate der Bilateralität auf 47% an (Friberg, Stahle et al. 1984; Morrison 1986; Green, Blum et al. 1991; Stahle, Friberg et al. 1991; Havia and Kentala 2004).

### 3.5. Sturzattacken

Die besser unter dem Begriff „drop attacks“ bekannten Sturzattacken bei Menière-Patienten sind plötzlich einsetzende Sturz- oder Beinahe-Sturz-Ereignisse ohne Bewußtseinsverlust, im Sinne eines plötzlichen Verlustes der Fähigkeit zur aufrechten Körperhaltung. Sie resultieren wahrscheinlich aus einer plötzlichen mechanischen Deformation der Otolithenorgane aufgrund von Druckgradienten im Innenohr (Baloh, Jacobson et al. 1990; Timmer, Zhou et al. 2006). Als Teil der initialen Manifestation des M. Menière treten sie selten auf; im weiteren Verlauf, bei einem follow-up von 10 Jahren oder länger, leiden etwa 3-7% der Patienten unter ihnen (Black, Effron et al. 1982; Janzen and Russell 1988; Baloh, Jacobson et al. 1990). Zwischen Patienten mit und Patienten ohne Sturzattacken scheint bei der quantitativen audiovestibulären Funktion kein Unterschied zu bestehen (Baloh, Jacobson et al. 1990).

### 3.6. Lebensqualität

Die Auswirkungen des M. Menière auf den Menschen sind mannigfaltig. In der klinischen Praxis zeigt sich immer wieder, dass die Patienten teilweise stärker unter der Angst vor der nächsten Attacke leiden als unter der Attacke selbst.

Indem sie Menière-Patienten 6 verschiedene Fragebögen auf einmal ausfüllen ließen, fanden Söderman et al. (Soderman, Bagger-Sjoberg et al. 2002) heraus, dass der Schwindel hauptsächlich die physische Dimension und Tinnitus und Hörminderung hauptsächlich die psychosoziale Dimension beeinflussen.

Auch allgemeine Instrumente wie der SF-12 (physical, mental) zeigen eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität von Menière-Patienten (Anderson and Harris 2001).

Immer wieder wurde darauf hingewiesen, dass Menière-Patienten auch deutliche psychopathologische Befunde aufweisen, wie z.B. eine klinisch relevante Depression.

Teilweise vermutete man, dies sei auf eine entsprechende Veranlagung der Patienten zurückzuführen. Jedoch besteht mittlerweile generell Einigkeit darin, dass die mit dem M. Menière assoziierten psychologischen Aspekte eine Konsequenz der Erkrankung darstellen (Savastano, Maron et al. 1996; Kinney, Sandridge et al. 1997). Dies ist auch gut nachvollziehbar, wie Cawthorne und Hewlett (Cawthorne and Hewlett 1954) schon 1954 trefflich ausdrückten:

*„After we have learned to walk we expect to be able to move freely in an environment which is solid and stable. Though we may voluntarily give up this comfortable state, as when we travel by sea or by air, at least we know what to expect. For the patient with Meniere's disease this trust in the behaviour of his surroundings no longer exists. From time to time he has experienced the sensation of movement of his environment or of himself when reason tells him that they should be still. His feeling of security is further undermined by nausea and vomiting, and in addition his distress is increased by deafness and tinnitus. It is not surprising that these symptoms often suggest a widespread disorder involving at least the nervous and digestive systems, but it is now generally agreed that in almost every case the disorder has its source in the internal ear.“*

Auf der „quality of well-being scale“ rangieren Menière-Patienten zwischen Alzheimer-Patienten und AIDS- und Krebspatienten 6 Tage vor dem Tod (Anderson and Harris 2001), woran deutlich wird, dass der M. Menière eine der am stärksten beeinträchtigenden nichtletalen Erkrankungen ist.

In einer landesweiten japanischen Studie waren 54,7% der Menière-Patienten massiv in ihrem täglichen Leben eingeschränkt, die meisten davon aufgrund der rezidivierenden Schwindelattacken (Watanabe 1981). Auch 5 Jahre nach Krankheitsbeginn waren noch mehr als die Hälfte der Patienten arbeitsunfähig (Watanabe, Mizukoshi et al. 1995).

In einer aktuellen Studie (Levo, Stephens et al. 2010), durchgeführt an Mitgliedern einer finnischen Selbsthilfegruppe, zeigte sich, dass die Schwindelsymptomatik den ausschlaggebenden Einfluß auf das Leben der Menière-Patienten hat, und dass weitere hauptsächliche Faktoren Kommunikationsprobleme aufgrund der Hörminderung, Erschöpfung, Einschränkungen der aktiven Lebensführung, Unsicherheit sowie Angst waren. Die Autoren fanden, dass die International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) gut geeignet ist, die Auswirkungen des M. Menière auf die Lebensqualität der Patienten auch auf individueller Ebene abzubilden. Die Antwortrate der Fragebogenstudie war mit 80% zufriedenstellend hoch, allerdings bestand ein deutliches Übergewicht weiblicher Patienten, mit einer Quote von 147:36.

Leider besteht aktuell keinerlei Konsens über eine einheitliche Verwendung bestimmter Instrumente zur Messung sowohl der krankheitsspezifischen als auch der allgemeinen Lebensqualität im Rahmen von Therapiestudien. Die einzigen von einer Fachgesellschaft per

Leitlinie empfohlenen Instrumente, nämlich die A-F-Klassifikation der Schwindelkontrolle und die Functional Level Scale der AAO-HNS-Richtlinien von 1995, haben sich als nicht gut geeignet erwiesen (Soderman, Bagger-Sjoback et al. 2002).

### **3.7. Wettereinflüsse**

Wladislavosky-Waserman et al. geben in ihrer Studie eine Fallzahlhäufung am Übergang von Winter zu Frühling an (Wladislavosky-Waserman, Facer et al. 1984). Naito berichtet eine höhere Fallzahl in Herbst und Winter (Naito 1962). Epidemiologische Studien in Japan zeigten eine Koinzidenz des Krankheitsbeginns mit dem Durchzug einer Kaltfront (Watanabe, Mizukoshi et al. 1995).

## 4. Pathologie

Seit Ende der 30er Jahre kennt man bereits ein pathologisches Korrelat des M. Menière, nämlich den endolymphatischen Hydrops (Hallpike and Cairns 1938; Yamakawa 1938). Dies ist eine Vergrößerung des Endolymphraumes zuungunsten des Perilymphraumes des Innenohres. Er tritt am häufigsten im Ductus cochlearis und im Sacculus auf, kann aber auch den Utriculus und die Bogengänge betreffen (Merchant, Rauch et al. 1995). Allerdings gibt es ebenfalls Patienten mit einem scheinbar idiopathischem Menière-Syndrom ohne Endolymphhydrops und nicht alle im Felsenbeinpräparat einen Hydrops aufweisenden Patienten litten zu Lebzeiten an einem klinischen Menière-Syndrom (Merchant, Adams et al. 2005). Eine neuere Studie (Morita, Kariya et al. 2009) untersuchte 53 Felsenbeine (31 Kontrollen, 6 Bilateralen M. Menière, 16 Unilateralen M. Menière) und fand in allen klinisch betroffenen Innenohren einen Endolymphhydrops. Durch 3D-Rekonstruktion der histologischen Schnitte und Volumetrie konnte erstmals die Zunahme des Endolymphraumes quantifiziert werden: Das durchschnittliche Gesamtvolumen von Ductus cochlearis, Sacculus und Utriculus war bei den Patienten mit M. Menière mit 64  $\mu$ l deutlich erhöht im Vergleich zu 20  $\mu$ l bei den Kontrollpersonen.

Ein ähnliches Phänomen, die basalwärtige Verdrängung der Basilarmembran der apikalen Kochleawindung, wurde 1996 von Nageris et al. (Nageris, Adams et al. 1996) beschrieben. Bei den Felsenbeinen der Patienten mit M. Menière bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Ausprägung des Endolymphhydrops und der Basilarmembranverdrängung. In 57% der 23 erkrankten Felsenbeine war die Verdrängung maximal ausgeprägt, d.h. die Basilarmembran adherierte an der knöchernen Wand der Scala tympani. Ursächlich für die Basilarmembranverdrängung der apikalen Windung (sie wurde histologisch in den anderen Windungen nicht nachgewiesen) ist vermutlich die Tatsache, dass die Basilarmembran im apikalen Abschnitt breiter und elastischer ist als im basalen Abschnitt und außerdem apikal die Lamina spiralis keine stützende Knochenstruktur besitzt.

Über die übrigen morphologischen Veränderungen beim M. Menière herrscht weniger Klarheit. Die Erforschung der Innenohrpathologie wurde lange Zeit nicht systematisch vorangetrieben. Bis 1995 waren in der Weltliteratur nur von 100 Patienten mit M. Menière Untersuchungen an deren Felsenbeinen veröffentlicht worden (Merchant, Rauch et al. 1995), und vielen davon lagen nur mangelhafte klinische Informationen zugrunde.

Oft wird eine vestibuläre Fibrose beobachtet, wobei es zur Ausbildung von bandartigen Bindegewebsstrukturen kommt. Diese können eine Verbindung zwischen der Stapesfußplatte und der Macula des Utriculus herstellen, was eine Erklärung für das positive Hennebert-Zeichen (positives Fistelsymptom) sein kann (Nadol 1977).

Das Konzept der „perisakkulären Fibrose“, also eine überschießende Bindegewebsbildung um den Saccus endolymphaticus herum, wurde von verschiedenen Autoren verbreitet (Arenberg, Marovitz et al. 1970; Norback and Arenberg 1979; Schindler 1980; Yazawa and Kitahara 1981; Arenberg, Norback et al. 1985). In einer verblindeten kontrollierten Studie von Wackym et al. (Wackym 1995) ergab sich jedoch kein Unterschied in der Bindegewebsdichte des Saccus endolymphaticus und des Ductus endolymphaticus zwischen Patienten und Kontrollen. Hingegen wurde ein signifikanter Unterschied entdeckt, wenn verschiedene anatomische Lokalisationen der Probeentnahme (von proximal nach distal entlang des Saccus/Ductus endolymphaticus) verglichen wurden.

Im Saccus endolymphaticus von Patienten mit M. Menière wurde eine erhöhte Menge an intraluminalem Präzipitat (bestehend aus vom Saccus endolymphaticus sezerniertem Glykoprotein) nachgewiesen (Ikeda and Sando 1984). Außerdem gibt es ultrastrukturelle Hinweise auf einen veränderten Glykoproteinmetabolismus: Die Glykoproteinsynthese im



rauen endoplasmatischen Retikulum und Golgi-Komplexen scheinen bei Patienten hyperaktiv zu sein (Wackym, Linthicum et al. 1990). Im Saccus endolymphaticus akkumuliertes Glykoprotein könnte durch seinen osmotischen Effekt die Innenohrhomöostase stören und zum endolymphatischen Hydrops beitragen.

Elektronenmikroskopisch wurden zunächst angebliche Viruspartikel in den Felsenbeinen von Patienten gefunden (Palva, Hortling et al. 1978). Jedoch stellten sich diese, nach Weiterentwicklung der Elektronenmikroskopie, als normale anatomische Strukturen heraus (Wackym, Storper et al. 1992).

Elektronenmikroskopisch nachgewiesene Veränderungen der cochleären Haarzellen sind Zilienfusionen und eine basalwärts gerichtete Verlagerung der äußeren Haarzellen mit Verlust des Kontaktes zur Kutikularplatte (Kimura, Ota et al. 1976; Nadol and Thornton 1987).

Weitere Befunde sind ein Verlust der Nervenfasern in der Lamina spiralis ossea (Spoendlin, Balle et al. 1992) sowie eine reduzierte Anzahl afferenter Nervenendigungen und afferenter Synapsen an der Basis der inneren und äußeren Haarzellen (Nadol and Thornton 1987).

Die Anzahl der kochleären und vestibulären Haarzellen und Neurone des Ganglion spirale und des Ganglion Scarpae galten lange Zeit als unverändert bei Patienten mit M. Menière (Merchant, Rauch et al. 1995). Durch Anwendung der differentiellen Interferenzkontrastmikroskopie gelang es Tsuji et al. (Tsuji, Velazquez-Villasenor et al. 2000), eine signifikante Reduzierung der Typ-II-Haarzellen aller fünf vestibulären Endorgane und der Neurone des Ganglion Scarpae nachzuweisen.

Eine neuere Untersuchung von Kariya et al. (Kariya, Cureoglu et al. 2007) an 39 Felsenbeinen (22 Patienten, 17 Kontrollen) fand einen deutlichen Verlust an Neuronen des Ganglion spirale, und zwar sowohl des ipsilateralen als auch des kontralateralen Ohres bei Patienten mit unilateralem M. Menière. Ähnlich ausgeprägt war der Verlust kochleärer innerer und äußerer Haarzellen (ca. 70%).

Die Stria vascularis war bei den Patienten atroph (gemessen an der Fläche) und wies außerdem eine deutlich reduzierte mittlere Anzahl an Gefäßen (1,5 vs. 2,5) auf (Kariya, Cureoglu et al. 2009). Die Dichte der Fibrozyten im Ligamentum spirale hingegen war nicht verändert (diese spielen eine wichtige Rolle beim „K<sup>+</sup>-Recycling“ des Innenohres).

Interessanterweise waren diese Befunde unabhängig von der Ausprägung des endolymphatischen Hydrops, was die Frage aufwirft: Geschehen die histopathologischen Veränderungen, bevor es zu nachweisbarem Hydrops kommt, oder gar unabhängig vom Hydrops?

Zusammenfassend ist der Endolymphhydrops beim M. Menière pathohistologisch gut dokumentiert, außerdem kommt es zu einer Verdrängung der Basilarmembran in Richtung der Scala tympani. Manche Befunde (perisakkuläre Fibrose, Viruspartikel) konnten nicht bestätigt werden. Die kochleären und vestibulären Haarzellen zeigen degenerative Veränderungen. Außerdem kommt es zum Zellverlust im Ganglion spirale und im Ganglion scarpae. Die Stria vascularis (das „Kraftwerk“ der Innenohrhomöostase) weist eine Atrophie sowie reduzierte Gefäßanzahl auf. Die bisherigen pathologischen Befunde bei Menière-Patienten lassen keine definitiven Rückschlüsse auf die zeitliche Sequenz der pathophysiologischen Ereignisse oder die relative Bedeutung der einzelnen Befunde für den Krankheitsverlauf zu.

## 5. Ätiologie und Pathophysiologie

Ätiologie (was führt zum M. Menière?) und Pathophysiologie (welche krankhaften Prozesse spielen sich beim M. Menière ab?) sollten nicht getrennt betrachtet werden, da beides ungeklärt ist: Meist versucht man, über (vermutete) pathophysiologische Vorgänge die Ätiologie zu ergründen oder umgekehrt, ausgehend von (vermuteten) ätiologischen Faktoren, die Pathophysiologie zu erklären, daher sind beide meist eng miteinander verknüpft. Die wichtigen am Menschen gewonnenen Daten sind meist deskriptiver Natur (s. Kap. 4.). Im Folgenden werden zunächst die wichtigsten experimentellen Erkenntnisse aus Tiermodellen vorgestellt, danach wird auf die verschiedenen Erklärungsversuche / Hypothesen zum M. Menière- unter Berücksichtigung von Tier- und humanen Studien - eingegangen.

### 5.1. Tiermodelle

#### 5.1.1. Obliteration des Saccus endolymphaticus beim Meerschweinchen („klassisches“ Modell)

Kimura berichtete 1965 (Kimura and Schuknecht 1965), dass durch ein Auffräsen und anschließendes Verschließen des Ductus endolymphaticus beim Meerschweinchen ein endolymphatischer Hydrops (ELH) erzeugt werden kann. In dieser Serie von 14 Tieren entstand in allen Individuen ein ELH, sowohl in der Cochlea als auch im Vestibulum. Bereits 24 Stunden nach dem Eingriff kam es zur Hydropsentstehung. Die maximale Erweiterung des Endolymphraumes wird nach 8 Wochen erreicht, zu diesem Zeitpunkt berührt die Reissner-Membran die knöcherne Wand der Cochlea, das Volumen der Endolympe steigt auf über 200% an (Horner 1993). Nach etwa 16 Wochen bleibt dann das Endolymphvolumen stabil (Salt and DeMott 1994). Wohlgemerkt führt dieser Eingriff bei höheren Säugetieren wie Kaninchen und Katze zum ELH, nicht jedoch beim Affen. Beim Meerschweinchen dagegen ist die Erfolgsrate nahezu bei 100% (Kimura 1982). Ein Wiedereröffnen des Ductus endolymphaticus im Verlauf führt nicht zu einer Änderung der Hydropsentstehung. Histologisch findet man bei diesem Modell eine Atrophie der äußeren und inneren Haarzellen, der Spiralganglien und der Stria vascularis, vor allem in apikalen Kochleaabschnitten. Vestibuläre Sinneszellen zeigen nur wenige Veränderungen (Kimura 1982).

Die elektrophysiologischen Veränderungen, die bei diesem Modell beobachtet wurden, variieren stark zwischen verschiedenen Autoren. Zusammengefasst nimmt das endokochleäre Potential (EP) während ungefähr der ersten 8 Wochen rapide ab, in dieser Zeit ändern sich die Konzentrationen von  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{Cl}^-$  in der Endolympe nicht deutlich. Danach bleibt das EP relativ stabil, während wahrscheinlich  $\text{K}^+$  und  $\text{Cl}^-$  abfallen und das  $\text{Na}^+$  ansteigt.  $\text{Ca}^{2+}$  steigt an, parallel zum Rückgang des EP. Das Compound action potential (CAP, direkt von der Cochlea abgeleitetes Aktionspotential in Antwort auf einen akustischen Stimulus) zeigt einen Anstieg der Hörschwelle, der nach einigen Tagen beginnt und zuerst die tiefen, dann die hohen und schließlich die mittleren Frequenzen betrifft (Horner 1993).

Phänotypisch wird ein zunehmender Hörverlust beobachtet, eine Parallele zum M. Menière. Jedoch findet man hierbei eine große Variation verschiedener Typen des Hörverlustes (Harrison, Orsulakova-Meyer zum Gottesberge et al. 1984): Normakusis, tief-bis-mittelfrequenter Hörverlust, schrägabfallender hochfrequenter Hörverlust, flacher pantonaler Hörverlust. Auch der zeitliche Verlauf war bei individuellen Tieren unterschiedlich. Die Diskrepanz zwischen verschiedenen Autoren bezüglich des Verlaufs des Hörverlustes stellen

auch Horner et al. (Horner 1995) fest, betonen aber zugleich, dass sie in ihren eigenen Studien eine typische Sequenz feststellten: Einige Tage nach dem Eingriff tritt ein Tieftonhörverlust ein, mit Fluktuationen von bis zu 25 dB, nach etwa 2 Monaten liegt dann meist ein „Peak-Audiogramm“ vor, d.h. eine hoch- und tieftonbetonte Hörminderung, nach 3-4 Monaten schließlich ein flaches Audiogramm. Horner weist außerdem darauf hin, dass das frühe funktionelle auditorische Defizit sowohl in tonotopischer als auch in zeitlicher Hinsicht zu den histopathologischen Befunden passt (selektive Atrophie der kurzen und mittleren Stereozilien auf den äußeren Haarzellen in allen Kochleawindungen außer der basalen Windung) und stellt die Hypothese auf, dass eine fortschreitende Atrophie der „tip links“ zwischen den Stereozilien eine intermittierende Funktionsstörung der mechanoelektrischen Transduktion hervorruft und somit die fluktuierende Hörschwelle erklärt. Attackenartige Gleichgewichtsstörungen, wie sie typisch für den M. Menière sind, entwickelt dieses Tiermodell hingegen nicht. Kitahara et al. untersuchten 53 Tiere und fanden keinen Spontannystagmus (Kitahara, Takeda et al. 1982). Aran et al. stellten bei einem Teil der Tiere eine Asymmetrie des vestibulookulären Reflexes bei Stimulation mit niedrigfrequenter Rotation (Aran, Rarey et al. 1984) fest. Andrews et al. (Andrews and Honrubia 1988) versuchten, durch eine zusätzliche Störung der Innenohrhomöostase eine vestibuläre Dysfunktion aufzudecken: durch Kopf-Tief-Lage erhöhten sie den intrakraniellen und den intralabyrinthären Druck bei einseitig nach der Kimura-Methode operierten Tieren und konnten dabei bei fast allen Tieren einen Spontannystagmus per Elektronystagmographie nachweisen.

Zusammenfassend hat dieses Tiermodell, welches über Jahrzehnte hinweg vielerorts eingesetzt wurde, leider keine entscheidenden Fortschritte bei der Aufklärung des M. Menière erbracht. Es führt zuverlässig in (fast) allen behandelten Tieren zum ELH und weist phänotypisch eine Hörminderung auf, die recht stark von Labor zu Labor zu variieren scheint. Während bei Menière-Patienten die Ionenkonzentrationen in der Endolymphe und auch der ATPase-Gehalt weitgehend normal sind, sinkt bei diesem Modell der ATPase-Gehalt und es kommt zu erhöhten  $\text{Na}^+$  und erniedrigten  $\text{K}^+$ -Konzentrationen in der Endolymphe (Silverstein 1996).

Wichtige Nachteile des Modells sind die hohe Invasivität des Eingriffs, welcher zum ELH führt sowie die Abwesenheit von Schwindelattacken und reproduzierbarer vestibulärer Dysfunktion.

### **5.1.2. Variationen des „klassischen“ Modells**

Um den vestibulären Blutfluss bei ELH zu untersuchen, bedienten sich Reddy et al. (Reddy, Burgio et al. 2000) der mongolischen Wüstenrennmaus, da deren vaskuläre Versorgung der menschlichen ähnlich ist. Sie erzeugten durch Obliteration des Aquaeductus vestibularis einen ELH (Kimura, Trehey et al. 1995; Kimura, Trehey et al. 1996).

### **5.1.3. Zwei-Phasen-Modell**

Um den M. Menière des Menschen, mit seiner chronisch-progressiven und seiner paroxysmalen Komponente, besser zu modellieren als dies im klassischen Tiermodell der Fall war, entwickelten Dunnebier et al. (Dunnebier, Segenhout et al. 1997) ein ELH-Modell im Meerschweinchen, das auf zwei Mechanismen beruht: 1) eine chronische Dysfunktion des Saccus endolymphaticus (ELS), hervorgerufen durch eine sanfte chirurgische Destruktion des

distalsten Anteils des ELS und 2) eine akute stressinduzierte Endolymphproduktion, hervorgerufen durch eine Stimulation der  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  der Stria vascularis durch Aldosteron in supraphysiologischer Dosis. Interessant ist hierbei, dass die nur chirurgisch behandelten Tiere einen ELH v.a. der apikalen Kochlea entwickelten, während die nur medikamentös behandelten Tiere v.a. in der basalen Windung hydropisch wurden. Dieser Unterschied kann durch die Verteilung der strialen  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  erklärt werden, welche einen Gradienten von basal nach apikal aufweist. Beide Interventionen zusammen erzeugten in allen Windungen einen ELH. Histopathologisch wurden deutliche Veränderungen des ELS-Epithels gefunden: Die normalerweise zylindrischen Zellen des intermediären ELS-Anteils wurden durch kubische Zellen ersetzt, und die kubischen Zellen des distalen Anteils durch flache Zellen. Weiterhin fehlte das typische intraluminale Glykoproteinpräzipitat, was auf eine veränderte metabolische Aktivität des ELS hinweist. In einer elektronenmikroskopischen Studie (Dunnebie, Segenhout et al. 2001) wurden folgende histopathologische Veränderungen in diesem Modell gefunden: Während die inneren Haarzellen weitgehend intakt blieben, zeigten die äußeren Haarzellen folgende Sequenz: Zuerst wurden die kurzen Sterozilien dünner (was vermutlich zu einem Verlust der side-to-side tip links und dadurch der typischen W-Konfiguration der Stereozilien führte), dann begann der Verlust der kurzen Stereozilien. Danach folgten dieselben Veränderungen der mittleren und schließlich der äußeren Stereozilien. Danach atrophierten die äußeren Haarzellen (ÄHZ) und wurden durch Stützzellen ersetzt. Dabei waren vor allem die 2. und die 3. Reihe der ÄHZ betroffen und außerdem die Veränderungen apikal stärker ausgeprägt als basal. Insgesamt schienen diese morphologischen Veränderungen nicht direkt mit der Ausprägung des ELH zu korrelieren. V.a. in den basalen Abschnitten kam es zwar zum ELH, aber nicht zu den morphologischen Veränderungen. Zwei mögliche Erklärungen hierfür sind: 1) Der ELH ist nicht die primäre Ursache für die Veränderungen oder 2) Die basalen Haarzellen sind resistenter gegen den Hydrops.

#### 5.1.4. Injektion künstlicher Endolymph

Durch Einbringen einer in ihrer Ionenzusammensetzung zur Endolymph identischen Lösung in den Ductus cochlearis beim Meerschweinchen wird ein ELH mit Vorwölbung der Reissner-Membran erzeugt (Jin, Guo et al. 1990). Dies soll ein Modell für einen akuten ELH sein (im Gegensatz zum chronischen ELH des klassischen Modells). Es wurden keine pathologischen Veränderungen der Stria vascularis und der Haarzellen beobachtet. Bei diesem Modell wurde kein Abfall des endokochleären Potentials (EP) beobachtet (Kakigi and Takeda 1998), im Gegensatz zum klassischen Modell (siehe oben). Daraus folgt, dass der Zusammenbruch des EP beim chronischen ELH-Modell nicht durch den ELH selbst, sondern durch eine chronische Veränderung des Innenohrs bedingt ist. Eine elektronenmikroskopische Untersuchung fand keine Veränderung des ELS in Gegenwart des akuten ELH (Valk, Wit et al. 2005). Valk et al. nutzten dieses Modell, um die Effekte eines „destruktiven ELH“ einschließlich der Ruptur der Reissner-Membran zu untersuchen (Valk, Wit et al. 2006). Durch eine zehnmal wiederholte Endolymphinjektion zu je 0,5 µl erzeugten die Autoren eine Membranruptur bei 2,5-3,5 µl und untersuchten die Kochleafunktion und den Endolymphdruck vor und nach der Ruptur. Erstaunlicherweise war das EP nach Eintritt der Membranruptur nicht vermindert. Die Distorsionsprodukte („cochlear microphonics“ und Otoakustische Emissionen) verhielten sich wie erwartet, indem sie zu jeder Injektion anstiegen – passend zu einer Verschiebung des „operating points“ der kochleären Transduktionsfunktion aufgrund der Auslenkung der Basalmembran durch den ELH. Erstaunlicherweise waren die Distorsionsprodukte auch nach Eintreten der Membranruptur noch eindeutig vorhanden.

Zusammenfassend ist dies ein Modell für den akuten ELH. Damit lässt sich der Effekt des „reinen“ ELH und der Basilarmembranverlagerung auf die kochleäre Mechanik untersuchen, ohne störende Einflüsse eines chronischen Innenohrschadens. Jedoch ist dies kein echtes Modell für den M. Menière, da der Mechanismus der ELH-Induktion ganz unterschiedlich ist.

### **5.1.5. Immunologisch induzierter Endolymphhydrops**

Der Saccus endolymphaticus (ELS) ist der einzige Ort im Innenohr, der immunkompetente Zellen beinhaltet. Yoo et al. (Yoo, Yazawa et al. 1983) gelang es, durch Immunisierung von Meerschweinchen mit bovinem Kollagen Typ II einen ELH zu erzeugen. Sie fanden außerdem eine Degeneration des Ganglion spirale, eine Atrophie des Cortischen Organs sowie eine milde Atrophie des Epithels des Ductus endolymphaticus.

Durch eine primäre systemische Immunisierung und sekundäre lokale Immunisierung in den ELS mit „keyhole limpet hemocyanin“ (KLH) wird eine Entzündungsreaktion im ELS und im übrigen Innenohr ausgelöst sowie ein kochleärer und vestibulärer Hydrops erzeugt (Tomiyama 1992). Dabei wurde zeitlich parallel zum Auftreten des ELH eine zelluläre Infiltration in Kochlea, Sacculus, Utriculus und v.a. im ELS gefunden (wo sie bei den meisten Tieren bis zu 7 Monate lang persistierte!). Ein ELH mit Hörverlust lässt sich auch durch eine Infusion von Kollagen-Typ-II-spezifischen monoklonalen murinen Antikörpern in die Scala tympani (Matsuoka, Kwon et al. 2002) oder durch Immunisierung von Meerschweinchen mit Kochleagewebe von Hühnern erzeugen (Orozco, Niparko et al. 1990)(Orozco CR 1990 Laryngoscope).

Zusammenfassend liegt bei diesem Modell ein völlig anderer Mechanismus als beim klassischen Modell vor. Passend dazu ist der Befund, dass der ELS immunologisch kompetentes Gewebe ist. Allerdings sind im humanen Innenohr bislang keine entzündlichen zellulären Infiltrate oder andere Zeichen eines Autoimmunprozesses gefunden worden.

### **5.1.6. Vasopressin-induzierter Endolymphhydrops**

Takeda et al. (Takeda, Takeda et al. 2000) erzeugten dosisabhängig einen ELH in Meerschweinchen, indem sie sie mit einer subkutanen chronischen Infusion mit Vasopressin behandelten. Auch hier war der ELH besonders apikal stark ausgeprägt. Siehe auch Kap. 5.5.

### **5.1.7. LPS-Aldosteron-Mausmodell**

In einem weiteren Versuch, ein dem M. Menière phänotypisch möglichst ähnliches Tiermodell zu entwickeln, benutzten Takumida et al. (Takumida, Akagi et al. 2008) eine Kombination aus reduzierter Endolymphabsorption und gesteigerter Endolymphproduktion, um einen ELH zu erzeugen. Hierfür behandelten sie CBA/J-Mäuse mit Lipopolysaccharid (LPS) intratympanal (reduziert die Absorption) sowie Aldosteron intraperitoneal (erhöht die Produktion). Auch in diesem Tiermodell war der ELH zuverlässig zu erzeugen und stärker in den apikalen Abschnitten ausgeprägt. Am ELS führte die Aldosterongabe zu einer Lumenerweiterung, einer Abflachung der Epithelzellen sowie kollabierten lateralen interzellulären Räumen (LIS), was die Auffassung stützt, dass Aldosteron über eine

Aktivierung der strialen  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase zu einer erhöhten Endolymphproduktion führt (Rarey, Tyneway et al. 1989; Juhn, Ikeda et al. 1991; ten Cate, Curtis et al. 1994). Intratympanal verabreichtes LPS induziert eine Otitis media sowie entzündliche Infiltrate in Kochlea und ELS (Lim, Kawauchi et al. 1990; Takumida, Anniko et al. 1998). In Takumidas Mausmodell fand sich histologisch am ELS eine Vermehrung des intraluminalen Präzipitats sowie eine Lumenverkleinerung, wie sie auch bei glyzerolbehandelten Mäusen beobachtet wurden (Takumida, Bagger-Sjoberg et al. 1989), was dafür spricht, dass LPS die Endolymphresorption vermindert.

Außerdem gelang es in diesem Modell, durch einen zusätzlichen Stressor - die intratympanale Gabe von Adrenalin (reduziert den Innenohrblutfluß für 5 Minuten auf 20%) - eine reversible vestibuläre Dysfunktion auszulösen: Die Tiere lehnten zur behandelten Seite, tendierten zur behandelten Seite zu drehen und hatten einen Spontannystagmus zur unbehandelten Seite. In normalen Mäusen führt die Adrenalingabe zu keinen morphologischen Veränderungen am Innenohr. Bei den Modellmäusen jedoch führt sie interessanterweise zu einem leichten Rückgang des kochleären ELH sowie zum Entstehen eines vestibulären ELH (der vorher nicht vorhanden war!), v.a. im Sacculus (Takumida, Akagi et al. 2009). Drei weitere Befunde in diesem Zusammenhang erlauben eine Interpretation dieses Tiermodells: 1) Ein reduzierter Innenohrblutfluss führt zu einem reduzierten Endolymphvolumen (Akagi, Takumida et al. 2008), 2) Adrenalin und Natriumnitroprussid (Vasodilatator) führen zu deutlichen gegensätzlichen morphologischen Veränderungen des ELS, 3) auch Glycerin reduziert das Endolymphvolumen und kann eine vestibuläre Dysfunktion in Tieren mit gestörter ELS-Funktion auslösen (Takumida, Bagger-Sjoberg et al. 1989). Es läßt sich folgern, dass in hydropischen Modellmäusen mit gestörter regulatorischer Funktion des ELS eine akute Reduktion des Endolymphvolumens als zusätzlicher Stressor benutzt werden kann, um vestibuläre Symptome zu erzeugen. Die Pathophysiologie dieses Tiermodells stellen die Autoren grafisch folgendermaßen dar:

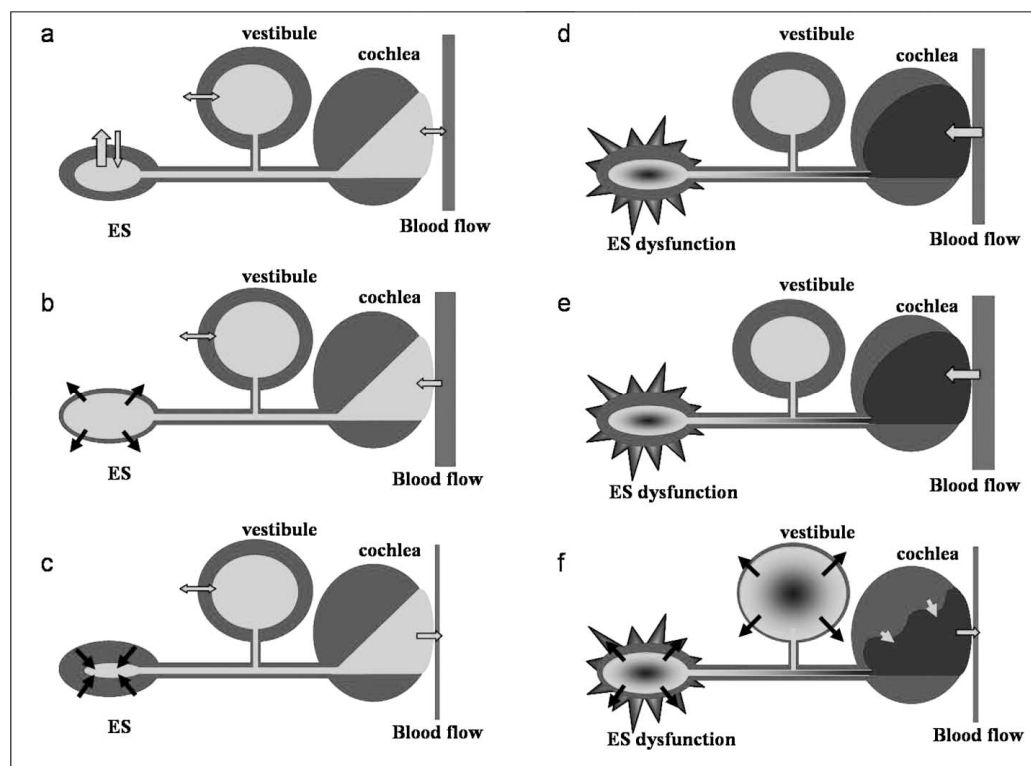


Abb. 5 (Takumida, Akagi et al. 2009): Schematische Darstellung der Veränderungen des Innenohrblutflusses in normalen (a,b,c) und Modellmäusen (d,e,f). (a) Die

Innenohrflüssigkeitshomöostase ist streng reguliert in normalen Tieren. (b) Wenn der Innenohrblutfluss erhöht wird, steigt das Endolymphvolumen an, reguliert durch die Erweiterung des Lumens des Saccus endolymphaticus (ES). (c) Wenn der Innenohrblutfluss reduziert wird, nimmt das Endolymphvolumen ab, reguliert durch den Kollaps des Lumens des ES und nachfolgende Sekretion von Glykoproteinen. (d) Tiermodell, mit ELH und Dysfunktion des Saccus endolymphaticus, aber ohne Schwindelsymptome. (e) Wenn der Innenohrblutfluss erhöht wird, resultieren keine offensichtlichen Veränderungen der Innenohrhomöostase. (f) Wenn der Innenohrblutfluss im Tiermodell reduziert wird, verringert sich das Endolymphvolumen in der Kochlea, während das Vestibulum hydropisch wird, mit resultierender Schwindelsymptomatik.

Zusammenfassend hat dieses Tiermodell zwei wichtige Vorteile gegenüber dem klassischen Modell: 1) Es ist weniger invasiv, da kein chirurgischer Eingriff erfolgt, 2) Es können vestibuläre Attacken ausgelöst werden. Es bietet – im Gegensatz zum klassischen Modell – eine Erklärung für den chronischen ELH und die Auslösung der Attacken durch zusätzliche Faktoren wie z.B. Stress, reduzierten Innenohrblutfluss, akuten ELH. Dadurch unterstützt es auch die Vorstellung, dass viele verschiedene Faktoren zu einer ELS-Störung und damit zu einem ELH führen können, und dann weitere Stressfaktoren (plötzliche Änderung des Endolymphdrucks, hydrostatische Druckänderung, veränderte Membranpermeabilität) die Attacken auslösen.

#### **5.1.8. Akuter Endolymphhydrops nach intratympanaler Wasserinjektion**

Um die Auswirkungen eines akuten Endolymphhydrops auf den ELS zu untersuchen, injizierten Akagi et al (Akagi, Takumida et al. 2008) Wasser in die Paukenhöhlen von CBA/J-Mäusen. Das Ergebnis war ein mäßiger ELH, v.a. in den apikalen Bereichen, ein erweitertes ELS-Lumen, kollabierte laterale interzelluläre Räume (LIS) sowie vermindertes intraluminales Präzipitat. Die Veränderungen waren bereits nach 2 Stunden reversibel. Dies weist darauf hin, dass der ELS u.a. durch Lumenänderungen aktiv Volumen und Druck des Endolymphraums reguliert. Dieses Modell erlaubt es, Auswirkungen eines akuten ELH – frei von sekundären pathologischen Veränderungen eines chronischen ELH – zu untersuchen. Allerdings kann eine intratympanale Wasserinjektion auch weitere Effekte als nur eine Erhöhung des Endolymphvolumens haben.

#### **5.1.9. Phex-Mausmutante**

Da der M. Menière beim Menschen spontan auftritt, und nicht etwa durch die Auswirkungen bestimmter Noxen, Traumata oder invasiver Eingriffe erklärbar ist, wäre auch das ideale Tiermodell eines, bei dem es spontan zu denselben morphologischen und phänotypischen Veränderungen kommt wie beim Menschen. Ein wichtiger Schritt in diese Richtung gelang Megerian et al. (Megerian, Semaan et al. 2008), indem sie das hemizygote männliche Tier der Phex<sup>Hyp-Duk</sup> – Maus, einer Allelmutante des Phex-Gens welches mit der x-chromosomal vererbten hypophosphatämischen Rachitis korreliert ist, charakterisierten: Die Modellmaus entwickelt spontan einen postnatalen asymmetrischen progressiven Hörverlust, dicht gefolgt von der Ausprägung eines ELH. Die tiefen Frequenzen sind tendenziell früher als die hohen Frequenzen betroffen. Der ELH beginnt in der apikalen Kochlea, weitet sich aber im Verlauf auf das gesamte Labyrinth aus. Die funktionellen Veränderungen gehen den strukturellen

Veränderungen voraus. Das hauptsächliche morphologische Korrelat des Hörverlustes ist in diesem Modell der primäre Verlust der Spiralganglionzellen. Phänotypische Zeichen einer vestibulären Dysfunktion treten nach 2-4 Wochen auf, passend hierzu wurde ein Fehlen der vestibulär evozierten myogenen Potentiale (VEMP) festgestellt (Sheykholeslami, Megerian et al. 2009). Weitere Veränderungen sind: verkürzte Hinterbeine, Hypophosphatämie, Hypokalziämie, rachitisartige Knochenveränderungen, kleine Körpergröße, veränderte Schädelform. Die knöcherne Labyrinthkapsel ist verdickt und umgeben von nichtmineralisiertem Knochen. Interessanterweise liegt keine Verengung des ELD vor. Dies spricht gegen eine Obstruktion des longitudinalen Endolymphflusses als Ursache für den ELH.

Zusammengefasst entsteht in diesem Mausmodell ohne jede Intervention von außen ein phänotypisch und morphologisch einigermaßen dem M. Menière ähnliches Bild. Die hauptsächliche morphologische Innenohrveränderung, die Degeneration des Ganglion spirale, sowie das Eintreten des Funktionsverlustes bevor morphologische Veränderungen nachweisbar sind, eröffnen neue Perspektiven bei der Erforschung der frühen pathophysiologischen Vorgänge beim M. Menière (s.a. Kap. 5.10.).

## 5.2. Genetik

Bei der Betrachtung der genetischen Faktoren des M. Menière fällt auf, dass insgesamt wenig Literatur zu diesem Thema vorliegt und dass die berichteten Häufigkeiten familiärer Menière-Fälle stark variieren. So analysierte etwa Birgerson (Birgerson, Gustavson et al. 1987) 91 Fälle in Uppsala und bei 13 davon stellte er einen familiären M. Menière fest, also in 14% seiner Population! Eine solch hohe Häufigkeit widerspricht jedoch der klinischen Praxis und der generellen Seltenheit von Berichten über familiären M. Menière. Die meisten anderen Autoren hingegen berichteten von geringeren Raten, wie etwa 5 von 190 Patienten in Grossbritannien, also 2,6% (Morrison 1981) oder 5,8 % in Japan (Mizukoshi, Ino et al. 1979). In seiner über mehr als 15 Jahre währenden Suche nach familiären Menière-Fällen in Grossbritannien konnte Morrison 46 Familien identifizieren, in denen mindestens 2 Mitglieder unter eindeutigem M. Menière litten. In dieser Population bestand ein leichtes Überwiegen weiblicher Patienten (63%). Der Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation lag meistens in der 4. Lebensdekade, also früher als in der Gesamt-Menière-Population. Dabei war bei fast allen Eltern-Kind-Paaren der Ausbruch beim jeweiligen Kind früher als beim Elternteil. Dies weist auf genetische Antizipation hin. Der Vererbungsmodus passt am besten zu einem autosomal-dominanten Vererbungsgang, mit einer Penetranz von ca. 60%. Dieser Vererbungsmodus und auch die Antizipation wird von vielen weiteren Studien aus Kanada, Finnland, Schweden, Brasilien und Deutschland gestützt (Oliveira and Braga 1992; Arweiler, Jahnke et al. 1995; Kotimaki, Sorri et al. 1999; Fung, Xie et al. 2002; Lynch, Cameron et al. 2002).

Allerdings gibt es bis heute noch keinen Bericht über monozygote Zwillinge mit M. Menière, was ein klarer Beweis für eine direkte Vererbung wäre.

Das Cochlin-Gen (COCH), welches mit DFNA9 assoziiert ist (ein autosomal dominant vererbter nicht-syndromaler Hörverlust) wurde als Kandidatengen bei familiärem M. Menière vermutet. Allerdings konnten in 26 Familien mit familiärem M. Menière keine signifikanten Mutationen in den Exons dieses Gens gefunden werden (Morrison and Johnson 2002), was COCH zu einem sehr unwahrscheinlichen Kandidaten macht. Auch für weitere Kandidatengene existiert bislang keine nachgewiesene Assoziation (Vrabec 2010).



Zusammenfassend kann man wohl die Häufigkeit familiärer Menière-Fälle auf ca. 5 % schätzen. Es herrscht Übereinstimmung über einen autosomal-dominanten Vererbungsgang und über einen früheren Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation in erblichen Fällen, was möglicherweise auf genetische Antizipation zurückzuführen ist. Der direkte Beweis einer Vererbung des M. Menière in Form von monozygoten betroffenen Zwillingen steht noch aus.

### 5.3. Endolymphzirkulation

Der endolymphatische Hydrops (ELH) als primäres morphologisches Korrelat des M. Menière legt es nahe, eine Störung der Endolymphzirkulation zu vermuten, also entweder eine überschießende Produktion oder eine verminderte Resorption. Dabei stand lange Zeit der longitudinale Endolymphfluß im Fokus der Forschung und Therapie: Die Endolymph wird durch die Stria vascularis in den Ductus cochlearis sezerniert und fließt dann, über Ductus reuniens, Vestibulum, Ductus endolymphaticus (ELD), in den Saccus endolymphaticus (ELS), wo sie resorbiert wird. Für diese Hypothese spricht die Möglichkeit, durch Verschuß des Ductus reuniens einen ELH zu erzeugen (Kimura 1982). Außerdem fanden Salt et al. Hinweise auf ein unidirektionales membranöses Ventil, den Sinus endolymphaticus (Salt and Rask-Andersen 2004). Dagegen spricht, dass ein ELH auch bei ungestörtem longitudinalem Abflußweg der Endolymph entstehen kann, so z.B. bei der Phex-Mausmutante (s. Kap. 5.1.9.). Es scheint, dass der radiale Endolymphfluss (die Produktion und Resorption an allen Stellen des Ductus cochlearis) für die Regulation von Zusammensetzung und Fluss der Endolymph wichtiger ist als der longitudinale Endolymphfluß (Salt and DeMott 1997).

### 5.4. Innenohrhomöostase, Funktion des Saccus endolymphaticus

Ein wichtiger Mechanismus der Innenohrhomöostase ist die Aufrechterhaltung des endokochleären Potentials durch die  $K^+$ -Rezirkulation über die Stützzellen des Cortischen Organs, die Fibrozyten des Ligamentum spirale und die Marginalzellen der Stria vascularis (Wangemann 2002). Zwischen hydropischen humanen Felsenbeinen und Kontrollen besteht allerdings kein Unterschied hinsichtlich der Dichte der  $Na^+$ - $K^+$ -ATPase der Stria vascularis (Keithley, Horowitz et al. 1995).

Der ELS ist weit davon entfernt, nur ein passives Reservoir für Endolymph zu sein. Seine Anatomie weist auf seine Beteiligung bei Transportfunktionen sowie bei der Sekretion von Makromolekülen, Beseitigung von Abbauprodukten und regulatorische Funktionen in Bezug auf Immunologie und Volumen- und Druckverhältnisse im Innenohr hin und es erscheint logisch, dass Störungen des ELS die Innenohrfunktion beeinträchtigen können (Rask-Andersen, Bredberg et al. 1981; Takumida, Bagger-Sjoberg et al. 1989; Rask-Andersen, DeMott et al. 1999).

Im Modell des akuten ELH haben Salt und DeMott (Salt and DeMott 1997) gezeigt, dass kleine Volumenänderungen lokal in der Koehlea korrigiert werden, wohingegen größere Störungen einen longitudinalen Endolymphfluss aus der Koehlea heraus bewirken. Durch den Ductus reuniens, Sacculus und ELD erreicht die Endolymph schließlich den ELS. Diese Anordnung könnte einen Mechanismus zur Korrektur des Innenohrlüssigkeitsvolumens repräsentieren. Da das gesamte Endolymphvolumen beim Meerschweinchen 4,7 µl beträgt (Shinomori, Spack et al. 2001), entspricht eine experimentelle Volumenerhöhung um 1,1 µl einem ELH von 23%. Möglicherweise liegt dieser noch innerhalb der Kompensationsmöglichkeiten des Innenohrs. Dazu würde passen, dass in einer anderen Studie (Valk, Wit et al. 2004) ein gleichstarker ELH nur einen geringen und vorübergehenden Effekt

auf die kochleäre Funktionen, gemessen als Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE), hatte. Allerdings erscheint es zweifelhaft, dass der relative kleine ELS alleine einen Endolymphüberschuss dieser Größenordnung kompensieren kann. Dieser könnte vom perisakkulären Gewebe und Gefäßnetzwerk aufgenommen werden. Hierfür wäre der Sinus sigmoideus mit seiner engen Lagebeziehung zum ELS ein wichtiges Gefäß (Rask-Andersen 1979). Dafür spricht, dass nach einer Trennung des ELS vom umgebenden Gefäßnetz ein ELH resultiert (Lee and Kimura 1992).

Weitere Anhaltspunkte für die Bedeutung des ELS im Zusammenhang mit ELH liefern die Daten aus dem Aldosteron-LPS-Tiermodell (s. Kap. 5.1.7.).

## 5.5. Vasopressin und Aquaporine

Aquaporine (AQP) sind Wasserkanäle und wichtig für den Flüssigkeitshaushalt z.B. in Gehirn, Niere und Lunge. Im menschlichen Innenohr werden AQP 2,3,6 im Epithel des ELS und AQP 1,4,5 im Ligamentum Spirale exprimiert (Beitz, Zenner et al. 2003). AQP 2 ist das einzige hormonell kontrollierte Aquaporin, es wird durch Vasopressin (VP = ADH) aktiviert. Im Innenohr der Ratte wird VP-Rezeptor mRNA vom Nierentyp transkribiert (Kitano, Takeda et al. 1997). Da die hauptsächliche Wirkung dieses VP-Rezeptors in der Wasserregulation besteht, ist anzunehmen, dass VP eine wichtige Rolle bei der Regulation der Innenohrflüssigkeit spielt.

Indirekte Hinweise hierauf, dass VP die Endolymphsekretion steuern kann, ergeben sich aus Experimenten am Frosch: Hier führt VP zu untrastrukturellen Veränderungen des nicht-sensorischen Epithels der Vestibularorgane, i.e. die Ausbildung zahlreicher Vesikel und unterschiedlich geformter Mikrovilli an der apikalen Seite der dunklen Zellen (Oudar, Ferrary et al. 1991). Da die vestibulären dunklen Zellen die hauptsächliche Quelle der Endolymphproduktion beim Frosch sind (Bernard, Ferrary et al. 1986; Sterkers, Ferrary et al. 1988), unterstützt das die Bedeutung des VP.

Tatsächlich führt chronische VP-Gabe beim Meerschweinchen zur Ausbildung eines ELH (Takeda, Takeda et al. 2000).

Auf Basis des Vasopressin-AQP2-Systems formulierten Beitz et al. (Beitz, Zenner et al. 2003) das Boot-mit-Lecks-Modell: Dabei würde das Endolymphvolumen durch osmotischen Wassereinstrom in die Endolymph durch AQP (die Lecks im Boot) sowie die Entfernung von Endolymph durch isoosmotische Pinocytose (Herausschöpfen mit Eimern) reguliert und der ganze Prozess wäre durch Vasopressin ausbalanciert, welches wiederum vom systemischen Hydratationsstatus abhängt.

Sowohl die Vasopressinkonzentration im Plasma (Takeda, Kakigi et al. 1995; Aoki, Asai et al. 2007; Kitahara, Doi et al. 2008) als auch die Dichte der Vasopressin-Typ-2-Rezeptoren im Saccus endolymphaticus (n=15 vs. 6 Patienten mit Akustikusneurinom) sollen bei Menière-Patienten erhöht sein (Kitahara, Doi et al. 2008). Eine weitere Studie fand jedoch keinen Unterschied in der Vasopressinkonzentration bei Menière-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden (Lim, Lange et al. 2003).

Zusammenfassend spielt die VP-AQP2-Achse wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Innenohrhomöostase, jedoch ist der Bezug zum M. Menière noch unklar.

## 5.6. Durchblutung

Eine Durchblutungsstörung als ätiologischer oder pathophysiologischer Faktor beim M. Menière wurde vermutet (House 1975; Gussen 1980; Gussen 1982). Im klassischen Tiermodell erschienen der gesamte und der regionale kochleäre Blutfluß zunächst unauffällig (Larsen, Albers et al. 1988). Eine elektronenmikroskopische Studie am Tiermodell fand jedoch veränderte Kapillarendurchmesser in der Stria vascularis und im Ligamentum spirale (Nakai, Masutani et al. 1991). Weiterhin konnte im klassischen Tiermodell eine gestörte Autoregulation des kochleären Blutflusses nachgewiesen werden (Brechtelsbauer, Ren et al. 1995). Auch beim ELH-Modell der mongolischen Wüstenrennmaus sind die Gefäßdurchmesser und die Geschwindigkeit der roten Blutkörperchen reduziert (Reddy, Burgio et al. 2000). Takumida et al. gelang es, durch einen akuten Blutflußabfall im Innenohr, im Aldosteron-LPS-Modell eine vestibuläre Attacke auszulösen (Takumida, Akagi et al. 2008), s.a. Kap. 5.1.7. Interessanterweise führt eine Betahistintherapie im Tiermodell zu einem dosisabhängigen Anstieg des kochleären Blutflusses (Laurikainen, Miller et al. 2000); außerdem scheint eine Hochdosistherapie mit Betahistin beim Menschen die Attackenfrequenz und –stärke zu reduzieren (Strupp, Hupert et al. 2008), was die Vorstellung stützt, dass Blutflussveränderungen Attacken auslösen können.

Zusammenfassend sind Schwankungen des Innenohrblutflusses, v.a. wegen des Zusammenhanges mit dem Endolymphvolumen, möglicherweise an der Ausbildung von Attacken beim M. Menière beteiligt.

## 5.7. Stress, endokrine Faktoren, Aldosteron

Schon Naftalin et al. (Naftalin 1975) postulierten, dass Exazerbationen auftreten, wenn der Plasma-Aldosteronspiegel niedrig ist bzw. wenn ein Zustand starker  $\text{Na}^+$ -Retention vorliegt. Naftalin zieht eine Parallele aus dem Zustand frischoperierter Patienten mit  $\text{Na}^+$ -Retention während der ersten Tage und Patienten mit Angst/Stress.

Ein Zusammenhang zwischen zirkulierenden Nebennierenrindenhormonen und der  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase des Innenohres ist gezeigt worden: Während einer natriumreichen und kaliumarmen Ernährung steigt der Aldosteronspiegel, was die striale  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase aktiviert. Daraus wiederum kann eine erhöhte Kaliumsekretion in die Endolymph und gesteigerte Endolymphproduktion resultieren (Rarey, Tynaway et al. 1989; Juhn, Ikeda et al. 1991; ten Cate, Curtis et al. 1994). Die ausgeprägten Effekte von Aldosteron auf das Endolymphsystem werden auch am Aldosteron-LPS-Mausmodell und am Zweiphasen-ELH-Modell veranschaulicht (s. Kap. 5.1.7.).

Emotionaler Stress kann ebenfalls den Aldosteronspiegel erhöhen.

## 5.8. Allergie

Etwa 60 % der Menière-Patienten geben an, unter einer allergischen Erkrankung zu leiden, und in 41% liegt eine Hauttest-positive allergische Erkrankung vor, i.e. dreimal so häufig wie in der Gesamtpopulation (Derebery and Berliner 2000).

Mögliche Mechanismen der Mitbeteiligung allergischer Reaktionen beim M. Menière sind:

1) Eine allergische Reaktion des ELS. Es ist bekannt, dass eine Antigen-Stimulation im Waldeyer-Rachenring über T-Zell-Homing eine antigenspezifische Reaktion im ELS auslösen

kann. 2) Zirkulierende Immunkomplexe (CIC), z.B. auf ein Lebensmittelantigen. Erhöhte CIC, die im ELS deponiert werden, verursachen eine Endothelverletzung und erhöhen die Permeabilität der „leaky capillaries“ die den ELS umgeben. Der dabei eintretende Flüssigkeitseinstrom könnte einen ELH auslösen. Oder aber die CIC werden in der Stria vascularis abgelagert und verursachen dort eine Störung der Blut-Labyrinth-Barriere. Bei Menière-Patienten wurden erhöhte CIC-Spiegel nachgewiesen (Derebery, Rao et al. 1991). Interessanterweise korrelierten dabei die höchsten Werte mit Bilateralität des M. Menière.

Zusammenfassend werden Allergien nicht als zugrundeliegende Ursache des M. Menière betrachtet, aber einige Autoren vermuten, dass allergische Reaktionen Symptome auslösen können. Daher sind allergische Reaktionen beim M. Menière einer der vielen auslösenden Faktoren, neben physischem oder emotionalem Stress, atmosphärischen Druckänderungen, vermindertem Blutfluss etc. (Derebery and Berliner 2010).

## **5.9. Autoimmunität**

Die Assoziation des M. Menière mit bestimmten HLA-Subtypen, z.B. HLA-A3, B7, CW7, HLA DRB1 und DR2, weist auf eine genetische Prädisposition zu Autoimmunerkrankungen hin (Lopez-Escamez, Vilchez et al. 2007). Außerdem ist der ELS immunologisch aktives Gewebe, und im Tiermodell läßt sich durch Immunisierung mit Autoantigenen ein ELH auslösen (Yoo, Yazawa et al. 1983). Allerdings ließ sich in Innenohren von Patienten mit M. Menière bislang kein Nachweis einer Entzündung / Autoimmunreaktion erbringen. Auch die Suche nach einem spezifischen Autoantigen bzw. den dagegen gerichteten Antikörpern beim Menschen ist noch erfolglos.

## **5.10. Exzitotoxizität**

2010 fanden Momin et al. (Momin, Melki et al. 2010), dass im klassischen Tiermodell der Zellverlust des Ganglion spirale im apikalen Abschnitt größer war als der Haarzellverlust. Dieser differentielle Zellverlust wurde auch im Phex-Mausmodell beobachtet (Megerian, Semaan et al. 2008). Dies deutet darauf hin, dass das primäre pathologische Ereignis in der Cochlea neuronaler Natur sein könnte.

Möglicherweise führt ein ELH zu chronischer Aktivierung exzitatorischer Aminosäuren, was wiederum ein neuronalen Schaden am Ganglion spirale verursacht. Daran ist eine Kette zellbiologischer Veränderungen beteiligt: Aktivierung reaktiver Sauerstoffmoleküle (ROS), Apoptose (caspaseabhängig und caspaseunabhängig) (Van De Water, Lallemend et al. 2004). Glutamat Spiegel werden in der Cochlea durch den Glutamat-Aspartat-Transporter (GLAST) reguliert (Furness, Hulme et al. 2002). Im Zustand chronischer glutamaterger Erregung ist die GLAST-Konzentration erhöht (Matsuda, Ueda et al. 1999). Chronische glutamaterge Aktivierung des NMDA-Rezeptors wiederum aktiviert die NO-Synthase (NOS) I (Urushitani, Nakamizo et al. 2001) und generiert damit Stickstoffmonoxid (NO) welches sich mit Superoxid zu Peroxynitrat verbindet, einer hochreaktiven und zytotoxischen Sauerstoffspezies. Chronische Aktivierung der NOS I aktiviert auch NOS II, ein induzierbares Enzym, welches große Mengen an NO generiert. Reaktive Sauerstoffmoleküle aktivieren den intrinsischen Weg der Apoptose und lösen damit den caspaseabhängigen Zelltod aus (Van De Water, Lallemend et al. 2004).

Für eine relevante Bedeutung dieser Mechanismen spricht der Befund, dass beim hydropischen Meerschweinchen GLAST, NOS II und Caspase-3-mRNA überexprimiert bzw. transkribiert sind (Anne, Kisley et al. 2007) sowie der Durchmesser des 8. Hirnnerven reduziert ist (Megerian 2005). Weiterhin gelang es Melki et al. (Melki, Heddon et al. 2010), im Phex-Mausmodell durch Glutamat- und ROS-Inhibitoren eine partielle Otoprotektion zu bewirken.

Andererseits hatte im klassischen Tiermodell ein NOS II-Inhibitor (Aminoguanidin) keinen protektiven Effekt.

Zusammenfassend hat sich in jüngster Zeit einige Evidenz angesammelt, die für eine pathophysiologisch relevante Rolle der Exzitotoxizität bei der chronischen Hörverschlechterung im Tiermodell mit chronischem ELH spricht. Eine Extrapolation auf den Menschen ist allerdings noch nicht möglich.

### 5.11. Bedeutung des Endolymphhydrops

Über lange Zeit wurde angenommen, dass bei der Entstehung des M. Menière viele verschiedene Ursachen zur Ausbildung eines ELH führen können, und dass dieser wiederum hauptsächlich verantwortlich ist für die Ausprägung der Symptome (Abb. 6).

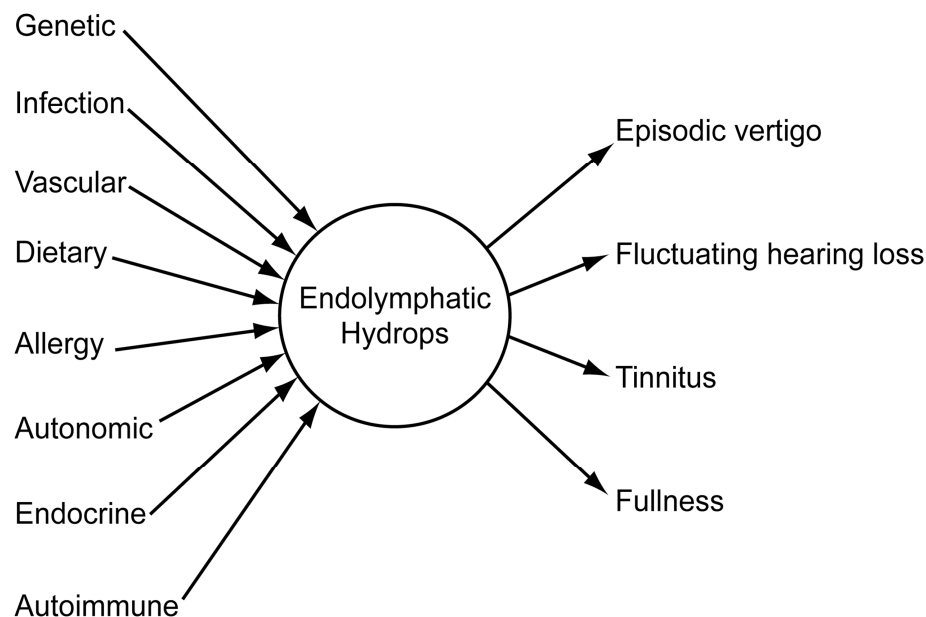


Abb. 6 (Merchant, Adams et al. 2005): Traditionelle Hypothese. Diese wird in Frage gestellt durch histologische Befunde von asymptomatischem Hydrops und das histologische Fehlen von Hydrops in einigen Patienten mit klinischem Menière-Syndrom

Im Hydrops-Tiermodell zeigten Horner et al. (Horner, Aurousseau et al. 1989) eine klare Dissoziation zwischen Endolymphhydrops und Hörminderung. Dabei führte eine Dauertherapie mit Chlorthalidon zu einem Rückgang des Hydrops, jedoch nicht zu einer verminderten Ausprägung des Hörverlustes.

Durch die obigen Ausführungen zu den verschiedenen Tiermodellen und den verschiedenen hypothetischen pathophysiologischen Mechanismen wird deutlich, dass diese Fokussierung

auf den ELH den Kern des Menière-Problems nicht ganz trifft. Für die Zukunft sollten die Forschungsbemühungen zunächst auf eine genauere Charakterisierung der menièrespezifischen Veränderungen beim Menschen gerichtet werden, um dann ein Tiermodell entwickeln zu können, das den M. Menière möglichst ganzheitlich – und nicht nur den ELH- abbildet. Ein wichtiger Schritt in diese Richtung ist kürzlich mit der Phex-Mausmutante gelungen (s. Kap. 5.1.9.).

## 6. Diagnostik

Der M. Menière gilt immer noch als Ausschlußdiagnose, bzw. wird anhand des Vorliegens bestimmter klinischer Kriterien diagnostiziert. Es existiert kein objektiver diagnostischer Test, woraus eine große diagnostische Unsicherheit mit all ihren negativen Auswirkungen in Forschung (z.B. im Rahmen von Therapiestudien) und Praxis resultiert. Die mittlere Verzögerung vom ersten Auftreten der Symptome zur Diagnosestellung betrug noch in den 70er Jahren 5,2 Jahre (Green, Blum et al. 1991)!

Außerdem bedeutet dies, dass die Begriffe „Sensitivität“ und „Spezifität“ bei den einzelnen diagnostischen Methoden nur dann sinnvoll verglichen werden können, wenn sie sich auf denselben Goldstandard beziehen, z.B. die AAO-HNS-Kriterien.

### 6.1. Diagnostische Kriterien

Die deutschen Fachgesellschaften haben bislang keine verbindlichen Kriterien zur Diagnosestellung des M. Menière formuliert.

In den USA wurden erstmals 1972 Diagnosekriterien ("Committee on Hearing and Equilibrium. Report of Subcommittee on Equilibrium and its Measurement. Meniere's disease: criteria for diagnosis and evaluation of therapy for reporting." 1972) veröffentlicht. Diese Leitlinien der American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery (AAO-HNS), damals noch unter dem Namen AAOO, wurden 1985 und 1995 ("Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc" 1995) modifiziert. Sie sind die weltweit mit Abstand am weitesten akzeptierten diagnostischen Kriterien.

Die AAO-HNS-Kriterien von 1995 sollten die Definition des M. Menière vereinfachen und rückten die Anamnese in den Vordergrund. Der M. Menière wurde definiert als das idiopathische Syndrom des endolymphatischen Hydrops (ELH), und es wurde Wert auf den Ausschluss alternativer Diagnosen gelegt. Dieses Syndrom des ELH wurde definiert als das Vorhandensein von rezidivierenden spontanen Schwindelattacken und Hörverlust und Ohrdruck und/oder Tinnitus. Die einzelnen Symptome wurden wie folgt definiert:

**Schwindel:** Eine eindeutige Schwindelattacke im Rahmen des M. Menière ist ein spontan auftretender Drehschwindel der mindestens 20 Minuten lang anhält. Während der Attacke ist immer ein horizontaler oder horizontal-rotatorischer Nystagmus vorhanden. Mindestens 2 solche Attacken müssen vorliegen, um die Diagnose eines eindeutigen M. Menière zu erlauben.

**Hörverlust:** Eine Schallempfindungsschwerhörigkeit muss mindestens einmal audiometrisch dokumentiert sein, um die Diagnose eines eindeutigen M. Menière zu erlauben. Dabei verzichten die Leitlinien auf eine eindeutige audiometrische Definition (und tragen damit der großen phänotypischen Varianz Rechnung), und stellen es letztlich dem Urteil des Untersuchers anheim, einen Hörverlust festzustellen, der „vernünftige audiometrische Kriterien eines für den M. Menière charakteristischen Hörverlustes“ erfüllt.

**Tinnitus und Ohrdruck:** Diese Symptome werden nicht näher definiert.

Es resultiert folgende diagnostische Skala, wobei nur Patienten der Gruppen „sichere“ oder „eindeutige“ Menière-Erkrankung als Menière-Patienten bezeichnet werden sollen:

#### Sichere Menière-Erkrankung:

Eindeutige Menière-Erkrankung, plus histopathologische Bestätigung des Endolymphhydrops.

#### Eindeutige Menière-Erkrankung:

Zwei oder mehr eindeutige spontane Schwindelattacken von mindestens 20 Minuten Dauer.  
Audiometrisch nachgewiesene Hörminderung bei mindestens einer Untersuchung.  
Tinnitus oder Ohrdruck im betroffenen Ohr.  
Andere Ursachen ausgeschlossen.

#### Wahrscheinliche Menière-Erkrankung:

Eine eindeutige spontane Schwindelattacke von mindestens 20 Minuten Dauer.  
Audiometrisch nachgewiesene Hörminderung bei mindestens einer Untersuchung.  
Tinnitus oder Ohrdruck im betroffenen Ohr.  
Andere Ursachen ausgeschlossen.

#### Mögliche Menière-Erkrankung:

Schwindelattacke wie oben ohne dokumentierten Hörverlust  
oder  
Innenohrschwerhörigkeit, fluktuierend oder konstant, mit Schwankschwindel, aber ohne  
eindeutige menière-typische Schwindelattacken .  
Andere Ursachen ausgeschlossen.

Bemerkenswert ist, dass die neuesten AAO-HNS-Kriterien nicht die rein kochleäre oder die rein vestibuläre Form des M. Menière als „eindeutigen“ oder „wahrscheinlichen“ Fall anerkennen, was in der 1972er-Version noch der Fall war. Wahrscheinlich führt ihre Anwendung daher zu einer Unterschätzung der wahren Häufigkeit der Erkrankung. Der primäre Zweck dieser Kriterien war aber auch nicht epidemiologischer Art, sondern die einheitliche Berichterstattung über die Ergebnisse von Behandlungsmethoden. Es ist offensichtlich, dass der ELH ganz im Zentrum der Definition des M. Menière gemäß dieser Kriterien ist, wobei gleichzeitig der Tatsache Rechnung getragen wird, dass der ELH nur histologisch am verstorbenen Menschen nachgewiesen werden konnte (und somit der „sichere“ M. Menière in der klinischen Praxis eigentlich nicht vorkommt). Da wir heute in der Lage sind, den ELH am lebenden Menschen bildgebend nachzuweisen (s. Kap. 6.7.7.), ist eine Revision der Kriterien notwendig.

Pfaltz und Matefi (Pfaltz and Matefi 1981) schlugen ebenfalls diagnostische Kriterien vor, dabei machten sie eine klare Unterscheidung zwischen idiopathischer Menière-Krankheit und dem Menière-Syndrom als sekundäre Manifestation einer zugrundeliegenden primären Erkrankung.

In Japan hat das Menière Disease Research Committee 1976 diagnostische Kriterien entwickelt (Watanabe 1976), eine weitere Version wurde 1988 vom Committee of the Japanese Society for Equilibrium Research (JSER) veröffentlicht, wobei nicht nur subjektive sondern auch objektive Parameter verwendet wurden (Komatsuzaki, Futaki et al. 1988). Die neuesten JSER-Leitlinien (Mizukoshi, Watanabe et al. 1995), 1993 publiziert, ähneln denen der AAO-HNS, dennoch sind die Definitionen unterschiedlich. So unterschieden die japanischen Kriterien nur „sichere“ von „verdächtigen“ Fällen, ohne die Kategorie „wahrscheinlich“. Außerdem wird bei den audiometrischen Kriterien die Frequenz 3 kHz in Japan nicht verwendet, und der minimale erforderliche Hörverlust wird in den japanischen Leitlinien weicher definiert. Zusätzliche Schwindelattacken im Intervall zwischen den „definitiven Menière-Attacken“ sind Teil der Diagnose in den JSER-Kriterien, jedoch nicht in den AAO-HNS-Kriterien.



## 6.2. Audiometrie

Mittels Audiometrie lässt sich beim M. Menière eine Schallempfindungsschwerhörigkeit nachweisen. Dabei wird typischerweise ein mittlerer Hörverlust von 15 dB der Frequenzen 0,25/0,5/1 kHz oder ein mittlerer Hörverlust von 20 dB der Frequenzen 0,5/1/2/3 kHz, jeweils im Vergleich zur kontralateralen Seite gefordert ("Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc" 1995).

Als typisch für den M. Menière gelten eine Fluktuation der Hörschwelle im Initialstadium, und eine anfängliche Betroffenheit der tiefen Frequenzen. Es sind aber im Prinzip alle Arten des tonaudiometrischen Kurvenverlaufs (z.B. ansteigend, flach, „peak“, abfallend) möglich (s. a. Kap. 3.1.).

Überschwellige audiometrische Tests, Tympanometrie, Otoakustische Emissionen und evozierte Hirnstammaudiometrie werden eingesetzt, um die Lokalisation der Schädigung innerhalb der Kochlea zu bestätigen bzw. um eine Schallleitungsschwerhörigkeit und eine retrokochleäre Schwerhörigkeit auszuschließen.

## 6.3. Elektrokochleographie

Bei der Elektrokochleographie (EcoG) wird eine Nahfeldableitung eines akustisch evozierten Potentials durchgeführt, wobei die elektrischen Potentialänderungen, welche von Haarzellen und dem Ganglion spirale verursacht werden, gemessen werden. Die Ableitelektrode wird dabei möglichst nahe an der Kochlea angebracht, z.B. am Promontorium in der Paukenhöhle oder am Trommelfell. Die klinisch relevantesten Anteile der EcoG-Antwort sind das Summationspotential (SP) und das Aktionspotential des N. cochlearis (AP). Wenn der Stimulus ein Klick alternierender Polarität ist, erscheint das SP als eine Auslenkung, die dem AP als eine Art „Knie“ knapp vorausgeht und gleichgerichtet ist (Abb. 7).

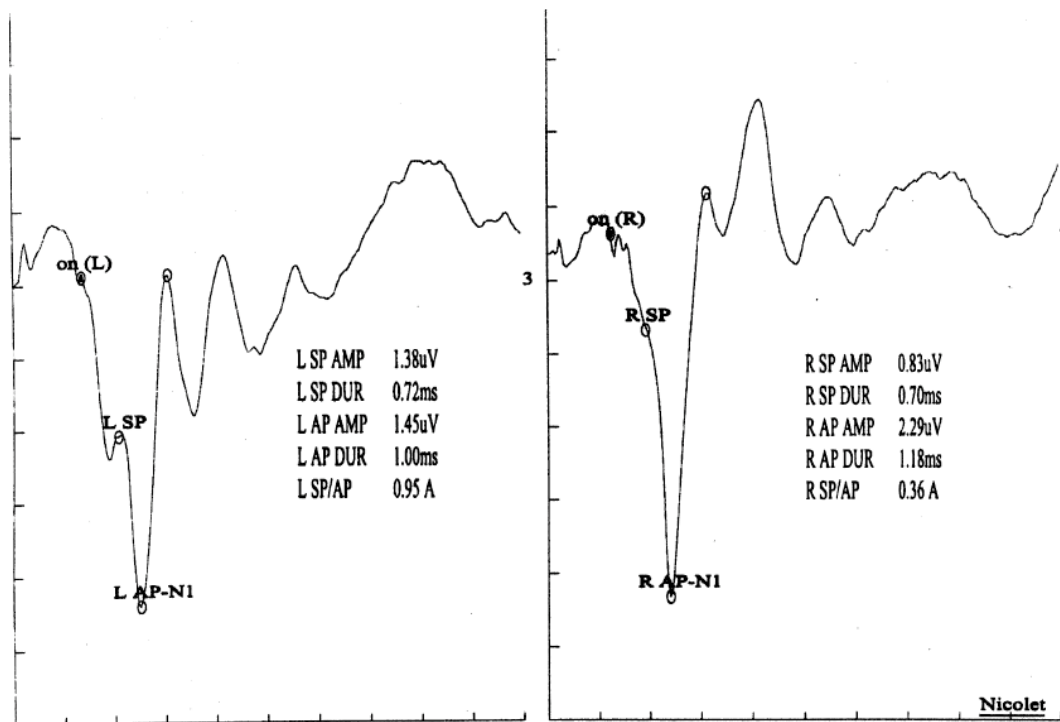


Abb. 7 (Ferraro and Durrant 2006): Elektrokochleographischer Befund bei M. Menière (links) und normalem Innenohr (rechts). Der SP/AP-Quotient bei M. Menière ist erhöht.

Der charakteristische Befund bei Patienten mit M. Menière besteht in einer relativen Erhöhung der SP-Amplitude im Vergleich zur AP-Amplitude (Coats 1981). Es wird angenommen, dass durch den ELH die SP-Amplitude vergrößert wird, weil die Basilarmembran in ihrer Elastizität verändert ist und basalwärts in Richtung Scala tympani verlagert ist (Durrant and Dallos 1974). Die meisten Autoren haben einen Wert zwischen 0,3 und 0,5 als obere Grenze des Normalwertes für den SP/AP-Quotienten gewählt und haben bei etwa 2/3 der Menière-Patienten einen pathologischen Befund erhoben (Aso, Watanabe et al. 1991). In einer großen Serie berichten Ge und Shea (Ge and Shea 2002) einen SP/AP-Quotienten über 0,4 in 1504 von 1976 Menière-Ohren. Ein erhöhter SP/AP-Quotient ist allerdings nicht spezifisch für den M. Menière, er kommt auch bei Perilymphfisteln sowie bei der Dehiszenz des oberen Bogenganges vor (Arenberg, Ackley et al. 1988; Arts, Adams et al. 2009).

Eine Salzbelastung vor der EcochG (4g NaCl täglich für 3 Tage) brachte keine wesentliche Verbesserung der Aussagekraft des Tests (Gamble, Meyerhoff et al. 1999).

Ähnlich wie Glycerol (s. Kap. 6.6.) kann Acetazolamid diagnostisch wertvoll sein. In einer Studie an 27 Patienten und 10 Kontrollpersonen konnten Jackson et al. (Jackson, Glasscock et al. 1981) eine SP-Verstärkung im Elektrokochleogramm durch i.v. Acetazolamid in 56% der Patienten, jedoch nicht bei den Kontrollpersonen beobachten.

## 6.4. Kalorischer Test

Die kalorische Testung repräsentiert hauptsächlich eine Stimulation des horizontalen Bogenganges (auch wenn die anderen Bogengänge eine geringe Mitbeteiligung daran haben) durch Dichteänderungen der Endolymphe sowie durch nicht-gravitationsabhängige Mechanismen (von Baumgarten, Benson et al. 1984; Scherer and Clarke 1985; Valli, Buizza et al. 2002). Seine Bedeutung im Rahmen der Diagnostik des M. Menière besteht darin, dass

er nützliche Hinweise zur Frage der betroffenen Seite liefert, sofern diese anderweitig unklar ist und dass er – im Anfall – ein vestibuläres Funktionsdefizit als Ursache einer Schwindelattacke belegt. Ein pathologischer kalorischer Test wird in der Hälfte bis in 2/3 der Menière-Patienten gefunden (Enander and Stahle 1969; Black and Kitch 1980). Außerdem ist er nützlich, um – neben den klinischen vestibulären Funktionstests - im Rahmen einer ablativen Therapie mit Gentamicin den destruktiven Therapieeffekt zu dokumentieren. Dieser Test ist naturgemäß nicht spezifisch für den M. Menière.

## **6.5. Vestibulär evozierte myogene Potentiale**

Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP) sind eine neuere Erweiterung der neurotologischen Testbatterie. Dieses Potential wird nachgewiesen, indem man die Relaxation des M. sternocleidomastoideus als Antwort auf einen ipsilateralen akustischen Stimulus misst. Der afferente Schenkel dieses vestibulokollischen Reflexes beginnt in den schallempfindlichen Sinneszellen des Sacculus (Kushiro, Zakir et al. 1999; Zhou and Cox 2004). Da, nach der Cochlea, der Sacculus am zweithäufigsten vom ELH betroffen ist, kann man annehmen, dass die veränderten mechanischen Eigenschaften eines gedehnten Sacculus zu pathologischen VEMP führen. Eine signifikant reduzierte VEMP-Amplitude lässt sich bei etwa der Hälfte der Menière-Patienten finden (Murofushi, Shimizu et al. 2001). Auch dieser Test ist nicht spezifisch für den M. Menière und zeigt z.B. bei der Neuritis vestibularis nicht selten einen pathologischen Befund (Ochi, Ohashi et al. 2003).

## 6.6. Dehydratationstests

Unter der Annahme, dass eine Dehydratation zu einer vorübergehenden Reduktion des ELH führt, kann man beim M. Menière zeitgleich eine Befundbesserung der Audiometrie, der EcoG und der VEMP erwarten.

Bereits 1931 stellte Dederding fest, dass es nach Gabe des Diuretikums Salyrgan in vielen Fällen im Verlauf von einigen Stunden zu einer beträchtlichen Hörverbesserung kam (Dederding 1931).

Beim Dehydratationstest (auch Klockhoff-Test genannt) wird nach einer Audiometrie ein Diuretikum verabreicht (z.B. Glycerin, Harnstoff, Furosemid, Isosorbid) und nach 1, 2, und 3 Stunden erneut eine Audiometrie durchgeführt. Ein positives Ergebnis liegt dann vor, wenn es zu einer Hörverbesserung von mindestens 10 dB in mindestens 2 Frequenzen (im Bereich von 250 bis 2000 Hz) kommt. Dieses lässt sich beim M. Menière bei Anwendung von Glycerin oder Furosemid in 45-75% der Fälle finden (Snyder 1974; Futaki, Kitahara et al. 1977; Mori, Asai et al. 1985; Aso, Kimura et al. 1993; Tsunoda, Fukaya et al. 1998). Es bleibt kritisch anzumerken, dass Dehydratationstests für den Patienten unangenehm und potentiell gefährlich sein können, weswegen sie in der heutigen Praxis eine untergeordnete Rolle spielen.

## 6.7. Magnetresonanztomographie

Den bedeutendsten Fortschritt in der Diagnostik des M. Menière stellt die Visualisierung des endolymphatischen Hydrops am lebenden Patienten mittels Magnetresonanztomographie (MRT) dar, was erstmals im Jahr 2007 einer japanischen Arbeitsgruppe gelang (Nakashima, Naganawa et al. 2007). Bis dahin diente die bildgebende Diagnostik beim M. Menière dazu, alternative Diagnosen wie z.B. das Akustikusneurinom auszuschließen.

Vier wichtige Erkenntnisse bzw. Fortschritte waren nötig, um die in-vivo-Darstellung des ELH beim Menschen zu ermöglichen:

- 1) Endolymph und Perilymphe können durch Gadoliniumbasiertes Kontrastmittel (GdC) unterschieden werden (Counter, Bjelke et al. 1999)
- 2) Endolymphatischer Hydrops kann in Tieren dargestellt werden (Zou, Pykko et al. 2003)
- 3) GdC gelangt vom Mittelohr ins Innenohr (Zou, Pykko et al. 2003)
- 4) Die MRT-Sequenzen wurden für den Menschen optimiert, um den Kontrast zwischen Endolymph und Perilymphe zu erhöhen, z.B. 3D Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), 3D Real inversion recovery (Real-IR).

### 6.7.1 Applikation des Kontrastmittels

#### Intravenöse Applikation:

Diese Methode wird in der MRT-Bildgebung am häufigsten angewendet. Aufgrund der Molekulargröße überschreitet GdC normalerweise nicht die Blut-Hirn-Schranke. Daher eignet es sich sehr gut zur Darstellung von Störungen der Blut-Hirn-Schranke z.B. im Rahmen von entzündlichen Prozessen. In Analogie hierzu gelangt im Blut befindliches GdC in den Perilymphraum des Innenohres (mit maximaler Anflutung ca. 4 h post injectionem (Naganawa, Komada et al. 2006; Carfrae, Holtzman et al. 2008)), jedoch nicht in die Endolymph, d.h. GdC überschreitet nicht die Blut-Endolymph-Barriere (Zou, Pykko et al.

2003; Zou, Pyykkö et al. 2005). In umgekehrter Richtung wiederum findet sich in den Endolymphraum injiziertes GdC in der Scala media wieder, ohne in die Perilymphräume überzutreten (Colletti, Mandalà et al. 2010). Daher stellt i.v. appliziertes GdC in der Cochlea die Scala tympani und Scala vestibuli deutlich dar, jedoch nicht die Scala media. Eine Verschiebung der Grenzlinie zwischen der hypointensen Scala media und der hyperintensen Scala vestibuli oder Scala tympani entspricht daher einer Volumenänderung des Endolymphraumes. Dabei vergrößert sich die Scala media vor allem zu Lasten der Scala vestibuli, von der sie nur die zarte Reißnersche Membran trennt. Auf diese Weise konnte ein Endolymphhydrops zunächst in Tierexperimenten (Zou, Pyykko et al. 2003), später auch beim Menschen (Nakashima, Naganawa et al. 2010) visualisiert werden. Die dabei verwendete Dosis lag bei 1,5 mmol/kg für Tiere und 0,2 mmol/kg bis 0,3 mmol/kg für Menschen (Counter, Bjelke et al. 1999; Carfrae, Holtzman et al. 2008; Nakashima, Naganawa et al. 2010). Im Vergleich dazu beträgt die Routine-Dosis bei üblichen MRT-Untersuchungen 0,1 mmol/kg. Geringere i.v. Dosierungen führten zu keiner ausreichenden Konzentration des Kontrastmittels, um Endolymph von Perilymphe zu differenzieren, sogar bei einer Feldstärke von 3 Tesla, unter Verwendung einer 8-Kanal-Kopfspule (Naganawa, Komada et al. 2006). Bei Verwendung einer 32-Kanal-Kopfspule und 3 Tesla Feldstärke gelang es kürzlich zwar, den Endolymphhydrops bei Menière-Patienten darzustellen, jedoch mit weitaus weniger Trennschärfe verglichen mit intratympanaler Applikation der 8-fachen GdC-Verdünnung (Nakashima, Naganawa et al. 2010).

#### Intratympanale Applikation:

Nach intratympanaler Anwendung von GdC kann durch Passage über das runde und das ovale Fenster eine höhere Konzentration des Kontrastmittels in der Perilymphe erreicht werden, als nach i.v. Anwendung (Yoshioka, Naganawa et al. 2009). Durch transtympanale Injektion von ca. 0,5 ml einer 8-fach verdünnten Gadodiamid-Lösung können die Scala tympani und die Scala vestibuli beim Menschen gut dargestellt werden (Nakashima, Naganawa et al. 2007).

### **6.7.2. Darstellung des tierischen Innenohres**

Nach intratympanaler GdC-Applikation beim Meerschweinchen füllt das Kontrastmittel die basale Kochleawindung innerhalb von 40 Minuten (Abb. 8). Nach 60 Minuten erreicht es den Apex (Helicotrema) der Cochlea. Nach 10 Minuten ist es in der Ampulle des horizontalen Bogenganges zu sehen, nach 30 Minuten im gesamten horizontalen Bogengang (Zou, Pyykkö et al. 2005; Zou, Poe et al. 2009).

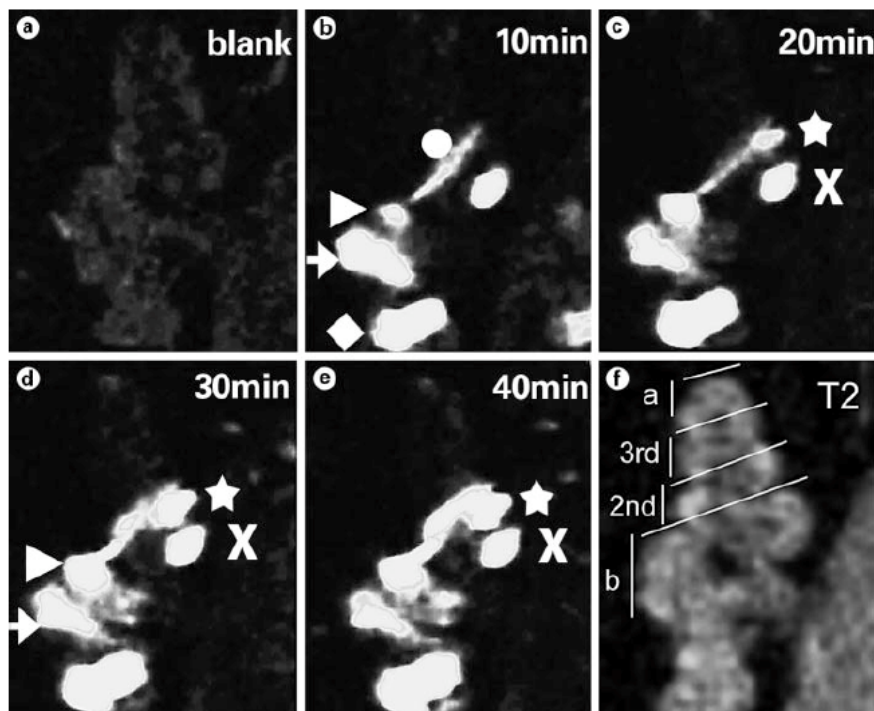


Abb. 8 (Zou, Pyykko et al. 2005): Verteilung des GdC in der Cochlea nach Applikation an der Rundfenstermembran des Meerschweinchens. Raute: Scala tympani der basalen Windung. Pfeil: Scala vestibuli der basalen Windung. Dreieck: Scala tympani der zweiten Windung. b-e: 10 – 40 Minuten nach Applikation des GdC. f: T2-gewichtetes Bild, das die kochleäre Morphologie wiedergibt.

### 6.7.3. Darstellung des menschlichen Innenohres

In der 3D FLAIR-Sequenz erscheint die kontrastmittelangereicherte Perilymphe hyperintens, die Endolymphe und der umgebende Knochen sind hypointens. Das Verhältnis von Perilymphe zu Endolymphe in der Cochlea kann am besten an zentralen (durch den Modiolus verlaufenden) Schnitten beurteilt werden. Auch im Vestibulum ist ein Endolymphhydrops gut darstellbar. Da im Vestibulum die Flächen recht einfach messbar sind, bietet es sich an, den vestibulären Hydrops je nach prozentualem Flächenanteil, den die Endolymphe am Gesamtflüssigkeitsraum hat, einzuteilen (Tab. 1) (Nakashima, Naganawa et al. 2009). Beim Menschen erreicht nach intratympanaler Applikation das Kontrastmittel den Apex cochleae frühestens nach 7 Stunden, nach 6 Tagen ist es im Innenohr praktisch nicht mehr nachweisbar. Nach 1-2 Stunden erreicht das KM das Vestibulum, die vestibulumnahen Anteile der Bogengänge sowie die Scala tympani der basalen Kochleawindung. Nach einem Tag war es im gesamten Innenohr verteilt (Nakashima, Naganawa et al. 2007), im selben Zeitraum gelangt es auch von der Perilymphe über den Modiolus in den CSF-Raum des inneren Gehörganges (Naganawa, Satake et al. 2008).

Grade of hydrops	Vestibule (area ratio*)	Cochlea
None	$\leq 33.3\%$	No displacement of Reissner's membrane
Mild	$> 33.3\%, \leq 50\%$	Displacement of Reissner's membrane Area of cochlear duct $\leq$ area of the scala vestibuli
Significant	$> 50\%$	Area of the cochlear duct exceeds the area of the scala vestibuli

\*Ratio of the area of the endolymphatic space to that of the fluid space (sum of the endolymphatic and perilymphatic spaces) in the vestibule measured on tracings of images.

Tab. 1 (Nakashima, Naganawa et al. 2009): Skalierung des Ausmaßes des Endolymphhydrops in Schweregrade.

#### 6.7.4. Potentielle Toxizität

GdC verteilt sich nach intratympanaler Applikation innerhalb von 12 Stunden in der Perilymphe, verschwindet aber möglicherweise erst nach einer Woche. Da bei der Passage vom Mittelohr in die Perilymphe nur ein Teil des ursprünglich eingebrachten GdC übertritt, wird – basierend auf der spezifischen Relaxivität des GdC und der gemessenen Signalstärke im MRT - geschätzt, dass GdC, welches in einer 1:8-Verdünnung intratympanal appliziert wurde, in einer Konzentration von ca.  $10^{-4}$  mol/L in der Perilymphe vorliegt, entsprechend einer 5000-fachen Verdünnung der Ausgangskonzentration.

Intravenös verabreichtes GdC verteilt sich ebenfalls im Innenohr, vor allem in der Perilymphe. Zum Zeitpunkt der maximalen Anreicherung stellt sich der kochleäre Flüssigkeitsraum hier ähnlich stark angereichert dar wie das Kleinhirn. Dies entspricht schätzungsweise einer 8000- bis 16000-fachen Verdünnung der Ausgangskonzentration. Man geht davon aus, dass eine intratympanale Gabe des 8-fach verdünnten GdC im Innenohr zu einer ähnlichen Konzentration führt wie eine intravenöse Gabe der unverdünnten 3-fachen Dosis (Nakashima, Naganawa et al. 2008).

In Meerschweinchen wurden für intratympanal gegebenes unverdünntes GdC ein schädlicher Effekt auf die Stria vascularis, eine Reduktion des Endolymphpotentials sowie vergrößerte interzelluläre Lücken kochleärer Intermediärzellen gezeigt (Kakigi, Nishimura et al. 2008). Nach 8-facher Verdünnung verschwand dieser Effekt. Eine andere Studie fand keine Veränderung der Hörschwelle bei Meerschweinchen 1 Tag, 1 Woche, 2 Wochen und 4 Wochen nach Applikation unverdünnten GdC direkt auf das runde Fenster (Duan, Bjelke et al. 2004). Eine morphologische und elektrophysiologische Studie an vestibulären Haarzellen und Endorganen des Frosches berichtete über eine Beeinträchtigung bei Verdünnungen von 1:4 bis 1:16, jedoch nicht bei 1:32 (Tanaka, Tanigawa et al. 2009).

Freies  $Gd^{3+}$  blockiert den mechanoelektrischen Transduktions-Strom in kochleären Haarzellen (Kimitsuki, Nakagawa et al. 1996). Cheliertes  $Gd^{3+}$  (GdC) verhält sich jedoch anders als freies  $Gd^{3+}$ .

Die Menge des verabreichten GdC über die intratympanale Route ist weniger als 0,1% der üblicherweise (in Einfachdosis) i.v. verabreichten Menge. Selbst bei intratympanaler

verdünnter Gabe in gesunde Ohren (Fukuoka, Tsukada et al. 2010) wurden am Menschen keine Nebenwirkungen festgestellt. Bei unverdünnter Gabe am Meerschweinchen kam es zu entzündlichen Veränderungen der Mittelohrmukosa (Zou, Pyykkö et al. 2005). Um den Gehalt an freiem  $Gd^{3+}$  möglichst gering zu halten, wird empfohlen, nur frisch angebrochene Fläschchen zu verwenden. Sobald das Fläschchen einmal geöffnet wurde, kann die Konzentration an freiem  $Gd^{3+}$  steigen, selbst bei gekühlter Aufbewahrung. Weiterhin soll GdC nicht bei eingeschränkter Nierenfunktion gegeben werden, da hierbei die Ausscheidung freien  $Gd^{3+}$  behindert ist. Bis dato gab es auf alle verschiedenen Applikationsarten von GdC hin noch keine Berichte über schädliche Nebenwirkungen auf das Innenohr, selbst in Patienten mit Nephrogener Systemischer Fibrose (NSF).

#### **6.7.5. Evaluation der möglichen Ototoxizität intratympanal applizierten gadoliniumbasierten Kontrastmittels am Menschen**

Da die bisher vorliegenden Daten aus Tierexperimenten und Zellkulturexperimenten einen schädlichen Effekt gadoliniumbasierter Kontrastmittel (GdC) in höheren Konzentrationen auf das Innenohr gezeigt haben, ergibt sich die Notwendigkeit der Überprüfung möglicher toxischer Wirkungen bei der Anwendung am Menschen. Wir haben hierzu bei 21 Patienten mit weitgehend erhaltenem Gehör die kurzzeitigen Effekte der intratympanalen GdC-Applikation auf das Hörvermögen untersucht:

##### Methoden:

Diese prospektive klinische Studie wurde an einer Universitäts-HNO-Klinik durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt. Alle Studienpatienten gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie. **Einschlusskriterien** waren die Diagnose eines eindeutigen M. Menière im Stadium 1 oder 2, entsprechend den Richtlinien des Committee on Hearing and Equilibrium der AAO-HNS ("Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc" 1995). Die Studienpopulation umfaßte daher Patienten mit weitgehend erhaltenem Hörvermögen. Außerdem wurden Patienten mit fluktuierendem Hörverlust nicht eingeschlossen, um eine ausreichende Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Alle Patienten durchliefen eine klinische und neurotologische Evaluation vor Studieneinschluß. Ausschlusskriterien waren vorangehende otologische Chirurgie oder ablativ Therapie (z.B. mit Gentamicin), Vorhandensein eines Paukenröhrchens, subjektive Fluktuation des Hörvermögens während der letzten 3 Tage sowie jede Art einer Mittelohrerkrankung. 21 erwachsene Patienten mit unilateralem eindeutigem M. Menière wurden zwischen November 2009 und Dezember 2010 eingeschlossen. Sieben Patienten waren männlich, 14 waren weiblich. Das Alter betrug 28 bis 76 Jahre ( $48 \pm 13,4$  Jahre). Die betroffene Seite war rechts in 12 Fällen und links in 9 Fällen. Die Erkrankungsdauer war ein bis 540 Monate ( $28,5 \pm 126,6$  Monate). Etwa 60% der Patienten waren im Stadium 1 der Erkrankung, basierend auf der 4-Ton-Klassifikation für die Hörschwellen bei 500 Hz, 1 kHz, 2 kHz und 3 kHz. Die klinischen Daten der Studienpopulation sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.



Gender	Side	Age	Disease duration	Disease stage
n (%)	n (%)	(years)	(months)	n (%)
male: 7 (33%)	right: 12 (57%)	mean: 48.2 median: 48.0 range: 28-76	mean: 77.0 median: 28.5 range: 1-540	1: 12 (57%)
female: 14 (67%)	left: 9 (42%)	SD: 13.4	SD: 126.6	2: 9 (43%)

Tab. 2: Klinische Daten der Studienpopulation.

**Studiendesign:** Einen Tag vor der MRT, d.h. direkt vor Applikation des Kontrastmittels, durchliefen die Patienten eine klinische und audiologische Evaluation. Nach der Kontrastmittelgabe blieben die Patienten über Nacht unter stationärer Überwachung. Eine zweite audiologische Evaluation wurde 20-24 Stunden nach der Applikation durchgeführt, d.h. kurz vor der MRT.

**Intratympanale Injektion** des gadoliniumbasierten Kontrastmittels (GdC): GdC wurde in Form von Gadodiamid (Omniscan®, Daiich Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo), 8-fach verdünnt in isotonischer Kochsalzlösung, verwendet. Der Patient drehte den Kopf in liegender Position um 45° zur gesunden Seite, danach wurde unter mikroskopischer Kontrolle 0,5 ml des verdünnten GdC transtympanal mit einer 27G-Nadel in den anteroinferioren Quadranten injiziert, unter Verwendung eines Entlüftungslochs im anterosuperioren Quadranten. Nach der Injektion verblieb der Patient 30 Minuten lang in derselben Position und wurde angewiesen, während dieses Zeitraums nicht zu sprechen oder kauen.

**Audiologische Evaluation:** Vor und nach der GdC-Applikation wurden alle Patienten audiometrisch mittels Reintonaudiometrie und Sprachaudiometrie untersucht. Die Post-Injektions-Untersuchungen fanden 20 bis 24 Stunden nach der Injektion statt. Vor der Post-Injektions-Untersuchung wurde das Trommelfell otomikroskopisch auf eine regelrechte Heilung der Injektionsstelle untersucht. Per Tympanometrie wurde eine normale Mittelohrbelüftung festgestellt. Eine Schallleitungsschwerhörigkeit wurde mittels Knochenleitungsaudiometrie ausgeschlossen.

**Reintonaudiometrie:** Die Messungen wurden im Frequenzbereich von 250 Hz bis 6 kHz durchgeführt. Das kontralaterale Ohr wurde vertäut. Die audiometrischen Geräte werden routinemäßig alle 6 Monate auf korrekte Eichung hin überprüft. Die audiologischen Untersuchungen wurden durch erfahrene Audiometristen in einer doppelwandigen schallisolierten Kabine durchgeführt. Der Reintondurchschnitt (pure tone average, PTA) wurde dann errechnet, gemäß den AAO-HNS-Richtlinien ("Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc" 1995).

**Sprachaudiometrie:** Hierfür wurde der Freiburger Sprachtest für Einsilber verwendet. Die Wörter wurden per Kopfhörer mit 60, 80 und 100 dB nHL präsentiert, und der Prozentsatz richtig verstandener Wörter berechnet. Das gesunde Ohr wurde vertäut.

**Statistik:** Alle Daten wurden in SPSS-Tabellen gespeichert und analysiert (PASW Statistics 18, Version 18.0.0). Deskriptive Statistiken, t-Test für gepaarte Stichproben und Pearson-Korrelationen wurden berechnet. Ein p-Wert < 0,05 wurde als Grenze der Signifikanz gewählt.

### Ergebnisse:

Während der Studie wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach der intratympanalen GdC-Applikation beobachtet. Die meisten Patienten beschrieben ein Gefühl der Ohrvölle direkt nach der Injektion, welches für einige Minuten anhielt. Keine Schwindelattacken oder subjektiven Hörminderungen traten während des Beobachtungszeitraums auf. Otomikroskopie und Tympanogramm waren unauffällig in allen Patienten.

**Reintonaudiometrie:** Tabelle 3 und Abbildung 9 illustrieren die Ergebnisse für den PTA vor und nach der intratympanalen GdC-Applikation. Die durchschnittlichen PTA vor und nach der Injektion waren nicht signifikant unterschiedlich voneinander. Die Durchschnittswerte waren 21,2 dB nHL (SD 11,1 dB nHL) vor und 21,0 dB nHL (SD 13,7 dB nHL) nach der Injektion. Der Pearson-Korrelationskoeffizient zeigte eine signifikante Korrelation zwischen Präinjektions- und Postinjektions-PTA an, mit  $r = 0,96$  ( $n = 21$ ) ( $p < 0,05$ ). Als die gepaarten Prä- und Post-Hörschwellen auf Unterschiede hin untersucht wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Tabelle 4 und Abbildung 11 illustrieren die paarweisen Korrelationen für jede einzelne Frequenz und Abbildung 10 zeigt die durchschnittlichen Unterschiede für jede Frequenz. Bei Anwendung der Kriterien der American Speech-Language-Hearing Association (Ref. ASHA) – ein Anstieg um 20 dB in einer Frequenz oder ein Anstieg um 10 dB in zwei benachbarten Frequenzen - wurde bei keinem einzigen Patienten ein Hinweis auf einen ototoxischen Effekt auf die Hörfunktion, nach audiometrischen Kriterien, festgestellt.

	BC PTA (dB)	BC PTA (dB)
	Before	After
n	21	21
mean	21.2	21.0
median	21.0	22.3
range	4-39.3	-2-48.0
SD	11.1	13.7

Tab. 3: Durchschnittliche Hörschwelle (0,5-3 kHz) vor und nach der intratympanalen GdC-Applikation.

<b>Bone Conduction</b>	<b>Mean</b>	<b>Difference</b>	<b>Significance</b>
	(dB)	(dB)	(t-test)
250 Hz before	16.1	-0.7	0.714
250 Hz after	16.8		
500 Hz before	19.5	-1.0	0.487
500 Hz after	20.5		
1 kHz before	16.7	-0.6	0.625
1 kHz after	17.3		
2 kHz before	23.6	0.5	0.679
2 kHz after	23.1		
3 kHz before	25.1	2.0	0.201
3 kHz after	23.1		
4 kHz before	23.6	1.3	0.290
4 kHz after	22.3		
6 kHz before	20.4	-0.7	0.738
6 kHz after	21.1		

Tab. 4: Analyse der durchschnittlichen Hörschwellen für einzelne Frequenzen.

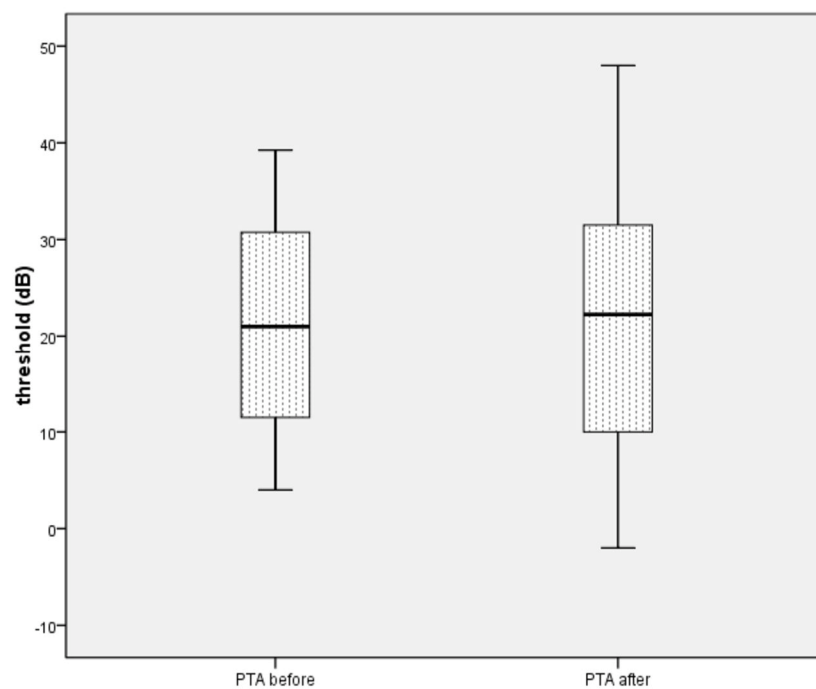


Abb. 9: Durchschnittliche Reintonhörschwelle vor und nach intratympanaler GdC-Injektion (n=21). Median prae injectionem: 21,0 dB. Median post injectionem: 22,3 dB.

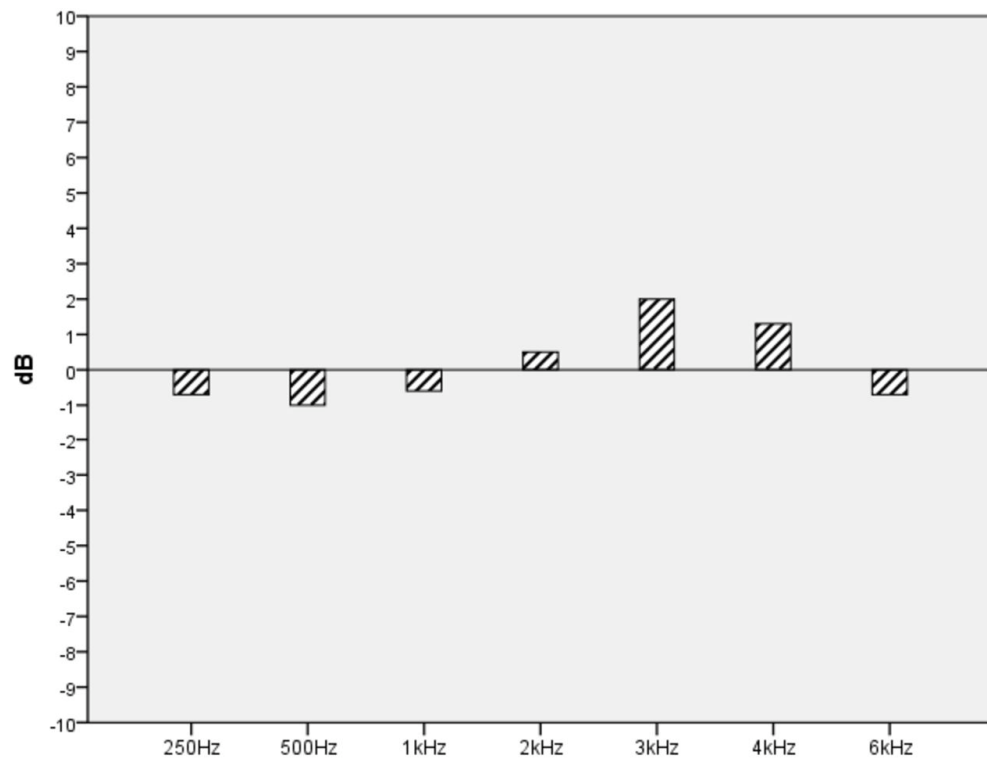


Abb. 10: Mittlerer Unterschied der Hörschwelle jeder einzelnen Frequenz vor und nach intratympanaler GdC-Injektion (Negative Werte entsprechen einer Verschlechterung und positive Werte einer Verbesserung der Hörschwelle).

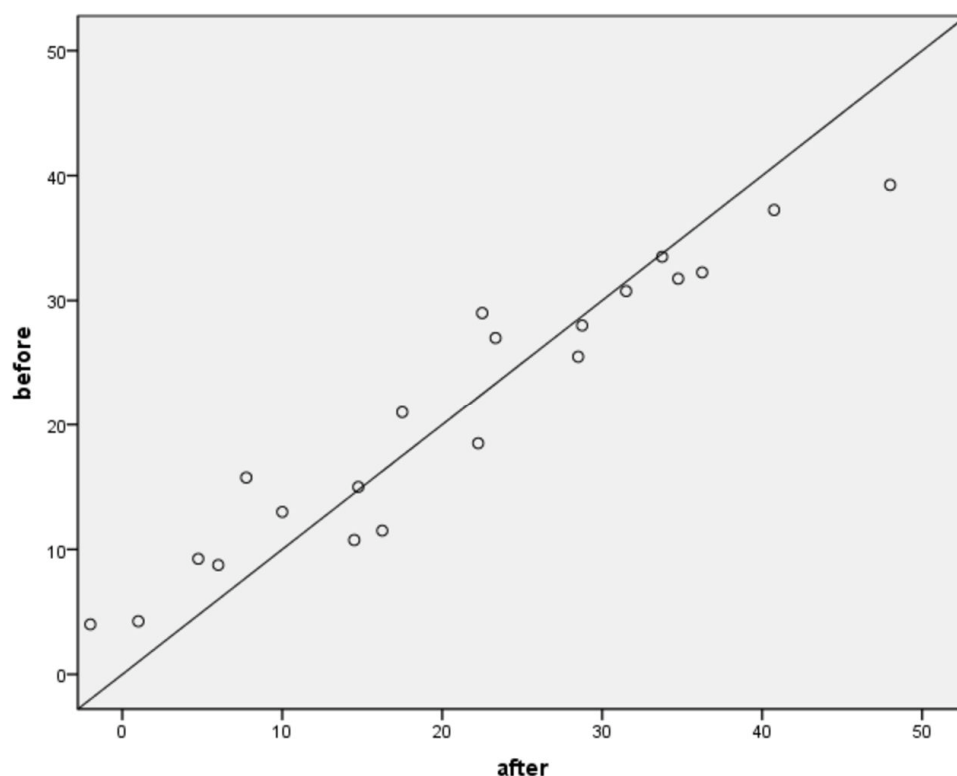


Abb. 11: Individuelle Hörschwellen (PTA) vor und nach der intratympanalen GdC-Injektion. Jeder Kreis repräsentiert einen Patienten (n=21). Patienten, die rechts der Diagonalen liegen, zeigen eine Verschlechterung der Hörschwelle um  $< 10$  dB, Patienten, die links der Diagonalen liegen zeigen eine Verbesserung der Hörschwelle um  $< 10$  dB.

**Sprachaudiometrie:** Die Ergebnisse für 60 dB zeigen ein mittleres Sprachverständnis von 73,7% (SD 32,3%) vor und 75,8% (SD 33,3%) nach der Injektion. Bei einem Pegel von 80 dB betrug das mittlere Sprachverständnis 94,5% (SD 8,8%) vor und 96,1% (SD 8,1%) nach der Injektion. Bei einem Pegel von 100 dB war das prozentuale Sprachverständnis ebenfalls leicht erhöht, von 95,0% vor auf 97,1 % nach der Injektion. Im t-Test zeigten die Vergleiche zwischen Prä- und Post-Injektions-Werten keinen signifikanten Unterschied (Tab. 5).

Speech discrimination	N	Mean (%)	Difference (%)	Significance (t-test)
60 dB before	19	73.7	-2.1	0.637
60 dB after	19	75.8		
80 dB before	19	94.5	-1.6	0.357
80 dB after	19	96.1		
100 dB before	19	95.0	-2.1	0.414
100 dB after	19	97.1		

Tab. 5: Sprachaudiometrie.

#### Zusammenfassung:

Die Applikation von 8-fach verdünntem GdC hatte keinen signifikanten schädlichen Effekt auf die auditorische Funktion in Menière-Patienten mit weitgehend erhaltenem Gehör.

#### **6.7.6. In-vivo-Visualisierung des Endolymphhydrops beim Tier**

Der ELH konnte bereits in verschiedenen Menière-Modellen am Meerschweinchen gezeigt werden. Kürzlich konnten Zou et al. (Zou, Zhang et al. 2010) die MRT-Darstellung der Verteilung des GdC in die verschiedenen Innenohrkompartimente bei der Maus etablieren.

#### **6.7.7. In-vivo-Visualisierung des Endolymphhydrops beim Menschen**

In einer wegweisenden Arbeit gelang es Nakashima und Kollegen (Nakashima, Naganawa et al. 2007) 2007 erstmals, einen Endolymphhydrops MR-tomographisch bei Menière-Patienten darzustellen. Auf dieselbe Art konnte ein ELH auch bei Patienten mit fluktuierendem Tieftonhörverlust (Naganawa, Satake et al. 2008; Teranishi, Naganawa et al. 2009) sowie bei Patienten mit dem klinischen Bild eines „delayed endolymph hydrops“ (Naganawa, Satake et al. 2008; Kasai, Teranishi et al. 2009) nachgewiesen werden. Bei Patienten mit anderen Innenohrkrankungen wie z.B. Hörsturz (Naganawa, Ishihara et al. 2010) wurde kein ELH nachgewiesen. Die Verwendung einer Real-Inversion recovery (IR)-Sequenz ermöglicht es, den Endolymphraum sowohl vom Perilymphraum als auch vom umgebenden Knochen abzugrenzen, was eine genauere Quantifizierung des ELH ermöglicht, der Preis dafür ist allerdings eine geringere Signalstärke der kontrastmittelhaltigen Perilymphe (Abb. 12).



Abb. 12: Real-IR-MRT nach Kontrastmittelapplikation links. Der Endolymphraum kann hier auch vom umgebenden Knochen differenziert werden, was in der FLAIR-Sequenz nicht möglich ist.

Die 3D-Visualisierung mit volumetrischer Quantifizierung des ELH ist noch nicht möglich, aber ein aktuell mit Hochdruck verfolgtes Ziel der Forschung (Naganawa, Ishihara et al. 2010).

Da die Rolle des Endolymphhydrops bei der Entstehung und auch im Verlauf des M. Menière sowie seine Bedeutung bei der Ausbildung von Menière-Attacken noch nicht verstanden sind, haben wir erstmalig den MR-morphologischen ELH näher charakterisiert, indem wir ihn mit audiovestibulären Funktionen korrelierten (Gürkov, Flatz et al. 2011):

#### Methoden:

**Patienten:** 37 konsekutive Patienten wurden in diese prospektive klinische Studie nach schriftlicher Einverständniserklärung eingeschlossen. Das Studienprotokoll wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt. Alle Patienten erfüllten die AAO-HNS-Kriterien für einseitigen eindeutigen M. Menière ("Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc" 1995), nach neurologischer Evaluation an unserer Universitäts-HNO-Klinik. Ausschlusskriterien waren vorangehende chirurgische oder ablativ Therapie für den M. Menière (z.B. Gentamicininstillation), Mittelohrerkrankungen oder vorangehende otologische Eingriffe.

**Audiovestibuläre Funktionstests:** Am Tag der Untersuchung, i.e. unmittelbar vor der Kontrastmittelapplikation und 1 Tag vor der MRT, durchliefen die Patienten folgende Untersuchungen: Audiometrie, Tympanometrie, Elektrokochleographie (EcoG) und vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP).

Die EcoG wurde mit einer Standard-BERA-Apparatur durchgeführt. Die aktive Ableitelektrode war ein Silberdraht in einem Polyethylen-Schlauch mit einer Hydrogel-Spitze, welche auf dem Trommelfell angebracht wurde. Der monaurale Stimulus waren Klicks alternierender Polarität (90 dB nHL) mit einer Wiederholungsrate von 8,1 pro Sekunde. Die Potentialantworten wurden 1000-mal gemittelt, über ein Zeitfenster von 10 ms. Jede Messung wurde mindestens einmal wiederholt. Der Bandpassfilter reichte von 5 bis 1500 Hz.

Die Sacculusfunktion wurde mittels VEMP untersucht, unter Verwendung einer bereits publizierten Methode (Basta, Todt et al. 2005). Der Stimulus war ein 500 Hz Ton-Burst (105 dB SPL, 7ms duration, 5/s), der über Kopfhörer appliziert wurde. Ipsilateral wurde elektromyographisch die Aktivität des M. sternocleidomastoideus über Oberflächenelektroden gemessen. Die aktive Elektrode wurde über der Mitte des Muskelbauches platziert, die Referenzelektrode am Sternum, die neutrale Elektrode an der Stirn. Während der Messung saß der Patient und drehte seinen Kopf um 45° in der yaw-Ebene, um die konstante tonische Vorspannung des Muskels zu gewährleisten (entsprechend einer Amplitude von 50-200 µV). 130 oder mehr Einzelmessungen wurden gemittelt (Verstärkung 5000-fach, Filter 20-1500 Hz). Die Differenz zwischen der Amplitude der ersten positiven und der ersten negativen Welle (Absolutwert von P1-N1) wurde in zwei getrennten Messungen ermittelt. Ein interauraler Amplitudenquotient von < 0,5 wurde als pathologische Antwort angesehen. Die Funktion des horizontalen Bogenganges wurde per Videookulographie (VOG, SensoMotoricInstruments, Deutschland) gemessen. Die kalorische Antwort wurde nach Hallpike (Hallpike 1956), mit Spülung des äußeren Gehörganges mit jeweils 100 ml Wasser der Temperaturen 30°C und 44°C über jeweils 30 Sekunden. Während der kalorischen Testung lag der Patient, unter Anhebung des Oberkörpers um 30° (woraus eine vertikale Position des horizontalen Bogenganges resultiert). Der Nystagmus wurden über 80 Sekunden registriert. Aus einem 20-Sekunden-Intervall wurde die mittlere maximale Geschwindigkeit der langsamen Phase (slow phase velocity, SPV) ermittelt und der Grad der horizontalen Kanalparese wurde nach der Jongkees-Formel bestimmt (Jongkees, Maas et al. 1962).

**MRT des Felsenbeines:** Das Kontrastmittel (Omniscan®, Daiich Pharmaceutical Co. Ltd, Tokyo, Japan) wurde 8-fach in isototonischer Kochsalzlösung verdünnt und intratympanal unter mikroskopischer Kontrolle injiziert, dabei und für weitere 30 Minuten lag der Patient mit dem Kopf um 45 Grad zur Gegenseite gedreht, unter Anweisung, nicht zu sprechen oder zu kauen. Nach 24 Stunden wurden MR-Scans des Felsenbeins durchgeführt, mit einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla (Verio, Siemens, Deutschland) und einer 12-Kanal-Kopfspule, mit einem 3D FLAIR- Protokoll mit folgenden Parametern: Wiederholungszeit 9.000 ms, effektive Echozeit 128 ms, Inversionszeit 2.500 ms, konstanter Pulswinkel Echozug mit einem Pulswinkel von 180 Grad für konventionellen Turbospinechozug, einer Echozuglänge von 23, Matrixgröße von 384x384, 12 axialen 2mm dicken Schichten, um das Labyrinth abzudecken. Die Voxelgröße war 0,4 x 0,4 x 2mm. Die Anzahl der Erregungen war 1, die Scanzeit betrug 15 Minuten. Zusätzlich wurde eine CISS-Sequenz durchgeführt, um die Anatomie des Gesamtflüssigkeitsraumes des Innenohres zu evaluieren. Das Ausmaß des ELH wurde als Vergrößerung des Negativ-Signal-Räume innerhalb des Labyrinths beobachtet. Cochlea und Vestibulum wurden separat analysiert, und der jeweilige Grad des ELH wurde auf einer 4-Punkt-Skala dokumentiert (0: keine ELH, 1: geringer ELH, 2: deutlicher ELH, 3: extremer ELH). Diese Klassifikation stellt eine Modifikation der vormals publizierten 3-Punkt-Skala dar (Zou, Poe et al. 2009). Beispiele für die verschiedenen Schweregrade sind in den Abbildungen 13-16 dargestellt. Die Befundung der MRT-Bilder erfolgte durch einen erfahrenen Kopf-Hals-Radiologen und einen erfahrenen Neurologen und im Falle von Diskrepanzen wurde ein Konsens per Diskussion herbeigeführt.

**Statistik:** Alle Daten wurden anonym gespeichert und analysiert. Deskriptive Statistiken für die Patientencharakteristika und Korrelationstests wurden mit SPSS (Version 18.0.0) durchgeführt. Der Sperman-Rangkorrelationstest für nicht-parametrische Variablen wurde angewendet, um Korrelationen zu untersuchen. Als Grenzwert für die Signifikanz wurde eine p-Wert von < 0,05 definiert.



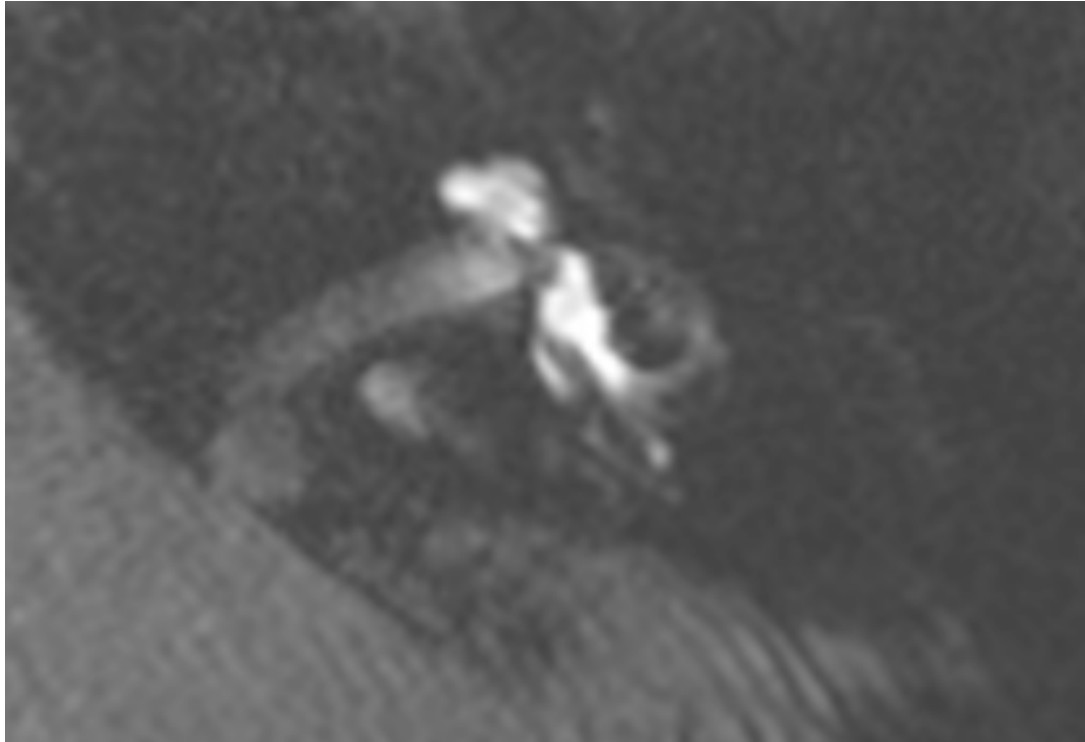


Abb. 13: Axiales 3D FLAIR MR-Bild eines linken Innenohres ohne Hinweis auf Endolymphhydrops (Grad 0). Cochlea und Vestibulum zeigen keine erweiterten Endolymphräume. Der kontrastverstärkte Perilymphraum ist deutlich sichtbar.

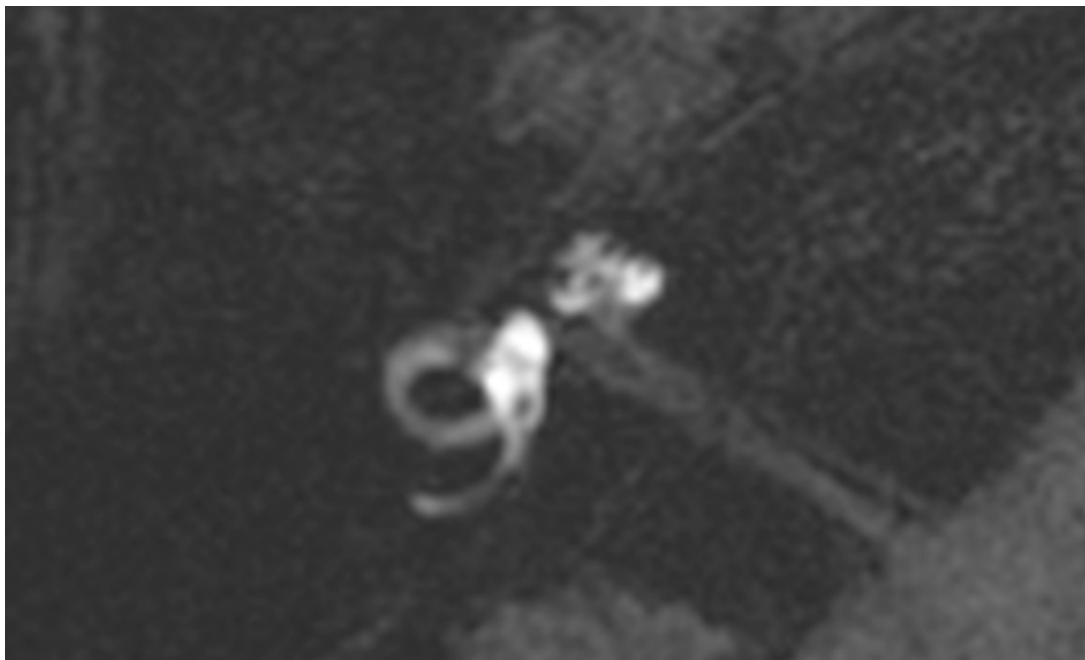


Abb. 14: Axiales 3D FLAIR MR-Bild eines rechten Innenohres mit Zeichen eines geringen endolymphatischen Hydrops (Grad 1). Der Endolymphraum ist vergrößert und als negatives (dunkles) Signal sichtbar, welches sich in das positive (helle) Signal des Perilymphraumes hineinwölbt.

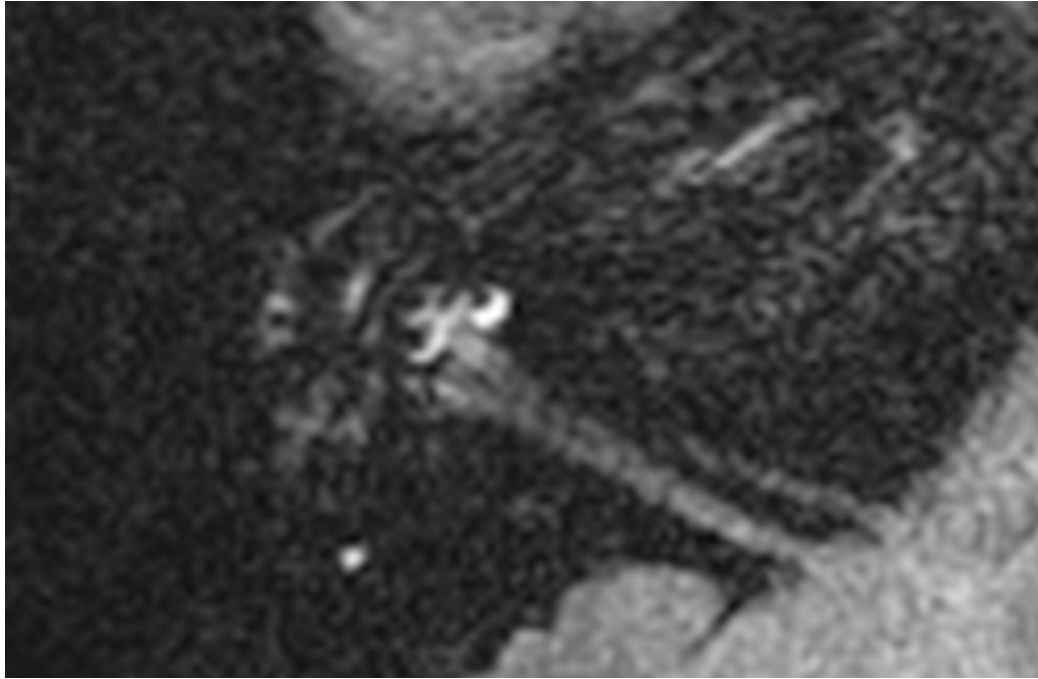


Abb. 15: Axiales 3D FLAIR MR-Bild eines rechten Innenohres mit Zeichen eines deutlichen ELH (Grad 2). Die Scala media wölbt sich in die Scala tympani vor, aber der Perilymphraum hat immer noch eine halbkreisförmiges Aussehen.

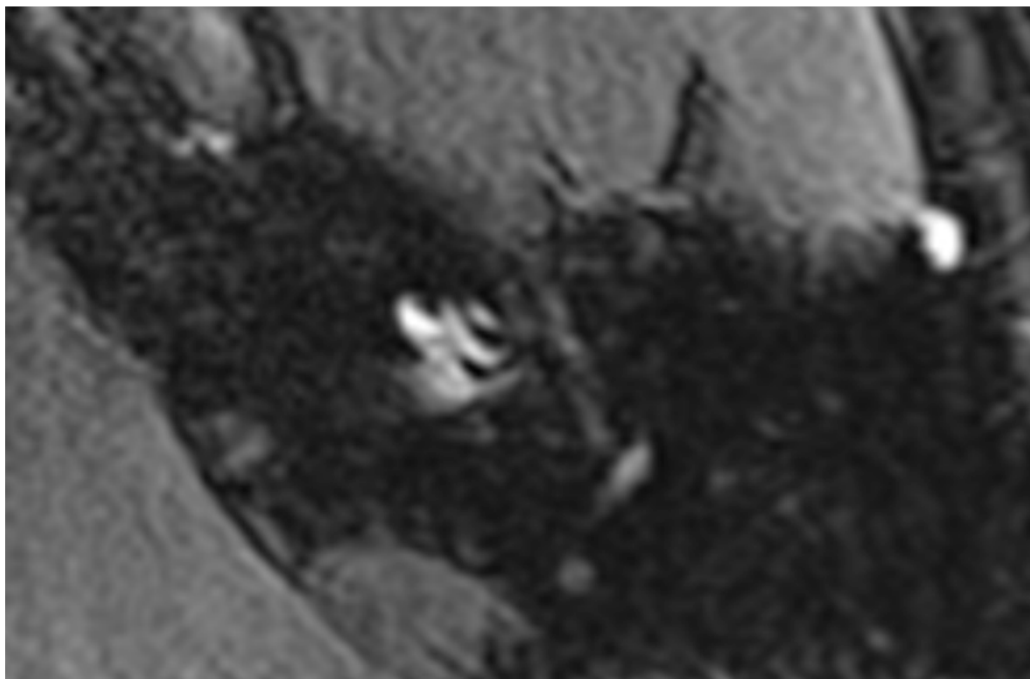


Abb. 16: Axiales 3D FLAIR MR-Bild eines linken Innenohres mit Zeichen eines extremen ELH (Grad 3). Die massiv erweiterte Scala media verursacht eine abgeflachte Erscheinung des Perilymphraumes.

#### Ergebnisse:

Von den initial 37 eingeschlossenen Patienten wurden 34 in die finale Datenanalyse eingeschlossen. Bei den übrigen 3 Patienten konnten die MR-Scans nicht beurteilt werden:

Bei einem Patienten lag das an Bewegungsartefakten, ein weiterer Patient brach die Untersuchung aufgrund von Klaustrophobie ab, der dritte Patient hatte einen subklinischen Paukenerguss, welcher eine effiziente Kontrastmittelaufnahme ins Innenohr verhinderte. Es wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen berichtet oder beobachtet. Die Eigenschaften der Studienpopulation sind in Tabelle 6 zusammengefaßt. Der kochleäre ELH betrug Grad 0 in 2 Patienten, Grad 1 in 13 Patienten, Grad 2 in 16 Patienten und Grad 3 in 3 Patienten. Der vestibuläre ELH betrug Grad 0 in 8 Patienten, Grad 1 in 5 Patienten, Grad 2 in 11 Patienten und Grad 3 in 10 Patienten. EcoG-Potentiale mit eindeutigen SP- und AP-Wellen konnten in 28 Patienten gemessen werden. VEMP konnten reproduzierbar in 27 Patienten aufgezeichnet werden.

N	37
männlich/weiblich	15/22
Alter – Durchschnitt (Jahre)	51
Alter – Spannbreite (Jahre)	24-77
Krankheitsdauer – Durchschnitt (Monate)	93
Krankheitsdauer – Spannbreite (Monate)	3-300
Reinton-Hörschwelle 0.5-3 kHz – Durchschnitt (dB nHL)	48
Reinton-Hörschwelle 0.5-3 kHz – Spannbreite (dB nHL)	4-101

Tab. 6: Klinische Daten der Studienpopulation.

Der Vergleich der Hörschwellen der Frequenzen im Tieftonbereich, bei 0,25/0,5/1 kHz mit dem Grad des kochleären ELH zeigt: Je höher der Grad des ELH, desto schlechter war die Hörfunktion. Diese Korrelation ( $\rho = 0,71$ ) war hochsignifikant ( $p < 0,01$ ) (Abb. 17).

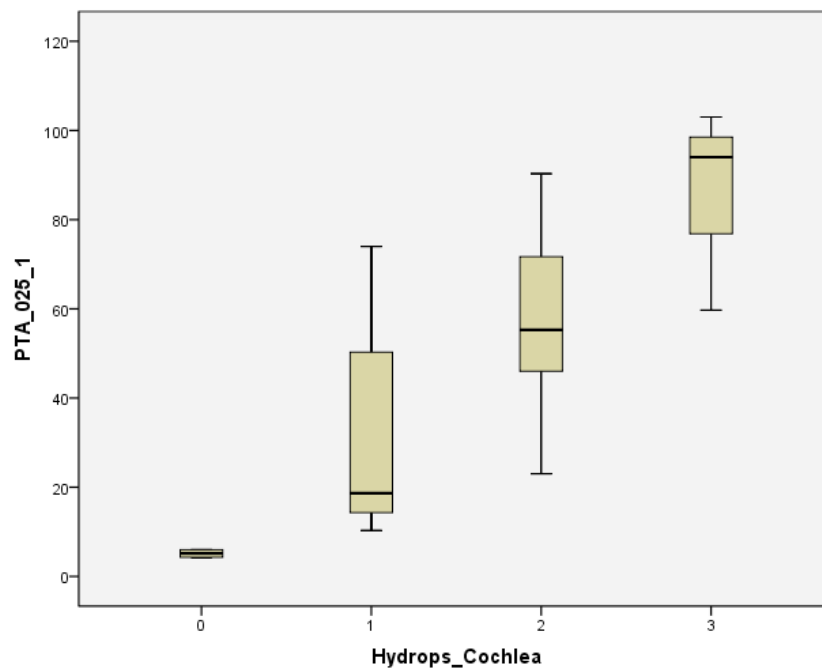


Abb. 17: Hörschwelle (0,25-1 kHz) in Abhängigkeit des ELH

Der Vergleich der Hörschwelle der Frequenzen 0,5/1/2/3 kHz mit dem Grad des kochleären ELH zeigt: Je höher der Grad des ELH, desto schlechter war die Hörfunktion. Diese Korrelation ( $\rho = 0,67$ ) war hochsignifikant ( $p < 0,01$ ) (Abb. 18).

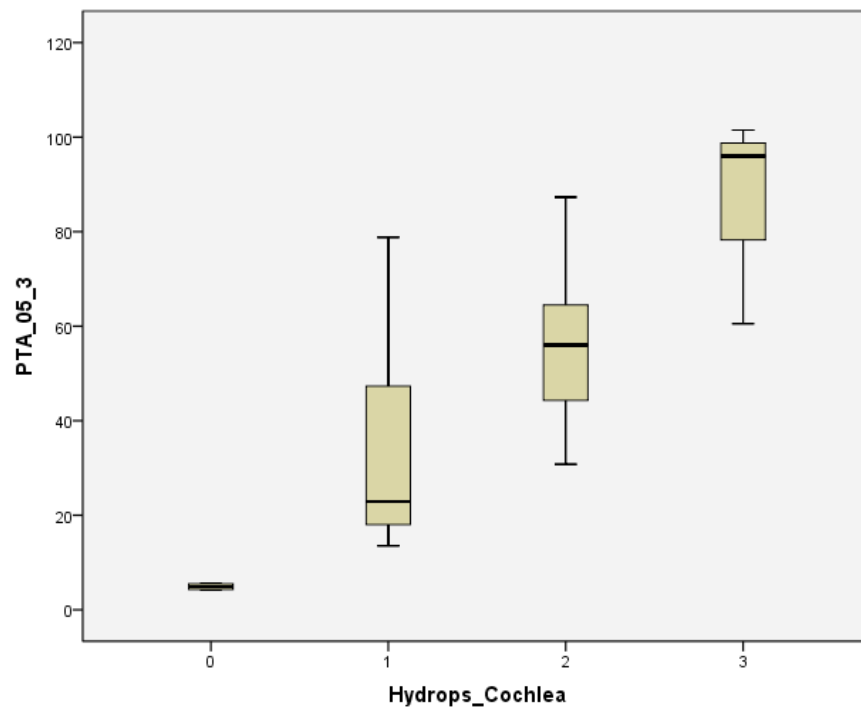


Abb. 18: Hörschwelle (0,5-3 kHz) in Abhängigkeit des ELH.

Der Vergleich der Hörschwelle des elektrokochleographisch gemessenen SP/AP-Quotienten (n=28) mit dem Grad des kochleären ELH zeigt keine signifikante Korrelation ( $\rho = 0,27$ ;  $p = 0,29$ ) (Abb. 19).

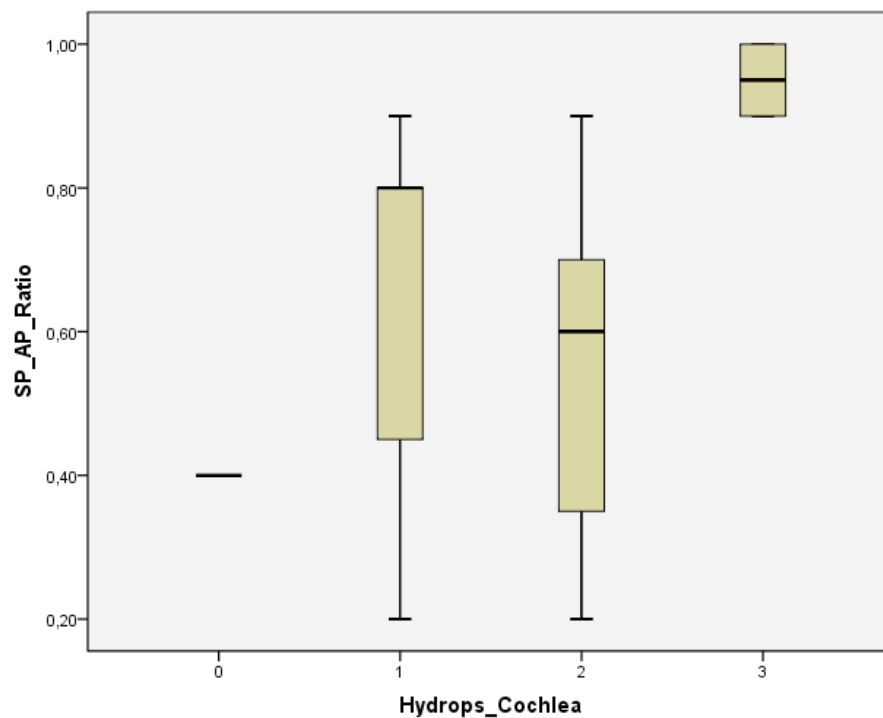


Abb. 19: SP/AP-Quotient der EcoG in Abhängigkeit des ELH.

Der Vergleich des interauralen Amplitudenquotienten der VEMP mit dem Grad des vestibulären ELH zeigt: Je höher der Grad des ELH, desto schlechter war die Sacculusfunktion. Diese Korrelation ( $\rho = -0,44$ ) war signifikant ( $p < 0,05$ ) (Abb. 20).

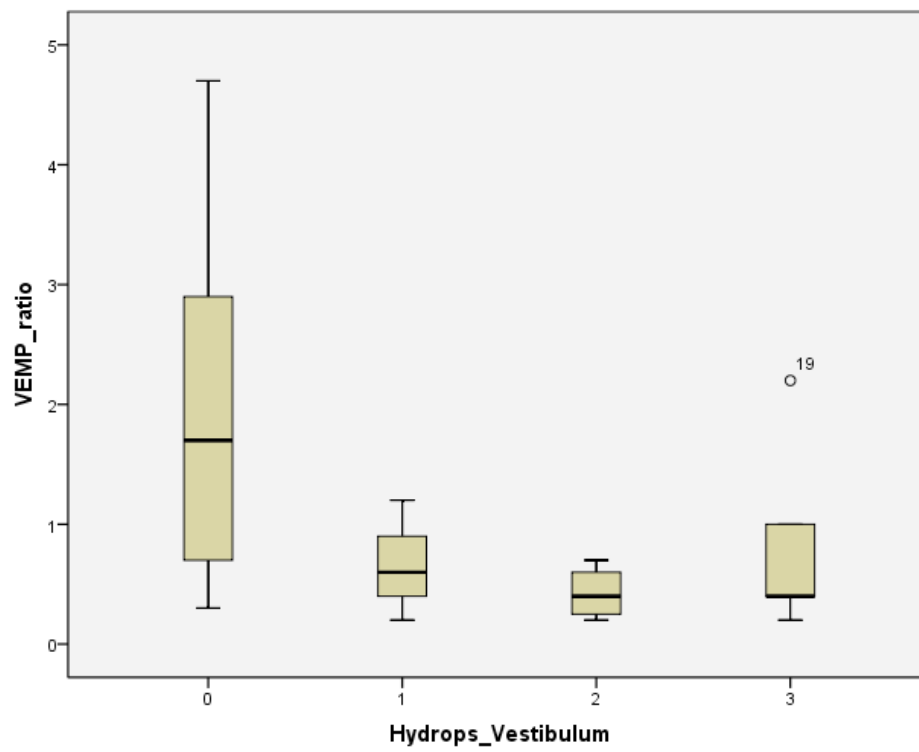


Abb. 20: VEMP in Abhängigkeit des ELH.

Der Vergleich der horizontalen Kanalparese mit dem Grad des vestibulären ELH zeigt einen Trend zu stärker ausgeprägter Kanalparese in den Patienten mit stärker ausgeprägtem ELH. Diese Korrelation ( $\rho = 0,18$ ) war nicht signifikant ( $p = 0,29$ ) (Abb. 21).

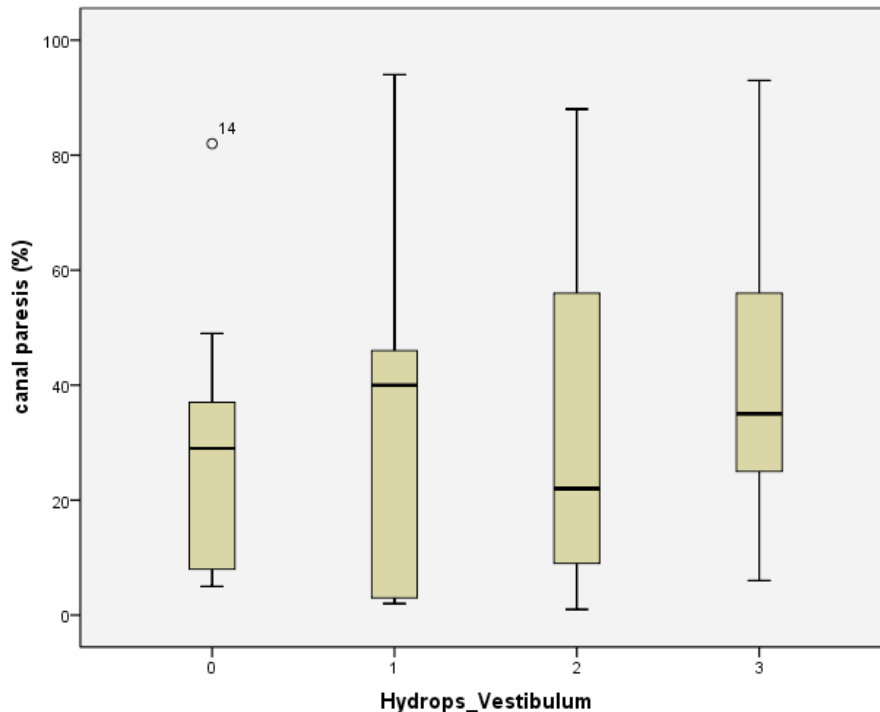


Abb. 21: Horizontale kalorische Kanalparese in Abhängigkeit des vestibulären ELH.

#### Diskussion:

Ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu einem besseren Verständnis der Rolle des ELH beim M. Menière des Menschen besteht in seiner Charakterisierung hinsichtlich einer Korrelation mit den verschiedenen Innenohrfunktionen. Nach unserem Wissen ist diese Arbeit die erste Studie, die diese Korrelation direkt untersucht. Die semiquantitative Grading-Skala für das Ausmaß der ELH muß als ein vorübergehendes Behelfsinstrument angesehen werden, welches den aktuellen Limitationen der Technologie entspringt. Leider ist es noch nicht möglich, eine exakte metrische Quantifizierung des Endolymph- und des Perilymphraumes im Sinne einer Volumetrie durchzuführen, auch nicht unter Zuhilfenahme von 3D-Rekonstruktionen (Abb. 22). Der wichtigste nächste Schritt bei der Aufklärung des ELH ist es daher, durch verbesserte bildmorphologische Darstellung mit höherer Auflösung eine Methode zur Quantifizierung des ELH zu etablieren, mit der die Diagnostik verbessert und ein Monitoring des ELH im Rahmen von Therapiestudien überhaupt erst ermöglicht werden würde.



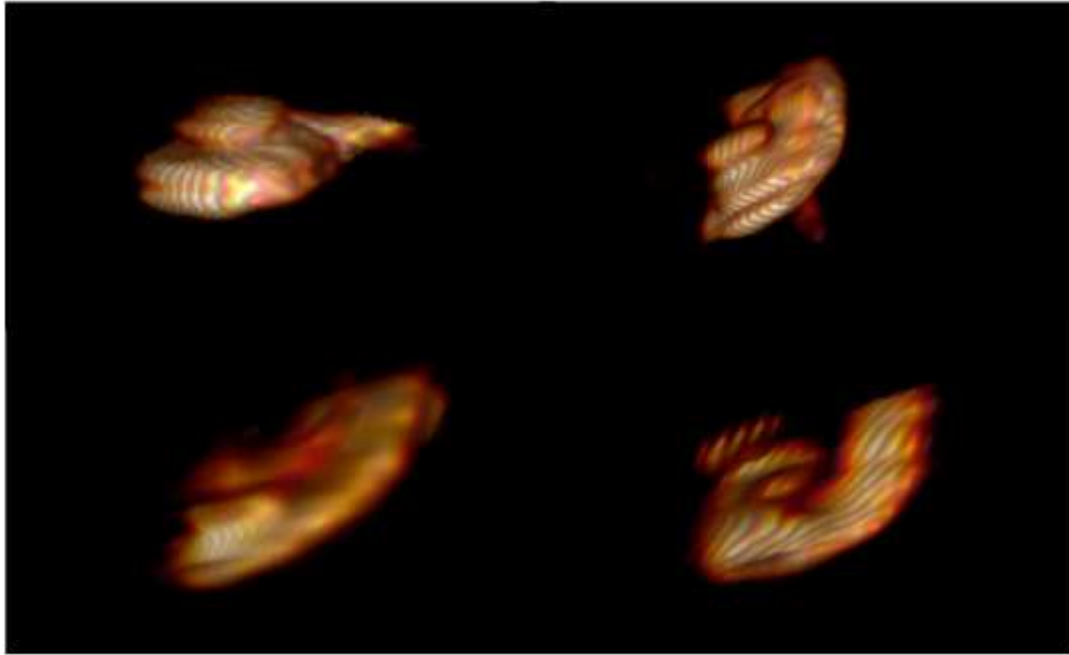


Abb. 22: 3D-Rekonstruktionen des kochleären Perilymphraumes, basierend auf 3D Real-IR-Aufnahmen. ELH Grad 0 (links oben), Grad 1 (rechts oben), Grad 2 (links unten) und Grad 3 (rechts unten). Die „Kerbe“, die den Endolymphraum repräsentiert, wird zunehmend tiefer und breiter, und die Scala tympani wird zunehmend vom ELH plattgedrückt.

Zusammenfassung:

Der MR-morphologisch dargestellte ELH bei Patienten mit M. Menière korreliert mit einem Verlust audiovestibulärer Funktionen. Dies unterstreicht die Nützlichkeit dieser diagnostischen Methode für die Untersuchung des M. Menière.

## 7. Therapie

Zur Therapie des M. Menière ist eine immense Vielfalt an Methoden beschrieben worden. Um den Überblick zu wahren, kann man diese auf verschiedene Arten in eine Ordnung bringen. Erstens methodisch, d.h. konservativ, chirurgisch, funktionserhaltend, destruktiv, zweitens pathophysiologisch und drittens unter dem Gesichtspunkt der jeweils existierenden Evidenzlage zur Effektivität.

Schon Prosper Menière beschrieb einen Patienten, dessen Leidensweg sich weniger als erwartet von manchem Patienten der heutigen Zeit unterscheidet (Baloh 2001):

*"... he used and abused everything which could be taken no matter in what form. The disease did not yield even to electricity, not even to ether instilled into the ears so that the patient at the end of his resources decided at least to have recourse to physicians who concerned themselves more particularly with effectations of the auditory apparatus. He consulted them all, submitted himself patiently to their prescriptions and finished by understanding that his deafness, as I had conceived it my duty to tell him at our very first interview, was not one of those where art could usefully intervene. He is fully convinced of it today, and had resigned himself to it, seeking to make the best of the little hearing which remains to him."*

Die vorliegende Arbeit erhebt nicht den Anspruch, jede der unglaublich vielen verschiedenen Behandlungsmethoden, die in den letzten 150 Jahren beim M. Menière eingesetzt wurden, vollständig abzuhandeln. Stattdessen beschränkt sie sich auf diejenigen Verfahren, zu denen eine substantielle Menge an wissenschaftlicher Arbeit vorliegt und legt außerdem die Betonung auf Therapieformen, die aktuell weitverbreitet sind.

Da die Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die Schwindelsymptome von der überwiegenden Mehrzahl der Patienten als wesentlichstes Krankheitssymptom empfunden wird, und weil nach heutigem allgemeinem Konsens bisher noch keine Therapieform den fortschreitenden Hörverlust beim M. Menière abmildern kann, wird in dieser Abhandlung der Therapieformen der Schwerpunkt auf die Beeinflussung der Schwindelsymptomatik, vor allem der Schwindelattacken, gelegt. Eine fehlende Bemerkung zum Outcome hinsichtlich der Hörfunktion bedeutet also nicht zwangsläufig, dass die jeweilige Studie diesen Aspekt nicht untersucht hat.

### 7.1. Salzrestriktion / Diuretika

Die Empfehlung zur **Salzrestriktion** beruht größtenteils auf den Arbeiten von Furstenberg und Dederding. Bereits 1929 berichtete Dederding über eine kurzfristige Hörverbesserung nach Gabe des Diuretikums Salyrgan in 33 von 77 Experimenten (Dederding 1929). Eine erste sorgfältige Studie an 46 Patienten durch Mygind und Dederding (Mygind and Dederding 1938) untersuchte den Einfluß von Dehydratation, hervorgerufen durch ein Diuretikum (Salyrgan), sowie von Hyperhydratation, hervorgerufen durch Konsum von 1000 ml Wasser am Morgen, auf die klinische Symptomatik. Sie zeigte einen scheinbaren Zusammenhang zwischen Wasserretention und Zunahme kochleärer und vestibulärer Symptome. Allerdings waren Menière-Patienten laut Mygind und Dederding gekennzeichnet durch eine Schallleitungsschwerhörigkeit und Tubenventilationsstörung, sodass die untersuchten Patienten möglicherweise zum großen Teil Patienten mit Mittelohrkatarrh waren. Einige Jahre zuvor berichteten Furstenberg und Mitarbeiter (Furstenberg, Lashmet et al. 1934), dass sie durch Gabe von großen Mengen Natriums (15 gramm, als Bikarbonat oder als Chlorid) in 14

von 14 Patienten zuverlässig Schwindelattacken provozieren konnten, wohingegen Schwankungen des Wasserhaushaltes im Sinne einer Hydratation oder Dehydratation keinen Einfluss auf die Symptome hatten. Die Gabe von Ammoniumchlorid zusammen mit einer salzarmen Ernährung führte in allen diesen Patienten zur Attackenfreiheit. Furstenbergs Untersuchung (Furstenberg, Lashmet et al. 1934) war bemerkenswert, weil er – im Gegensatz zu den vorangehenden Berichten von Dederding 1929/1931 (Dederding 1929; Dederding 1931) – eine sehr exakte Input-Output-Bilanzierung für Wasser durchführte. Allerdings beziehen sich die publizierten Daten auf ein klinisches Experiment an einem einzigen Patienten! Nichtsdestotrotz fand das „Furstenberg regime“ (i.e. Salzrestriktion plus Diuretikum) sehr weite Verbreitung in den USA. In einer retrospektiven Analyse von 35 Patienten welche sein Therapieverfahren für 1 bis 7 Jahre angewendet hatten, berichtet Furstenberg über Schwindelfreiheit in 57% der Patienten über einen Zeitraum von 5 Monaten bis 4,5 Jahren (Furstenberg, Richardson et al. 1941). Obwohl Myginds und Furstenbergs Arbeiten in der Literatur oft in einem Atemzug erwähnt werden, ist es doch bemerkenswert, dass zwischen ihnen ein nicht beigelegter Disput bestand: Während Furstenberg die Menge des aufgenommenen  $\text{Na}^+$  als verursachend ansah, bestanden Mygind und Dederding darauf, dass es nur auf die Menge des aufgenommenen Wassers ankomme. Später beschrieb Talbott (Talbott 1938), dass die Serumnatriumkonzentration bei Meniere-Patienten während und zwischen den Attacken normal war. Er fand in manchen Patienten erhöhte Serumkaliumkonzentrationen während der Attacken. Aufgrund solcher Studien verbreitete sich die Empfehlung, eine Salzrestriktion von ca. 3 Gramm/Tag einzuhalten. 1952 entdeckten Smith et al. die starke Diskrepanz in der Elektrolytzusammensetzung zwischen Perilymphe und Endolympe. Die Ähnlichkeit der Elektrolytzusammensetzung der Endolympe (eine extrazelluläre Flüssigkeit!) mit intrazellulärer Flüssigkeit führte zu der Hypothese, dass die Endolympe auch auf ähnliche Weise auf Änderungen der Zusammensetzung des Extrazellulärraumes reagieren würde wie eine intrazelluläre Flüssigkeit. Wenn dies zuträfe, dann würde ein starker Anstieg der extrazellulären Natriumkonzentration zu einer Dehydrierung des Endolymphraumes führen, und somit zu einer Abnahme des Endolymphdrucks. Perlman et al. (Perlman, Goldinger et al. 1953) untersuchten dies, indem sie bei 15 Meniere-Patienten medikamentös und mittels kontrollierter Salzzufuhr in der Nahrung den Natriumspiegel zuerst stark verringerten und dann stark erhöhten. Die Patienten wurden 2-4 Wochen lang beobachtet, unter fast täglicher Audiometrie. Die Schwankungen reichten in etwa von 135 bis 148 meq/l Natrium. In den Patienten mit niedrigem Natriumspiegel kam es weiterhin zu fluktuierender Hörminderung (wie auch vor der Intervention), während bei den Patienten mit erhöhtem Natriumspiegel das Gehör unverändert blieb. Die Daten dieser Studie legen nahe, dass eine Salzrestriktion bei der Ernährung wahrscheinlich ineffektiv ist. Obwohl dies die Autoren klar ausdrücken, wird diese Studie paradoxerweise in der Literatur zitiert als in Beleg für die Wirksamkeit der Salzrestriktion. Eine ähnliche Beobachtung machte Naftalin (Naftalin 1975), als er bei einer Menière-Patientin experimentell über 15 Tage eine massive  $\text{Na}^+$ -Retention verursachte: Die Patientin fühlte sich blendend. In einem zweiten Experiment, wobei zunächst eine  $\text{Na}^+$ -Retention (alimentär und durch Aldosteron) und dann ein  $\text{Na}^+$ -Defizit (mittels Diuretikum) herbeigeführt wurden, löste er Menière-Attacken zum Zeitpunkt der  $\text{Na}^+$ -Diurese aus. Er formuliert eine Theorie, welche die Beobachtungen von Dederding und Furstenberg einerseits und die Experimente von Perlman und Naftalin andererseits erklärt: Die alimentäre Restriktion von Wasser und  $\text{NaCl}$  verhindert die normalerweise auftretenden und hormonell v.a. durch Aldosteron und ADH beeinflussten Schwankungen im Gesamtkörper- $\text{Na}^+$ -Haushalt. Unter der Annahme, dass 1) die Zellen der Stria vascularis ähnlich hormonsensitiv sind wie die Zellen der Nierentubuli und dass 2) die Endolympe trotz ihres atypischen Ionengehaltes als extrazelluläre Flüssigkeit betrachtet wird, wird beim Übergang von hoher  $\text{Na}^+$ -Zufuhr zu  $\text{Na}^+$ -Restriktion/Diuretikum eine  $\text{Na}^+$ -Diurese begleitet von einer weiterhin bestehenden

ADH-Aktivität, sodass Wasser aus der Endolympe transportiert wird und die  $\text{Na}^+$ -Konzentration dadurch dort relativ ansteigt (in Analogie zum Nierentubulus). Diese Desynchronisation von Aldosteron und ADH ist in dieser Theorie der Auslöser von Menière-Attacken. Dabei sind die Hormonschwankungen zwar im physiologischen Bereich, treffen aber bei Menière-Patienten auf ein Organ welches (aus unbekannten Gründen) besonders empfindlich auf diese Schwankungen der Innenohr-Homöostase reagiert.

Es wurden in der Therapie des M. Menière eine große Anzahl verschiedener Diuretika eingesetzt, u.a. Salyrgan, Ammoniumchlorid, Hydrochlorothiazid, Triamteren, Isosorbid, Acetazolamid, Chlorthalidon, Spironolacton, Furosemid.

Hydrochlorothiazid wird am häufigsten empfohlen und angewendet, aber auch Spironolacton und Furosemid sind beliebt. In der 2011 aktualisierten Cochrane-Review (Thirlwall and Kundu 2006) befanden die Autoren, dass „there is no good evidence for or against the use of diuretics in Menière’s disease“.

Basierend auf dem Befund erhöhter Vasopressinspiegel bei Menière-Patienten, postulierten Naganuma et al. (Naganuma, Kawahara et al. 2006), dass eine Reduktion des zirkulierenden Vasopressins durch erhöhten Wasserkonsum eine wirksame Therapieform sei. In einer Zeitreihenstudie verglichen sie 18 Patienten, die nach einem erfolglosen Therapieversuch mit der „konventionellen“ Diuretikum-Antivertiginosum-Kombination eine Wassertherapie (35 ml/kg pro Tag zusätzlich zur gewohnten Wasserzufuhr) erhielten mit einer historischen Kontrollgruppe, die die „konventionelle“ Therapie (Isosorbid 63 mg plus Diphenidolhydrochlorid 75mg) erhielt. Beide Gruppen hatten signifikant reduzierte Schwindelattacken. Im Gegensatz dazu berichtete Dederding, dass sie Menière-Patienten regelrecht „taub trinken“ konnte (Dederding 1931).

Boles et al. berichteten 1975 (Boles, Rice et al. 1975) retrospektiv über ihre 20-jährige Erfahrung mit dem „Furstenberg regime“ (Salzrestriktion plus Diuretikum) an der University of Michigan – wo Furstenberg sein Therapieschema entwickelt und etabliert hatte – an 500 Patienten. Von diesen waren bei 125 Patienten Follow-up-Daten verfügbar, darunter waren 74 Patienten (59%), die durch die Therapie Schwindelfreiheit erreichten.

Jackson et al. nahmen begeistert den Erfahrungsbericht von Boles et al. zum Anlass, ihre Standardtherapie für M. Menière von Vasodilatoren (Nikotinsäure plus Histamin) auf das „Furstenberg regime“ umzustellen (Jackson, Glasscock et al. 1981). Sie stellten dann retrospektiv diese beiden zeitlich aufeinanderfolgenden Patientengruppen gegenüber und berichteten über eine Kontrolle der Schwindelattacken der Klasse A oder B in 58% (Vasodilatation) bzw. 75% (Furstenberg regime).

Eine retrospektive Studie, welche die AAO-HNS-Leitlinien (1985) verwendete, fand bei 54 Patienten, die mit Salzrestriktion plus Diuretikum behandelt wurden, in 79% der Fälle eine komplette oder substantielle Kontrolle der Schwindelsymptomatik nach zweijähriger Therapie (Santos, Hall et al. 1993). Zwar konnten die AAO-HNS-Leitlinien mangels vorliegender Daten nur bei 22 Patienten angewendet werden, jedoch wurden auch die übrigen Patienten sorgfältig und auf mehrere verschiedene Arten hinsichtlich der Symptome evaluiert, mit sehr ähnlichen Ergebnissen.

In einer retrospektiven Studie (Devaiah and Ator 2000) an 17 Patienten zeigte sich, dass die Therapie mit Salzrestriktion plus Diuretikum bei Patienten mit eindeutigem M. Menière effektiver ist als bei Patienten mit möglichem M. Menière. Beide Gruppen hatten eine Symptomverbesserung.

Arslan (Arslan 1972) beschrieb 1972 eine Therapieform, „osmotic induction“, bei welcher NaCl-Kristalle in der Rundfensternische deponiert werden. Dadurch tritt wegen des osmotischen Ungleichgewichts Wasser aus der Perilymphe in das Mittelohr aus, und wiederum aus der Endolympe in die Perilymphe, wodurch im Tierexperiment der Hydrops verringert wird. Bei 145 Patienten berichtete Arslan von einem Verschwinden der Schwindelattacken in 63% der Fälle. Bei 42 Patienten setzte er auch eine Paukendrainage ein

und wies die Patienten an, zu Hause beim Auftreten von Symptomen die osmotische Induktion selbst durchzuführen, indem sie sich eine gesättigte NaCl-Lösung in den Gehörgang tropften (Arslan 1977).

Durch eine vermutete Analogie des M. Menière zum Glaukom und aufgrund der erfolgreichen Anwendung von Acetazolamid beim Glaukom kam es zur Einführung dieses Medikamentes auch in die Therapie des M. Menière. Außerdem verleitet die Entdeckung von Erulkar und Maren 1961 (Myers, Megerian et al. 2007), dass in der Cochlea die höchste gemessene Konzentration an Carboanhydrase vorliegt, zu der Vorstellung, dass eine spezifische Hemmung dieses Enzyms einen positiven Effekt auf das Krankheitsgeschehen beim M. Menière haben könnte.

Varga et al. (Varga, Miriszlai et al. 1966) berichten über ihre achtjährige Erfahrung mit einer 14-tägigen Acetazolamid-Kur (mit vorangehender Salz- und Wasserrestriktion für drei Tage). Bei 47 von 60 Patienten traten fünf Jahre lang keine Schwindelanfälle mehr auf.

Brookes et al. jedoch fanden in einer Untersuchung der unmittelbaren Effekte einer i.v. Acetazolamid-Gabe eine Verschlechterung des Hörvermögens sowie eine elektrokochleographische Verstärkung des Endolymphhydrops (Ko, Guo et al. 2008).

Außerdem führte die orale Anwendung in einer Gruppe von 14 Patienten bei nur 2 Patienten zu einer deutlichen Besserung der Schwindelattacken, jedoch bei 6 Patienten zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Nebenwirkungen (Bixenstine, Maniglia et al. 2008). Die Autoren schlussfolgern, dass Acetazolamid keinen Platz in der Therapie des M. Menière hat. Eine Langzeitstudie (Corvera and Corvera 1989) zeigte keine Verbesserung des Hörverlustes.

Hasegawa (Hasegawa 1963) beschreibt 1964 die i.v. Gabe von Natriumbikarbonat (7%, 150 ml) bei M. Menière, welches vasodilatativ auf die cochleären Arteriolen wirken soll. Angaben zur Effektivität macht er in dieser Arbeit nicht.

Isosorbid (1,4:3,6-dianhydrosorbitol) ist ein osmotisches Diuretikum, welches ebenso wie Mannitol von einer Hexose abgeleitet und metabolisch inert ist. Es erhöht den osmotischen Druck des Serums und senkt den intraokulären und intrathekalen (CSF)-Druck. Als Arbeitshypothese entsteht ein osmotischer Gradient zwischen Serum und Innenohrkompartiment, welcher den Endolymphhydrops reduzieren soll. In Japan wurde es erstmals von Kitahara et al. beim M. Menière eingesetzt (Alboni, Arslan et al. 1977; Corvera and Corvera 1989)).

Yamazaki et al. (Botta, Mira et al. 2000) berichten in einem sehr anekdotisch gehaltenen Artikel über die Anwendung von Isosorbid an 21 Patienten für 3 Tage bis 1 Monat, wobei in 18 Patienten die Schwindelanfälle gar nicht mehr oder nur noch schwächer auftraten.

Kanda et al. (Kanda, Watanabe et al. 1993) berichten bei der Anwendung von Isosorbid an 32 Patienten über eine komplette oder substantielle Kontrolle der Schwindelanfälle in 67% der Patienten. Das gleiche Medikament führte in einer retrospektiven Studie von Nozawa et al. (Nozawa, Nakayama et al. 1995) an 20 Patienten in 55% zu einer vollständigen oder substantiellen Kontrolle der Schwindelattacken, wobei hier die Therapiedauer mit 27-297 Wochen sehr variabel war und die verabreichte Dosis individuell je nach Beschwerden des einzelnen Patienten erfolgte.

Eine doppelverblindete Therapiestudie (Klockhoff and Lindblom 1967) an 26 Patienten mit Hydrochlorothiazid fand einen signifikanten Therapieeffekt hinsichtlich der Schwindelsymptome. Allerdings bemerken Ruckenstein et al. in einer Reevaluation der Daten (Arrang, Garbarg et al. 1985) korrekt, dass in dieser Studie die Hypothese „HCT verbessert die Symptome der Menière-Patienten“ nicht richtig überprüft wurde, da die Patienten in drei (besser, schlechter, unverändert) anstatt in zwei (besser, nicht besser) Kategorien eingeteilt wurden. Werden die Patienten korrekt klassifiziert, so verschwinden die angeblichen Therapieeffekte.

Eine als doppelblind angegebene 6-monatige Vergleichsstudie (Petermann and Mulch 1982) an 32 Patienten mit den Behandlungsarmen Betahistin 24 mg vs. Hydrochlorothiazid 75 mg fand in beiden Gruppen eine Reduktion der Häufigkeit, Schwere und Dauer der Schwindelattacken. Jedoch war der Therapieeffekt nur in der Subgruppe der Patienten mit fluktuierender Hörschwelle unter Betahistintherapie statistisch signifikant.

Klockhoff (Klockhoff, Lindblom et al. 1974) berichtet 1974 über die Behandlung von 34 Patienten mit Chlorthalidon (ein Diuretikum mit thiazidähnlichen Eigenschaften) über einen Zeitraum von sieben Jahren; er gibt an, dass es bei 26 (76%) Patienten zu einer Besserung der Beschwerden kam. Auch diese Studie bietet keine Grundlage für eine Empfehlung zur Diuretika-Therapie, da der Verlauf dieser Patienten weitgehend dem erwarteten natürlichen Krankheitsverlauf entspricht.

Van Deelen et al. (van Deelen and Huizing 1986) untersuchten die Wirkung von Dyazide (Triamteren 50 mg plus Hydrochlorothiazid 25 mg) an 33 Menière-Patienten in einer randomisierten plazebokontrollierten Doppelblindstudie mit Crossover. Sie berichten, dass der vestibuläre Symptomscore während der Dyazide-Therapie signifikant geringer war. 17 Patienten bevorzugten das Verum, 13 das Placebo, während 13 Patienten keine Präferenz feststellten. Allerdings ist fraglich, ob eine effektive Verblindung unter Diuretikagabe (mit konsekutiv gesteigerter Diurese) möglich war. Interessanterweise wird diese Untersuchung im neueren Schrifttum als Studie ohne Wirkungsnachweis zitiert (Arrang, Garbarg et al. 1985; Minor, Schessel et al. 2004).

In einem Fallbericht (Herman, Stroud et al. 1977) beschreiben Herman et al. bei zwei Patienten eine transiente Verbesserung der Symptome Hörminderung, Tinnitus und Ohrvöllegefühl durch eine diaphoretische Therapie (Saunagänge).

Zusammenfassend liegen zu dieser vor allem auf dem amerikanischen Kontinent weitverbreiteten Therapieform noch nicht genügend hochwertige Daten vor, um eine Effektivität beim M. Menière zu belegen oder zu widerlegen.

## **7.2. Kochleäre Dialyse**

Auch die kochleäre Dialyse zielt auf eine Verringerung des Endolymphhydrops ab. Hierbei wird die Scala tympani mit einer Mannitol-Dextrose-Lösung mit einer Osmolalität von 350 mosm/l (Scala media: 300 mosmol/l) gespült. Eine Studie an 30 Patienten mit fortgeschrittenem M. Menière konnte dadurch bei 11 Patienten eine komplette Kontrolle der Schwindelsymptome nach einem follow-up von 2 bis 7 Jahren erreichen (Morris and Morrison 1989).

## **7.3. Betahistin**

Die Anwendung gefäßerweiternder Wirkstoffe basiert auf der Hypothese, dass der M. Menière durch eine Durchblutungsstörung der Stria vascularis bedingt ist. Zunächst wurde Nikotinsäure und auch intravenös verabreichtes Histamin versuchsweise eingesetzt, jedoch ohne Erfolg. Erst der orale Histamin-Abkömmling Betahistin fand seit 1970 weite Verbreitung in der Menière-Therapie, vor allem in Europa.

Betahistin (BH) ist strukturell verwandt mit Histamin und hat eine schwach agonistische Wirkung an H1- und H2-Rezeptoren (Timmerman 1991), aber eine starke antagonistische Wirkung an H3-Rezeptoren (Arrang, Devaux et al. 1988).

Drei potentielle Wirkungsmechanismen werden vermutet:

- 1) Die Reduktion des ELH durch eine verbesserte Mikrozirkulation in der Stria vascularis der Cochlea (Martinez 1972), vermittelt über H3-präsynaptischen Heterozeptor-Antagonismus. BH hat vermutlich auch einen ähnlichen Effekt auf die vestibuläre Zirkulation, da es wahrscheinlich an den präkapillären Sphinktermechanismen der Innenohrzirkulation wirkt (z.B. A. labyrinthi) (Laurikainen, Miller et al. 1998).
- 2) Inhibitorische Wirkung im vestibulären Kerngebiet (Timmerman 1994). Histamin agiert normalerweise erregend an H1- und H2-Rezeptoren im Ncl. vestibularis medialis, und die präsynaptischen H3-Rezeptoren üben eine feedback-Kontrolle aus, da ihre Aktivierung die weitere Freisetzung von Histamin blockieren. Diese feedback wird wiederum durch BH blockiert, aber der Gesamteffekt auf das vestibuläre Neuron ist dennoch inhibitorisch, weil nun Histamin nur noch an H2-Rezeptoren und nicht – wie normalerweise der Fall – synergistisch an H1- und H2-Rezeptoren wirken kann (Dutia 2000).
- 3) Reduktion der Ruheaktivität der ampullären Haarzellen, vermittelt über H3-Antagonismus und H1-Agonismus (Mira, Guidetti et al. 2003).

Die Datenlage zur klinischen Wirksamkeit von BH beim M. Menière wurde kürzlich in einer systematischen Review der Cochrane Collaboration analysiert (James and Burton 2001). Seit dem letzten update dieser Review wurde keine kontrollierte Studie zu diesem Thema publiziert (Stand 3.9.2011). Von den 22 plazebokontrollierten Studien erfüllten nur 7 Studien die Mindestanforderungen, um überhaupt in der Review analysiert zu werden (Elia 1966; Burkin 1967; Okamoto, Hazeyama et al. 1968; Salami, Dellepiane et al. 1984; Ricci, Sittoni et al. 1987; Schmidt and Huizing 1992; Mira, Guidetti et al. 2003).

Die diagnostische Genauigkeit wurde nach einer 3-Punkt-Skala beurteilt:

- 1) eindeutiger M. Menière, gemäß AAO-HNS-Kriterien
- 2) weniger rigorose, aber klare Kriterien
- 3) unklare oder keine Kriterien

Die Qualität der Endpunkt-Parameter wurde ebenfalls nach einer 3-Punkt-Skala beurteilt:

- 1) Endpunkte ähnlich den AAO-HNS-Empfehlungen
- 2) Andere, aber geeignete Endpunkte
- 3) Inadäquate Endpunkte

Dabei erkennen die Autoren allerdings an, dass plazebo-kontrollierte Studien wohl kaum über einen Zeitraum von 18 oder 24 Monaten (wie von der AAO-HNS empfohlen) durchgeführt werden können.

Die Gesamtqualität der Studien wurde mit A, B oder C bewertet, basierend auf

- 1) der diagnostischen Sicherheit
- 2) der Qualität der Endpunkte
- 3) der methodologischen Qualität bzw. dem Risiko eines Bias (hinsichtlich der Randomisierung, der Verblindung, des Attrition-Bias, der Compliance)

Die eingeschlossenen 7 Studien (im folgenden Absatz der Einfachheit halber mit dem jeweiligen Erstautor gleichgesetzt) untersuchten insgesamt 243 Patienten, von denen 22 ausschieden. Die kleinste Studie umfasste 10 Patienten (Ricci), die größte 81 (Mira). Die meisten Studien verwendeten relativ geringe Tagesdosierungen. Burkin und Elia verwendeten 16 mg, Salami 24 mg, Mira 32 mg, Okamoto 36 mg, Schmidt 72 mg. Das Studiendesign war bei allen Studien randomisiert und doppelblind. Burkin, Elia und Schmidt waren cross-over-Studien.

Die Behandlungsdauer betrug 2 Wochen bei Burkin, Elia und Okamoto; 6 Wochen bei Salami; 90 Tage bei Mira; 16 Wochen bei Schmidt. Bei Ricci war sie nicht genau definiert.

Kurioserweise betont Mira in der Publikation, dass mit 3 Monaten Länge die Empfehlung von Schmidt zur minimalen Dauer einer Therapiestudie voll erfüllt wurde. Schmidt jedoch empfiehlt nicht 3, sondern 4 Monate als Minimum für eine Therapiestudie für M. Menière! Die Methode zur Messung des Schwindels war bei jeder Studie unterschiedlich, außer bei Salami und Elia, die beide eine einfache 4-Punkt-Likert-Skala verwendeten (kein, leicht, mäßig, schwer). Burkin fragte die Patienten schlicht, ob sie sich schwindelig fühlten („dizzy“).

Das Hörvermögen wurde nur bei Salami, Schmidt, Ricci und Okamoto audiometrisch gemessen. Mira führte zwar auch Audiometrien durch, die Ergebnisse wurden allerdings nur teilweise ausgewertet und gar nicht in der Publikation erwähnt (persönliche Mitteilung), ein deutlicher Schwachpunkt der Studie von Mira et al.

Die übrigen 15 plazebokontrollierten Studien wurden von der Review aus folgenden Gründen ausgeschlossen:

- Patienten mit alternativen Diagnosen wurden eingeschlossen und konnten nicht separat analysiert werden (6 Studien)
- Z.n. vestibulärer Neurektomie (2 Studien)
- Fehlende Randomisierung (2 Studien)
- Cross-over-Design, wobei die Daten vor dem Cross-over nicht verfügbar waren (5 Studien)

Die diagnostische Genauigkeit der eingeschlossenen Studien war bei keiner Studie vom Grad 1, d.h. keine Studie bezog sich auf Patienten mit eindeutigem M. Menière! Bei Schmidt gestehen die Cochrane-Autoren den Grad 2 zu. In dieser Studie aus der Universität Utrecht wurde der M. Menière allerdings definiert als „Hörverlust plus Tinnitus plus Schwindelattacken“, ohne weitere Angaben. Die Cochrane-Autoren rechnen es der Studie an, dass das diagnostische Routine-Protokoll der Universität Utrecht zeige, dass „umfassende Maßnahmen ergriffen“ würden, „um Nicht-Menière-Patienten auszuschließen“. Allerdings ist keine Referenz zu diesen diagnostischen Maßnahmen vorhanden, auch werden sie nicht näher angegeben. Alle anderen Studien waren vom Grad 3, also noch deutlich minderwertiger in ihrer diagnostischen Genauigkeit. Bei Mira wurden Patienten mit einem wahrscheinlichen und sogar mit einem möglichen M. Menière eingeschlossen, was die Definition der Studienpopulation sehr ungenau macht (s. Kap. 6.1.).

Das Risiko eines Bias war bei Elia und Okamoto gering, bei allen anderen mittelgradig hoch. Erwähnenswert erscheint hierbei, dass bei Mira die Randomisierungslisten von der pharmazeutischen Firma (Grünenthal) stammten, welche auch die Studienmedikation lieferte und überhaupt die gesamte Studie finanzierte. Außerdem analysierte Mira von den 81 randomisierten Patienten nur 72, obwohl in der Publikation angeblich eine Intention-to-treat-Analyse gezeigt wird (persönliche Mitteilung; die Anzahl 72 erscheint nicht in der Publikation!). Die Compliance wurde in keiner einzigen Studie überprüft.

Bei der Analyse der Qualität der Endpunkt-Parameter zeigte sich, dass keine Studie die AAO-HNS-Kriterien angewandt hat. Ähnliche Kriterien beim Symptom Schwindel wurden jedoch von Ricci und Salami verwendet. Grad 3 lag bei Schmidt – hier wurden die Patienten nach „Ungleichgewicht“ (imbalance) gefragt – und bei Burkin – hier wurde nur „dizziness“ dokumentiert - vor.

Die Datenanalyse hinsichtlich der Schwindelsymptome ergab:

Salami und Mira stellten eine signifikante Reduktion der Frequenz und der Intensität der Schwindelattacken fest.

Bei Elia fand sich eine Besserung in 7 von 7 Patienten in der BH-Gruppe, aber in keinem der Patienten der Plazebo-Gruppe.

Bei Burkin gaben nach 2 Wochen 5 der 11 Patienten in der BH-Gruppe keinen Schwindel an, während alle 11 Patienten in der Plazebo-Gruppe immer noch Schwindel empfanden.



Bei Okamoto wurde kein positiver Effekt von BH in den 16 Patienten in der BH-Gruppe festgestellt.

Bei Schmidt besserte sich der Schwindel-Score gleichermaßen in beiden Gruppen.

Bei Ricci gaben 3 von 5 Patienten in der BH-Gruppe Schwindelfreiheit an, während alle 5 Patienten in der Placebo-Gruppe keine Änderung angaben; dabei wurde kein signifikanter Effekt durch BH festgestellt.

Zusammenfassend liegt keine hochqualitative Evidenz zur Beantwortung der Frage, ob Betahistin einen Effekt bei Menière-Patienten hat, vor. Bemerkenswert hierbei sind vor allem 3 Befunde:

- 1) Die Studie mit der mit großem Abstand höchsten Dosierung fand keinerlei positiven Therapieeffekt.
- 2) Keine einzige der Studien bezog sich auf Patienten mit eindeutigem M. Menière.
- 3) Es besteht teilweise eine auffallende Diskrepanz zwischen publizierten Daten und persönlich mitgeteilten Daten zu einzelnen Studien (z.B. Mira).

In jüngerer Zeit durchgeführte retrospektive Studien (Strupp, Hupert et al. 2008; Lezius, Adrion et al. 2011) liefern Hinweise auf eine höhere Effektivität wesentlich höherer Dosierungen, was auch in Einklang zu tierexperimentellen Daten zum dosisabhängigen Effekt von BH auf die kochleäre Mikrozirkulation (Laurikainen, Miller et al. 1998) steht.

Der in nächster Zeit wichtigste Beitrag zur Klärung der Effektivität von BH beim M. Menière ist von einer aktuell laufenden randomisierten Multicenter-Studie (EudraCT-Nr.: 2005-000752-32), an der der Autor der vorliegenden Arbeit aktiv beteiligt ist, zu erwarten.

## 7.4. Drucktherapie

Das einzige fundamental neue Therapiekonzept in der Behandlung des M. Menière stellt die Applikation von Druckimpulsen dar. Tjernstrom et al. (Tjernstrom 1977) führte das Konzept der Drucktherapie beim M. Menière, er benutzte Überdruckanwendungen in einer Druckkammer. Elektrophysiologische Tierexperimente (Densert, Densert et al. 1986) fanden, dass über ein Paukenröhrchen applizierte komplexe Druckimpulse (bestehend aus Sinus-Wellen und überlagerten Rechteck-Impulsen) effektiver als reine Rechteck-Impulse bei der Druckübertragung auf die Perilymphe waren. Basierend auf dieser Art der Druckübertragung, entwickelten Densert et al. einen Generator zur lokalen Niederdruckapplikation, das Meniett®-Gerät (Medtronic Xomed Inc., Minneapolis, USA). Eine Erhöhung des perilymphatischen Drucks soll zu einer Reduktion des ELH führen (Densert and Densert 1982). Allerdings ist immer noch unklar, ob und wie dieser Mechanismus im Menschen tatsächlich funktioniert. Bei Menière-Patienten konnte eine Verbesserung des SP/AP-Quotienten in der Elektrokochleographie nach Anwendung der Druckimpulse gezeigt werden (Densert, Sass et al. 1995)(Densert 1995, Acta otolaryngol). In Europa ist Meniett® zur Therapie des M. Menière seit 1997 zugelassen, in den USA folgte die Genehmigung der FDA im Jahr 2000.

Bisher liegen 3 randomisierte klinische Studien zur Meniett®-Therapie vor.

Ödkvist (Ödkvist, Arlinger et al. 2000) untersuchte in einer randomisierten plazebokontrollierten Multi-Centre-Studie den Effekt einer zweiwöchigen Therapie in 56 Patienten (31 in der Verumgruppe, 25 in der Placebogruppe) mittels einer visuellen Analogskala. Die Autoren fanden eine signifikante Verbesserung von Schwindel, Tinnitus und Ohrdruck. Allerdings ist unklar, ob die Studie verblindet durchgeführt wurde, und die kurze Therapiedauer von nur 2 Wochen ist nicht dafür geeignet, der zyklischen bzw.

fluktuierenden Natur der Erkrankung Rechnung zu tragen. Außerdem gaben die Autoren an, dass das Plazebo-Gerät „keinen Stimulus an das Ohr übertrug“, was bei einer effektiven Verblindung hinderlich sein könnte.

Thomsen et al. (Thomsen, Sass et al. 2005) führten eine randomisierte plazebokontrollierte Multi-centre-Doppelblindstudie an 40 Patienten durch. Die Therapiedauer betrug 2 Monate. Primäre Endpunkte waren die Häufigkeit der Schwindelattacken, die Behinderung gemessen an der functional level scale (AAO-HNS) und die Schwere der Schwindelsymptomatik gemessen an einer visuellen Analogskala. Sekundäre Endpunkte waren Tinnitus, Ohrdruck, audiometrisch gemessene Hörminderung. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verbesserung der Schwere der Behinderung und der Schwere der Schwindelsymptomatik. Die Anzahl der Schwindelattacken sowie alle sekundären Endpunkte waren nicht signifikant unterschiedlich. Trotz der relativ kurzen Therapiephase von 2 Monaten wurden von den ursprünglich 63 eingeschlossenen Patienten immerhin 23 Patienten wegen Non-Compliance wieder ausgeschlossen. Die Publikation gibt auch leider keine Informationen über den Patienten-Flow.

Eine methodisch wesentlich höherwertige Studie publizierten Gates et al (Gates, Green et al. 2004). In einer randomisierten plazebokontrollierten Multi-Centre-Doppelblindstudie untersuchten sie den Effekt einer viermonatigen Niedrigdrucktherapie an 67 Patienten, welche zuvor erfolglos mit einer Natriumrestriktion bzw. Diuretika behandelt worden waren. Die Symptomschwere wurde mit einem Schwindelkalender auf einer 5-Punkt-Likert-Skala täglich durch die Patienten dokumentiert. Analog dazu wurde die Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens dokumentiert. Aus diesen Daten wurden die Häufigkeit und Schwere der Schwindelsymptome sowie die Anzahl der Tage mit Arbeitsunfähigkeit abgeleitet. Außerdem wurden Audiometrien vor und nach der Therapie durchgeführt.

62 der 67 randomisierten Patienten durchliefen die Studie vollständig. Sowohl bei den Schwindelsymptomen als auch bei der Aktivitätseinschränkung fanden sich signifikante positive Therapieeffekte. Allerdings zeigte auch die Plazebogruppe einen starken Trend zur Verbesserung (Abb. 23). Das Hörvermögen veränderte sich nicht signifikant innerhalb oder zwischen den Gruppen.

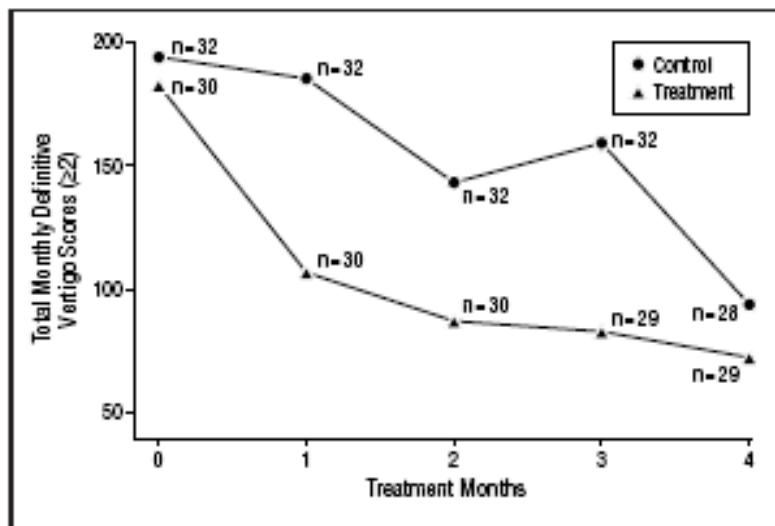


Abb. 23 (Gates, Green et al. 2004): Verlauf des kumulierten monatlichen Schwindel-Scores über die viermonatige Therapiephase. Dreiecke: Therapiegruppe. Punkte: Plazebogruppe.

Kritisch anzumerken ist hier, dass die gesamte Studie vom Hersteller des Meniett®-Gerätes uneingeschränkt finanziert wurde.

Wir führten daraufhin eine monozentrische randomisierte plazebokontrollierte Doppelblindstudie an Menière-Patienten durch, welche nicht auf eine medikamentöse Therapie mit Betahistin (der hiesigen Therapie der ersten Wahl) angesprochen hatten (Gürkov, Filipe Mingas et al. 2011).

#### Methoden:

Zwischen November 2004 und November 2008 wurden konsekutive Patienten an zwei Standorten einer HNO-Universitätsklinik neurologisch evaluiert, einschließlich Audiometrie, Videookulographie, Hirnstammaudiometrie und kranielem MRT. Das Studienprotokoll wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt. Einschlusskriterien waren: Eindeutiger unilateraler M. Menière, gemäß den Kriterien der AAO-HNS ("Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc" 1995); mindestens zwei monatliche Schwindelattacken von mindestens 20 Minuten Dauer in den letzten beiden Monaten; Behandlung mit Betahistin 3x16-24 mg über mindestens 3 Monate, ohne subjektiv empfundene Kontrolle der Schwindelsymptome. Ausschlusskriterien waren: Bilateraler M. Menière, vorangehende destruktive oder chirurgische Therapie (z.B. Gentamicinapplikation oder Sakkotomie), Alter unter 18 Jahren. 154 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, 74 Patienten wurden nach schriftlicher Einverständniserklärung randomisiert. Die Studienpatienten wurden 4 Wochen lang beobachtet, um die Symptomstärke zu dokumentieren. Dann wurde das Paukenröhrchen eingesetzt. Nach einem 4-wöchigen Intervall begann die 16-wöchige Therapiephase, während der Visiten im 4-Wochen-Abstand stattfanden. Die Compliance wurde bei jeder Visite abgefragt und dokumentiert. Die Randomisierung teilte die Patienten zu Beginn der Therapiephase entweder der Verum- oder der Plazebogruppe zu. Bis zum Ende der Therapiephase blieben Patienten und Untersucher verblindet.

**Subjektive Symptombdokumentation:** Auf einem Symptomkalender notierten die Patienten täglich die Schwere der Schwindelsymptomatik und den Einfluß auf ihre Aktivitäten des täglichen Lebens anhand einer 5-Punkt-Likert-Skala: 0) Schwindelfreier Tag; 1) Leichte Schwindelattacke; 2) Mittelschwere Schwindelattacke von mindestens 20 Minuten Dauer; 3) Schwere Attacke von mindestens 1 Stunde Dauer oder begleitet von Übelkeit oder Erbrechen; 4) Schwerste je erlebte Schwindelattacke. Ein definitiver Schwindel-Tag war jeder Tag mit einem Score von 2 oder mehr. Der Aktivitätsgrad wurde ähnlich dokumentiert: 0) Keine Einschränkung der Aktivität; 1) geringe Einschränkung der Aktivität; 2) mittelschwere Einschränkung der Aktivität, ohne Notwendigkeit, einen geplanten Termin abzusagen; 3) Notwendigkeit, zuhause bleiben zu müssen, den Arbeitsplatz verlassen zu müssen oder einen geplanten Termin absagen zu müssen; 4) Bettlägerigkeit oder weitgehend außer Gefecht gesetzt sein. Ein Tag mit Arbeitsunfähigkeit (AU-Tag) war jeder Tag mit einem Wert von 3 oder mehr.

**Audiovestibuläre Funktionstests:** Reintonaudiometrie und luftkalorische Testung wurden bei jeder Visite mit Routine-Ausrüstung durchgeführt. Aufgrund des Vorhandenseins eines Paukenröhrchens ist eine kalorische Spülung mit Wasser kontraindiziert, daher wurde eine kalorische Spülung mit Luft durchgeführt, anhand eines bereits publizierten Protokolls (Zapala 2008).

**Niedrigdrucktherapie:** Der Meniett®-Niedrigdruckgenerator (Abb. 24) liefert 0,6-Sekunden-Impulse mit einer Wiederholungsrate von 6 Hz innerhalb eines Bereichs von 0-20 cm Wassersäule (Abb. 25) an den Gehörgang durch einen Polyethylen-Schlauch mit einem dicht abschließenden Ohrstöpsel (Abb. 26). Die 5-minütige Behandlungssequenz hat 3 Zyklen, jeder mit 1 Minute Druckimpulsen und 40 Sekunden Pause (Densert, Densert et al. 1997). Die

Anwendung erfolgte dreimal täglich. Das Plazebogerät hatte identische akustische Eigenschaften und generierte nur einen leichten Druck von bis zu 2 cm Wassersäule. Die Geräte wurden für die Studiendauer kostenlos vom Hersteller zur Verfügung gestellt. Der Benutzer kann nicht zwischen beiden Gerätetypen unterscheiden. Die Patienten wurden angewiesen, ihre tägliche Betahistintherapie (48-72 mg) fortzusetzen.

**Datenanalyse:** Primäre Endpunkte waren Schwindel-Score, Anzahl der definitiven Schwindel-Tage und Anzahl der AU-Tage. Sekundäre Endpunkte waren Aktivitäts-Score, Anzahl der schwindelfreien Tage, Hörverlust (0,25-1 kHz) und die Geschwindigkeit der langsamen Phase des kalorisch induzierten Nystagmus. Da die lokale Überdrucktherapie eine prophylaktische Therapieform darstellt, wurde ein verzögerter Wirkungseintritt erwartet. Daher verglich die statistische Analyse das 4-Wochen-Intervall vor der Therapie mit dem 4-Wochen-Intervall am Ende der Therapiephase. Der Mann-Whitney-U-Test und der t-Test wurden verwendet. Als Grenzwert für signifikante Unterschiede wurde ein p-Wert von 0,05 definiert. Die statistische Stärke, einen Unterschied durch die Behandlung festzustellen, wurde mit 80% berechnet (definitive Schwindel-Tage, Standardabweichung = 5, Unterschied der Mittel = 3, n=70).



Abb. 24: Der Meniett®-Niedrigdruckgenerator (Mit freundlicher Genehmigung von Xomed-Medtronic, Jacksonville, Florida, USA)

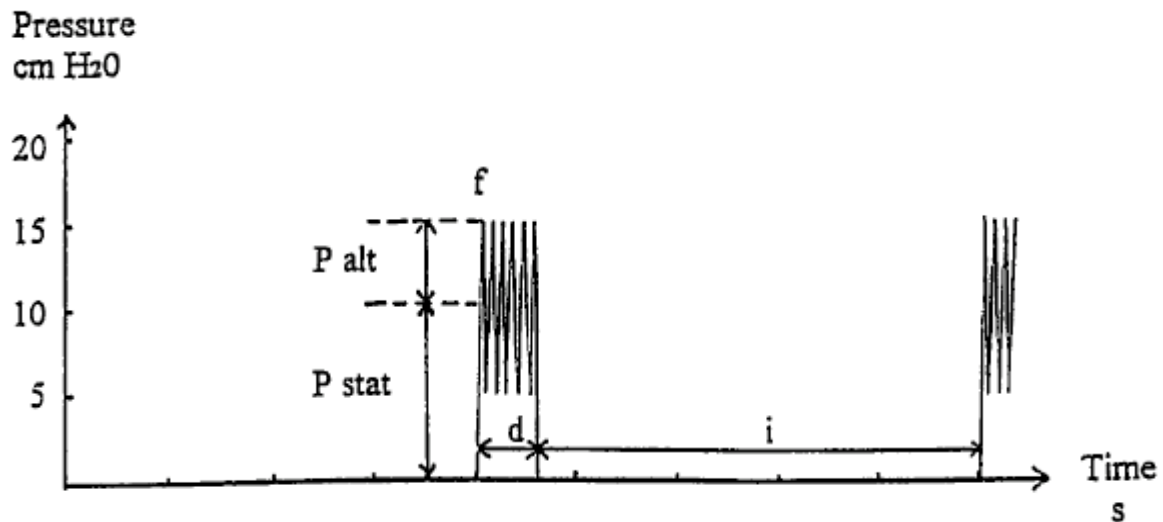


Abb. 25 (Densert, Densert et al. 1997): Schema des im Mittelohr applizierten Druckes, bestehend aus einer statischen und einer oszillierenden Komponente.

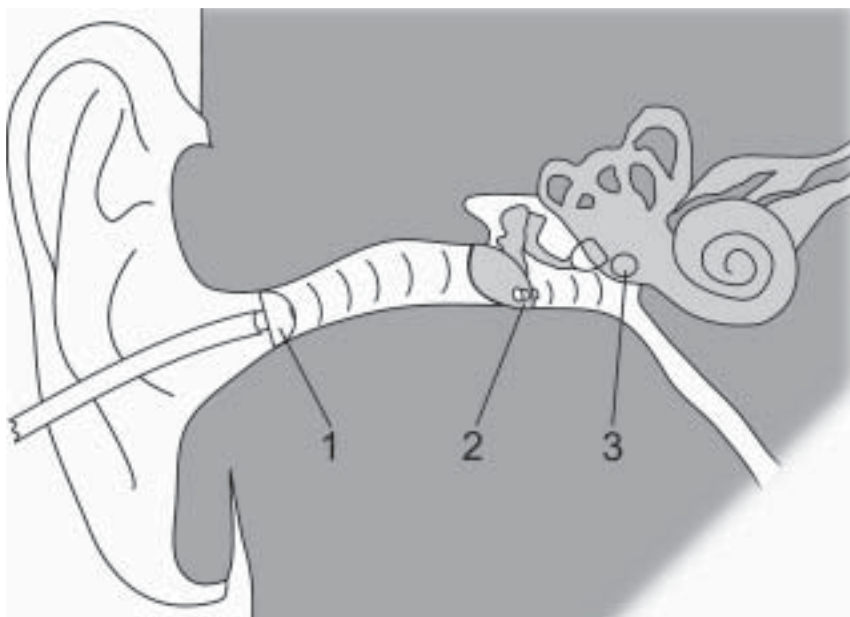


Abb. 26: Schematische Zeichnung der Funktionsweise der lokalen Mittelohrüberdrucktherapie (1: Druckapplikator; 2: Paukenröhrchen; 3: rundes Fenster).

#### Ergebnisse:

Von den 74 randomisierten Patienten wurden 6 während der Studienphase ausgeschlossen: Drei Patienten (alle 3 in der Plazebogruppe) schieden während der Therapiephase wegen einer fehlenden Besserung aus, zwei Patienten (1 in der Verumgruppe, 1 in der Plazebogruppe) wurden ausgeschlossen wegen eines Mangels an Compliance, ein Patient schied ohne Angabe eines Grundes aus. Es wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen der Meniett®-Therapie berichtet oder beobachtet. Ein Patient hatte eine selbstlimitierende Otitis media im Zusammenhang mit dem Paukenröhrchen. 68 Patienten durchliefen die Studienphase vollständig und wurden in die Datenanalyse eingeschlossen. Der Patienten-Flow ist in Abb. 27 zusammengefasst. Die klinischen Charakteristika der Studienpopulation vor der

Randomisierung zeigen, dass die unterschiedlichen Krankheitsstadien ähnlich in beiden Gruppen repräsentiert waren (Tab. 7). Im Folgenden werden die einzelnen Ergebnisse vorgestellt, wobei die Abbildungen 28-34 die Daten graphisch wiedergeben, während Tabelle 8 die statistische Evaluation des Unterschieds zwischen den beiden Gruppen zeigt.

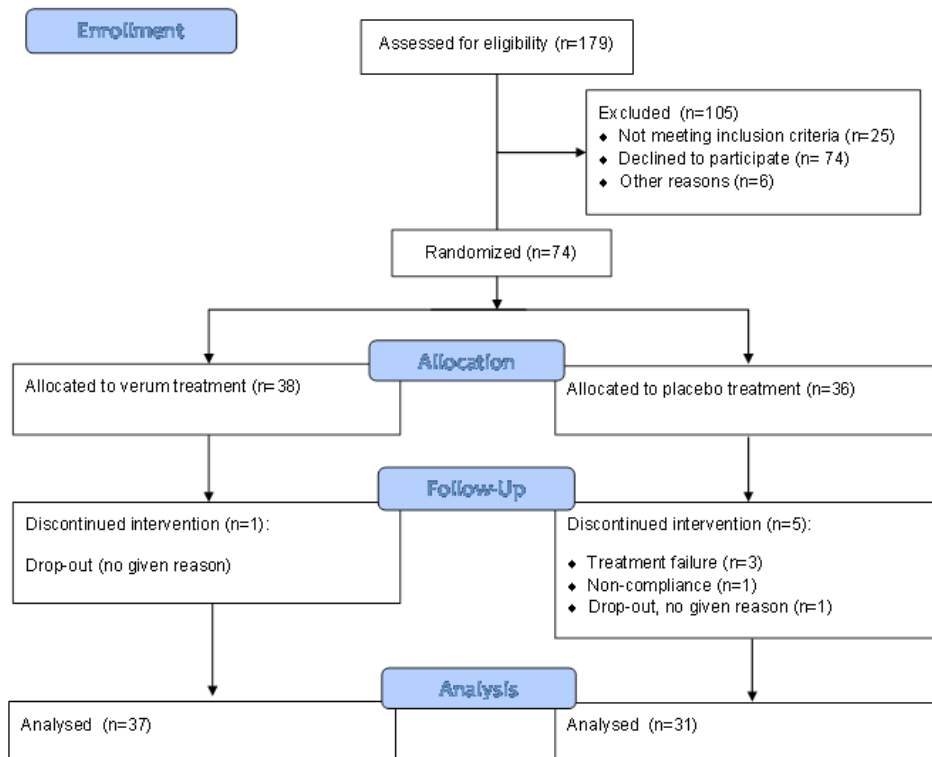


Abb. 27: Flussdiagramm der Studienpatienten.

Behandlungsgruppe		Verum	Plazebo
n		38	36
Männlich		19	19
Weiblich		19	17
Alter (Jahre)	Mittelwert	57	52
	Median	58	52
	Spannbreite	24 - 85	19 - 74
Krankheitsdauer (Monate)	Mittelwert	43	57
	Median	25	34
	Spannbreite	5-186	4-276
Stadium (AAO-HNS)	1	7	9
	2	7	5
	3	19	17
	4	5	5
Kanalparese (%)	Mittelwert	27,3	29,1
	Median	24	25
	Spannbreite	0 - 75	0 - 84

Tab. 7: Klinische Charakteristika der Studienpopulation.

	Active group (n=37)				Placebo group (n= 31)				p
	mean	median	stdev	25-75 percentile	mean	median	stdev	25-75 percentile	
Vertigo score	6.5	7	16.55	-0.75 - 15	1.19	1	9.84	-5.00 - 8.00	0.048 * (M)
Activity score	10.19	8	17.73	0 - 19.5	4.45	0	15.8	-4.00 - 11.00	0.078 (M)
Vertigo-free days	-3.14	-1	9.38	-6 - 0.0	-2.1	0	5.48	-6.00 - 2.00	0.362 (M)
Definite vertigo days	2.42	2	5.95	0.00 - 5.00	0.42	0	3.87	-2.00 - 3.00	0.102 (M)
Sick days	2.32	1.5	4.93	0.00 - 3.00	-0.58	0	5.73	-1.00 - 2.00	0.041 * (M)
Hearing level 0.25-1 kHz	-4.03	-3	13.0	-14.5 - 4.25	-4.45	-3	9.01	-10.0 - 3.5	0.881 (t)
Slow phase velocity	0.139	-1.22	9.57	-6.12 - 5.26	-0.98	-1.83	7.17	-5.45 - 3.19	0.833 (M)

Post-treatment vs. pre-treatment differences

M= Mann-Whitney-U-test, t = t-test

\*) statistically significant difference between active and placebo group

Tab. 8: Statistische Evaluation des Gruppenunterschiedes.



**Schwindel-Score:** Der mittlere 4-Wochen-Schwindel-Score sank von 22,47 auf 15,97 in der Verumgruppe, während er von 20,42 auf 19,23 in der Plazebogruppe sank (Abb. 28). Der Therapieeffekt, d.h. der Unterschied zwischen prätherapeutischem und posttherapeutischem Schwindel-Score war 6,5 in der Verumgruppe und 1,19 in der Plazebogruppe. Der Therapieeffekt war signifikant stärker in der Verumgruppe ( $p=0,048$ ).

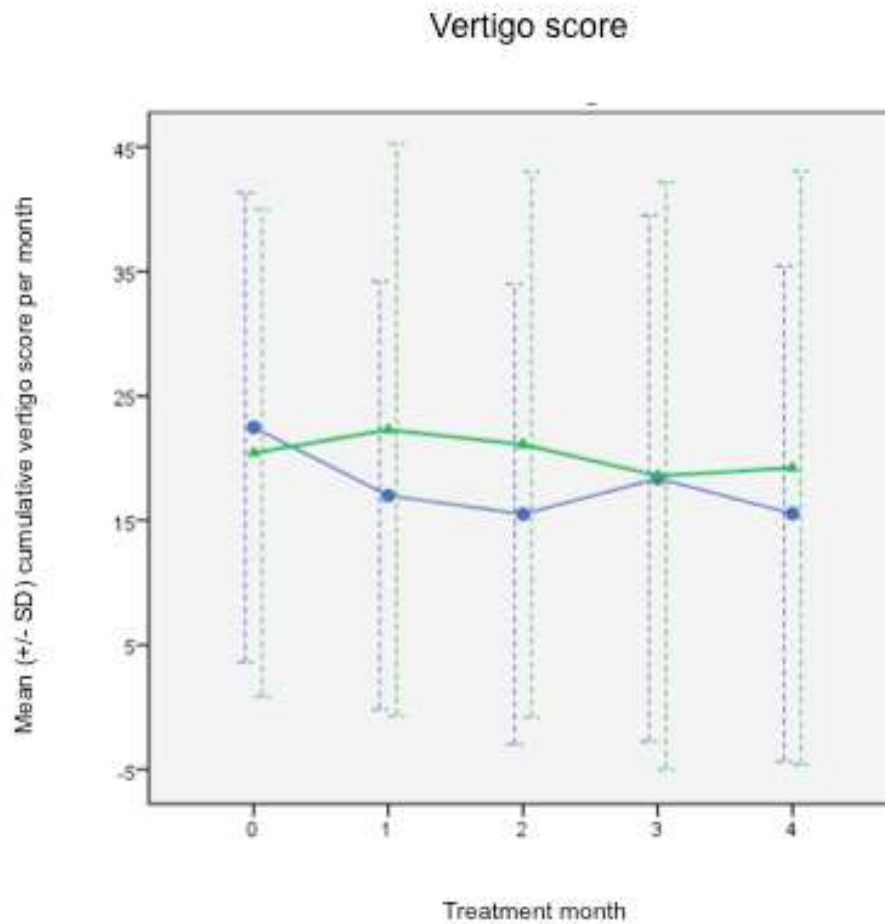


Abb. 28: Schwindel-Score. Verumgruppe = blaue Kreise. Plazebogruppe = grüne Dreiecke.

**Definitive Schwindel-Tage:** Die mittlere Anzahl der definitiven Schwindel-Tage sank von 6,5 auf 4,08 in der Verumgruppe, während sie von 5,94 auf 5,52 in der Plazebogruppe sank (Abb. 29). Der Therapieeffekt, d.h. der Unterschied zwischen der prätherapeutischen und der posttherapeutischen Anzahl der definitiven Schwindel-Tage war 2,42 in der Verumgruppe und 0,42 in der Plazebogruppe. Der Therapieeffekt war nicht signifikant stärker in der Verumgruppe ( $p=0,102$ ).

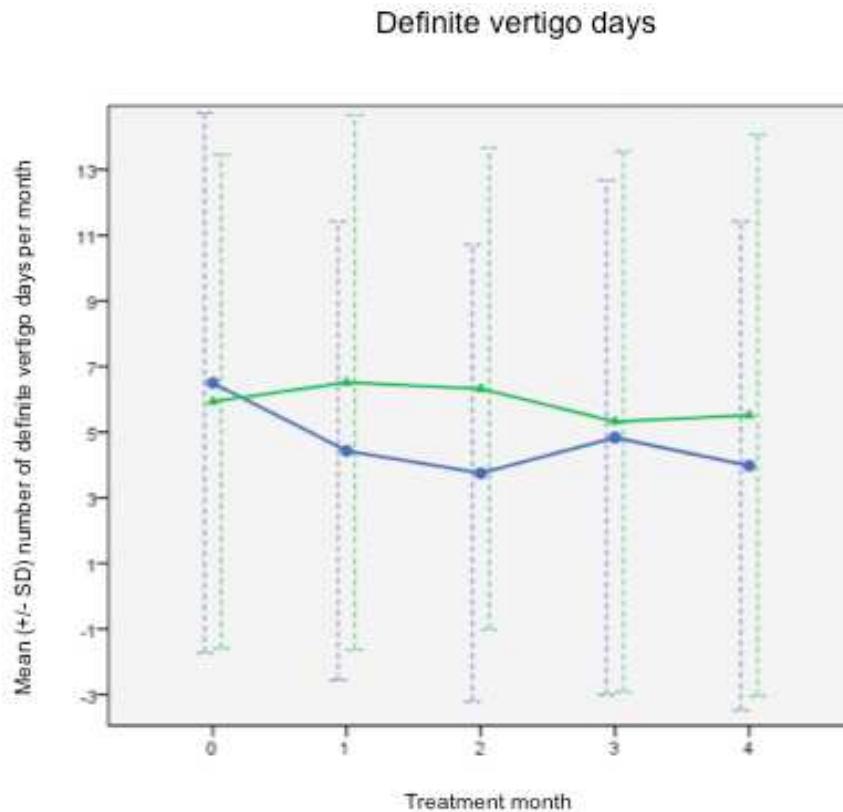


Abb. 29: Definitive Schwindel-Tage. Verumgruppe = blaue Kreise. Plazebogruppe = grüne Dreiecke.

**AU-Tage:** Die mittlere Anzahl der AU-Tage sank von 3,08 auf 0,78 in der Verumgruppe, während er von 2,87 auf 3,45 in der Plazebogruppe anstieg (Abb. 30). Der Therapieeffekt, d.h. der Unterschied zwischen der prätherapeutischen und der posttherapeutischen Anzahl der AU-Tage war 2,32 in der Verumgruppe und -0,58 in der Plazebogruppe. Der Therapieeffekt war signifikant stärker in der Verumgruppe ( $p = 0,041$ ).

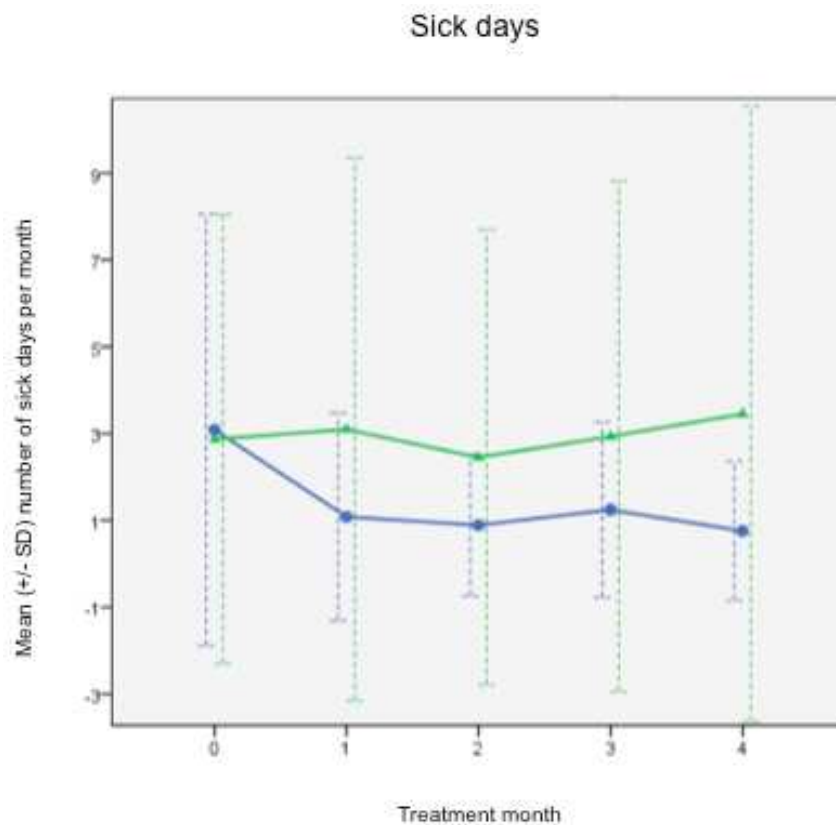


Abb. 30: AU-Tage. Verumgruppe = blaue Kreise. Plazebogruppe = grüne Dreiecke.

**Schwindelfreie Tage:** Die mittlere Anzahl der schwindelfreien Tage stieg von 14,47 auf 17,61 in der Verumgruppe, während sie von 15,48 auf 17,58 in der Plazebogruppe stieg (Abb. 31). Der Therapieeffekt, d.h. der Unterschied zwischen der prätherapeutischen und der posttherapeutischen Anzahl der schwindelfreien Tage war -3,14 in der Verumgruppe und -2,1 in der Plazebogruppe. Der Therapieeffekt war nicht signifikant stärker in der Verumgruppe ( $p=0,362$ ).

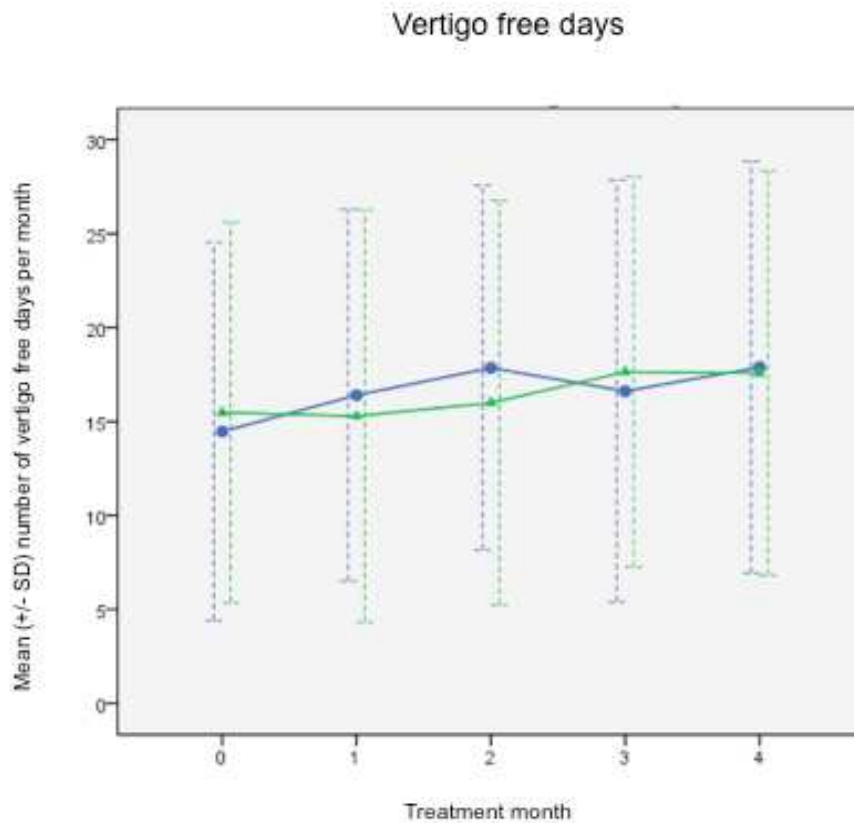


Abb. 31: Schwindelfreie Tage. Verumgruppe = blaue Kreise. Plazebogruppe = grüne Dreiecke.

**Aktivitäts-Score:** Der mittlere 4-Wochen-Aktivitäts-Score sank von 23,61 auf 13,42 in der Verumgruppe, während er von 24,68 auf 20,23 in der Plazebogruppe sank (Abb. 32). Der Therapieeffekt, d.h. der Unterschied zwischen prätherapeutischem und posttherapeutischem Aktivitäts-Score war 10,19 in der Verumgruppe und 4,45 in der Plazebogruppe. Der Therapieeffekt war nicht signifikant stärker in der Verumgruppe ( $p=0,078$ ).

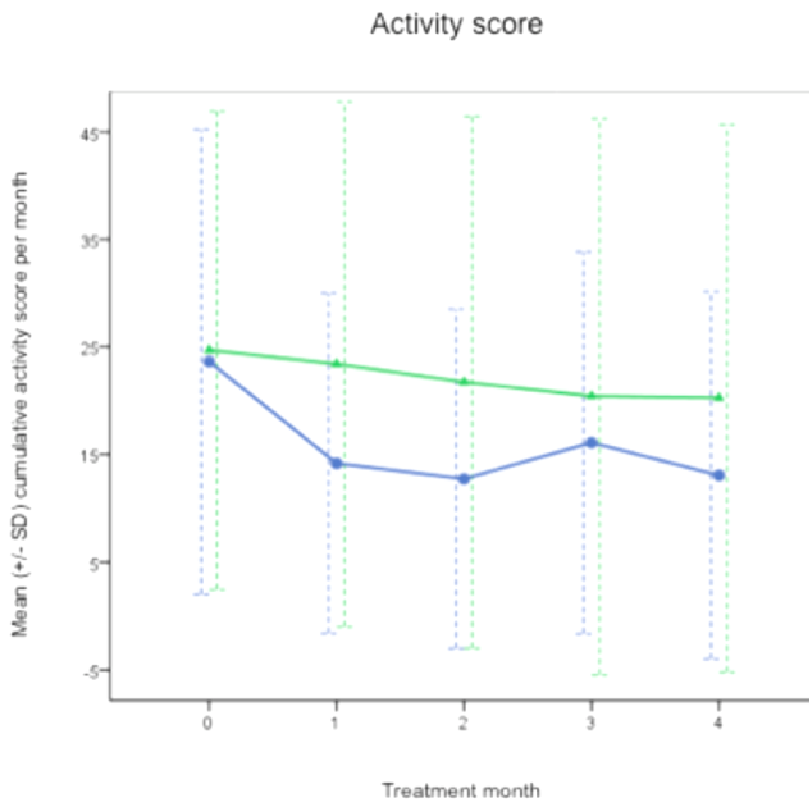


Abb. 32: Aktivitäts-Score. Verumgruppe = blaue Kreise. Plazebogruppe = grüne Dreiecke.

**Reintonaudiometrie:** Die mittleren Hörschwellen (0,25-1 kHz) stiegen von 49,15 dB nHL auf 53,18 dB nHL in der Verumgruppe an, während sie von 41,66 dB nHL auf 46,10 dB nHL in der Placebogruppe anstiegen (Abb. 33). Der Therapieeffekt, d.h. der Unterschied zwischen den prätherapeutischen und den posttherapeutischen Hörschwellen war -4,03 in der Verumgruppe und -4,45 in der Placebogruppe. Diese leichte Verschlechterung der Hörschwellen über den Studienzeitraum war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen ( $p=0,881$ ).

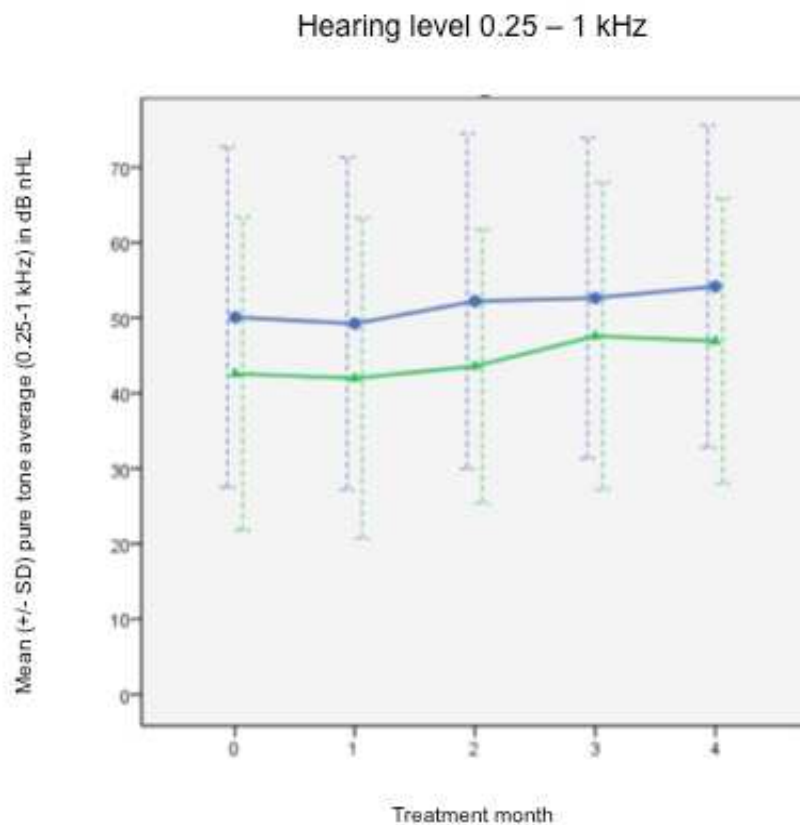


Abb. 33: Hörschwellen. Verumgruppe = blaue Kreise. Placebogruppe = grüne Dreiecke.

**Funktion des lateralen Bogenganges:** Die mittlere Geschwindigkeit der langsamen Phase des kalorisch im betroffenen Ohr induzierten Nystagmus sank von 18,86 Grad/s auf 18,72 Grad/s in der Verumgruppe, während sie von 14,97 auf 15,95 in der Placebogruppe anstieg (Abb. 34). Der Therapieeffekt, d.h. der Unterschied zwischen der prätherapeutischen und der posttherapeutischen Geschwindigkeit der langsamen Phase war 0,14 Grad/s in der Verumgruppe und -0,98 Grad/s in der Placebogruppe. Der Therapieeffekt war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen ( $p=0,833$ ).

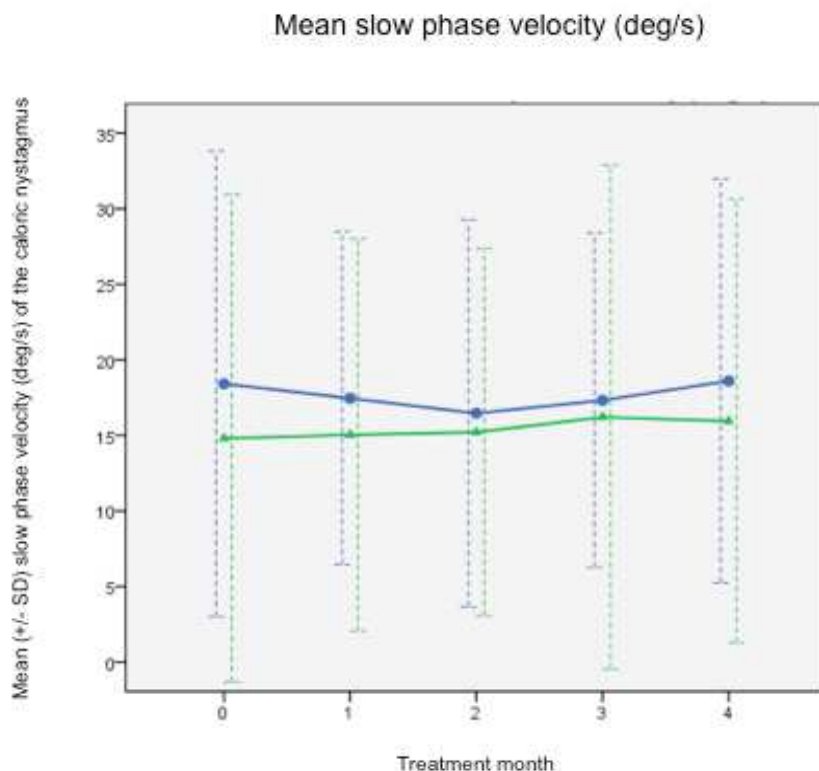


Abb. 34: Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase nach kalorischer Stimulation des lateralen Bogenganges (Grad / Sekunde). Verumgruppe = blaue Kreise. Placebogruppe = grüne Dreiecke.

#### Diskussion:

Von den drei bereits erwähnten kontrollierten klinischen Studien hat nur die Gates-Studie ein zufriedenstellendes Studiendesign. Wir benutzten als subjektive Rohdatenquelle einen identischen Symptomkalender wie Gates et al., dies sollte es der aktuell in Vorbereitung befindlichen systematischen Review der Cochrane Collaboration ermöglichen, die Daten aus beiden Studien für eine Metaanalyse zu summieren. Ähnlich wie in der Gates-Studie zeigte sich hier eine signifikante Verbesserung durch die Niedrigdrucktherapie bei 2 von 3 primären Endpunkten, nämlich beim monatlichen Schwindel-Score und bei der Anzahl der AU-Tage. Jedoch war – im Gegensatz zur Gates-Studie der Effekt bei der Reduktion der Anzahl der definitiven Schwindel-Tage nicht signifikant. Weiterhin sind die Therapieeffekte in unserer Studie insgesamt schwächer ausgeprägt als in der Gates-Studie. Dies liegt möglicherweise am Effekt der begleitenden Betahistin-Therapie. Eine Stärke unserer Studie liegt in der Inkorporation serieller audiovestibulärer Funktionstestungen. Damit versuchten wir, einen potentiellen kausalen Effekt der Therapie nachzuweisen. Denn falls die Niedrigdrucktherapie

tatsächlich den zugrundeliegenden Krankheitsprozess (evtl. den ELH) beim M. Menière positiv beeinflussen sollte, dann müßte dies früher oder später auch einen Effekt auf die audiovestibulären Funktionen haben. Die leichte gemessene Hörverschlechterung in beiden Gruppen liegt allerdings im Rahmen der gemäß des natürlichen Verlaufs zu erwartenden Entwicklung und ist nicht unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Dies stellt einen völlig neuen Befund dar und spricht gegen einen kausalen Therapieeffekt – zumindest im Verlauf einer 4-monatigen Therapiedauer. Weiterhin hat zwar der Hersteller die Geräte für die Studiendauer zur Verfügung gestellt, ansonsten ist diese Studie jedoch – im Gegensatz zur Gates-Studie – völlig unabhängig von kommerziellen Interessen.

Zusammenfassend hat sich in mehreren kontrollierten klinischen Studien ein schwacher, aber signifikanter positiver Therapieeffekt der lokalen Überdrucktherapie auf die Schwindelsymptomatik beim M. Menière nachweisen lassen. Jedoch liegen derzeit keine klinischen Belege für eine kausaltherapeutische Wirkung vor.

## **7.5. Vestibuläre Ablation mittels Gentamicin**

Das therapeutische Prinzip der medikamentösen vestibulären Ablation mittels Aminoglykosiden beim M. Menière wurde erstmals in den 50-er Jahren, anhand von Streptomycin, publiziert (Schuknecht 1957). In der Folgezeit verwendete man Gentamicin statt Streptomycin, weil ersteres einen stärkeren vestibulotoxischen als ototoxischen Effekt hat. Das Ziel der Therapie ist die Ausschaltung der vestibulären Haarzellen des Innenohres, um der fluktuierenden vestibulären Dysfunktion entgegenzuwirken, welche ursächlich für die Schwindelattacken ist. Es wird eine dauerhafte vestibuläre Unterfunktion als das kleinere Übel angestrebt, da sich durch zentrale Kompensationsmechanismen ein zufriedenstellender Zustand – für alltägliche Situationen – des Gleichgewichtssystems erreichen läßt.

Bezüglich der Dosierung existiert eine große Vielfalt an Therapieschemata, die auf den Konflikt zwischen erwünschter Wirkung (vestibuläre Ausschaltung) und unerwünschter Wirkung (Ototoxizität) sowie auf der schlechten Vorhersehbarkeit der Dosis-Wirkungs-Beziehung im individuellen Patienten beruht. Mehrfach tägliche Applikationen, wöchentlich wiederholte Applikationen sowie kontinuierliche Mikrokatheter-Applikationen sind angewandt worden. Die meisten Autoren stimmen darin überein, dass eine Intervall-Dosierung mit ausreichend langen Pausen zwischen den einzelnen Injektionen dazu geeignet ist, das Hörvermögen zu erhalten.

Die klinische Datenlage zur Gentamicintherapie wurde aktuell in einer systematischen Review der Cochrane Collaboration (Pullens and van Benthem 2011) untersucht, das letzte Update erfolgte am 30.6.2010. Seither sind keine weiteren randomisierten kontrollierten Studien publiziert worden (Stand 5.9.2011).

Einschlusskriterium für die Cochrane-Review war: Randomisierte kontrollierte Studie mit Gentamicin (GM) vs. Kontrollgruppe. Nur 2 Studien (Stokroos and Kingma 2004; Postema, Kingma et al. 2008) erfüllten die Einschlusskriterien, sie werden im Folgenden der Einfachheit halber mit dem jeweiligen Erstautor gleichgesetzt.

### Methoden:

Beide Studien waren doppelblind, randomisiert und plazebokontrolliert. Die Follow-up-Periode betrug 12 Monate bei Postema und 6-28 Monate bei Stokroos. Beide Studien schlossen Patienten mit eindeutigem M. Menière gemäß den AAO-HNS-Kriterien ("Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck



Foundation, Inc" 1995) ein, und zwar 22 Patienten bei Stokroos und 28 Patienten bei Postema. Bei Stokroos hatte die Studienpopulation mindestens 6 Monate lang erfolglos eine konservative Therapie gehabt, bei Postema hatten die Patienten eine erfolglose Betahistin-Therapie hinter sich und eine erhaltene kalorische Antwort des lateralen Bogenganges. Beide Autoren benutzten eine Injektionslösung mit 30 mg/ml Gentamicin als Verum. Stokroos injizierte alle 6 Wochen, bis entweder die Symptome (nicht näher bezeichnet) sistierten oder eines der Stop-Kriterien erfüllt wurde: Kumulative Dosis > 360 mg, > 6 Monate seit letzter Injektion, Zunahme des Hörverlustes. Stokroos verwendet die Anzahl der Attacken pro Jahr. Allerdings behaupten die Studienautoren gleichzeitig, sie würden die Kontrolle der Schwindelsymptomatik gemäß den AAO-HNS-Empfehlungen messen (welche sich auf die Anzahl der Schwindelattacken während 6 Monaten bezieht!). Weiterhin bleibt unklar, wie die jährliche Anzahl der Attacken ermittelt wurde, da ja einige Patienten nur 6 Monate lang beobachtet wurden. Sekundäre Endpunkte sind die kalorische Antwort sowie der Hörverlust bei 500-4000 Hz. Postema verwendet die Eigendokumentation der Symptome Schwindel, Tinnitus, Ohrdruck durch die Patienten auf einer 4-Punkt-Skala (kein, leicht, mittelschwer, schwer). Sekundärer Endpunkt ist der Hörverlust bei 500-4000 Hz. Bei Stokroos bestand zu Beginn der Studie ein sehr großer Unterschied hinsichtlich der Attackenanzahl zwischen den Gruppen: 74 in der Verumgruppe vs. 25 in der Placebogruppe! Die Studienautoren behaupteten in einer persönlichen Mitteilung, dass dieser Unterschied statistisch nicht signifikant sei. Stokroos berichtet, dass alle Patienten der Verumgruppe nach der Therapie vollständig schwindelfrei waren. Aber im Abschnitt „Diskussion“ erwähnen die Studienautoren, dass 1 Patient nach 1-2 Jahren ein Rezidiv hatte. Dieser Widerspruch konnte nicht in einer persönlichen Mitteilung aufgeklärt werden.

#### Ergebnisse:

Bei Stokroos nahm die Anzahl der jährlichen Schwindelattacken von 74 auf 0 in der GM-Gruppe ab, während sie in der Placebogruppe von 25 auf 11 abnahm (beides signifikante Effekte). Die mittlere Anzahl der Injektionen war 1,5 (GM) bzw. 2,8 (P). Bei Postema nahm der Schwindel-Score in der GM-Gruppe von 2,1 auf 0,5 ab, während er in der Placebogruppe von 2,0 auf 1,8 abnahm. Ein p-Wert wurde nicht angegeben, dennoch wurde der Therapieeffekt als signifikant beschrieben. Die Studienautoren geben zwar nicht an, was sie als klinisch signifikanten Effekt definieren. Allerdings zeigte eine Poweranalyse der Cochrane-Autoren, dass die vorliegenden Daten eine statistische Stärke von über 90% besitzen, einen Gruppenunterschied festzustellen. Beim Hörverlust fand Stokroos bei keiner der Gruppen eine signifikante Änderung über den Studienzeitraum. Postema fand eine mittlere Zunahme des Hörverlustes um 8,1 dB in der GM-Gruppe, aber um 0,0 dB in der Placebogruppe. Ein Patient hatte eine Zunahme um 60 dB, ein weiterer um 30 dB (beide in der GM-Gruppe). Bemerkenswerterweise beurteilen die Studienautoren dies als einen „kleinen Anstieg des Hörverlustes in einigen Patienten“, ohne weitere Diskussion. Bei der Auswertung der kalorischen Erregbarkeit fand Stokroos in beiden Gruppen einen nicht-signifikanten Trend zur Verschlechterung.

#### Diskussion:

Beide Studien fanden einen signifikanten Therapieeffekt, bei einer Gesamtanzahl von 50 Patienten. Die Größe des Effektes ist jedoch sehr unterschiedlich. Eine Erklärung könnte darin liegen, dass der nach einseitiger vestibulärer Ablation auftretende Schwankschwindel (sogenannter „Heilschwindel“) zwar durch den Schwindel-Score (bei Postema), aber nicht durch die Anzahl der Schwindelattacken (bei Stokroos) detektiert wird. Der Unterschied zwischen den Studien hinsichtlich des Hörverlustes könnte durch die geringere mittlere

Anzahl der Injektionen bei Stokroos (1,5 vs. 4) erklärt werden. Drei ernstzunehmende Mängel fallen bei der Stokroos-Studie auf: 1) Der große Unterschied zwischen den Gruppen in der Symptomschwere zu Studienbeginn. 2) Es ist unklar, warum als Stop-Kriterium die Bedingung „Letzte Injektion liegt 6 Monate zurück“ gewählt wurde. 3) Der Widerspruch zwischen „Ergebnissen“ und „Diskussion“ in der Analyse des Patienten mit einem Rezidiv. Aus diesen Gründen liegt bei Postema eine insgesamt höhere Datenqualität vor. Außerdem untersucht Postema Patienten nach erfolgloser Betahistin-Therapie, was auch hierzulande das Mittel der ersten Wahl ist, daher sind diese Daten leichter auf die hiesige Patientenpopulation zu übertragen.

Die Cochrane-Autoren schlussfolgern: „Die intratympanale Gentamicintherapie kann eine effektive Behandlung für Schwindelbeschwerden in Menière-Patienten sein, hat aber das Risiko eines verstärkten Hörverlustes.“ Interessanterweise ist dies unter allen von der Cochrane Collaboration analysierten Therapien für den M. Menière das positivste Urteil. Weitere wichtige Erkenntnisse sind nach Abschluss zweier aktuell laufender kontrollierter Studien zu erwarten:

1) Agarwal et al., Transtympanic gentamicin vs. steroids in refractory Meniere's disease. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00802529>. [:NCT00802529]

2) Pullens et al., Intratympanic gentamicin therapy for Ménière's: a comparison of two regimes. EudraCT database. [: 2006–005913–37]

Zusammenfassend liegen Daten aus zwei relativ hochwertigen Studien vor, die einen signifikanten Therapieeffekt der Gentamicinapplikation im Mittelohr bei Menière-Patienten gefunden haben. Allerdings ist es weiterhin nicht möglich, einen substantiellen Hörverlust als Nebenwirkung auszuschließen. Diese Therapieform ist auch nur einseitig anwendbar, da eine beidseitige vestibuläre Ablation nicht zentral kompensiert werden kann und das klinische Bild der bilateralen Vestibulopathie hervorruft. Prinzipiell birgt eine destruktive Therapieform auch deshalb Nachteile für den Patienten, weil eine möglicherweise in Zukunft entwickelte kausale Therapie die einmal verlorene vestibuläre Funktion nicht mehr wiederherstellen kann.

## 7.6. Endolymphatische Shuntoperationen

Bei diesem erstmals 1927 von Portman (Portmann 1927) durchgeführten Eingriff (Saccotomie) wird über eine Mastoidektomie der Saccus endolymphaticus (ELS) an der hinteren Schädelgrube aufgesucht, der darüberliegende Knochen freigelegt, und dann der ELS eröffnet, sodass die Endolymph in das Mastoid drainieren kann. Zum Erhalt des offenen Drainagewegs wird ein Silikon-Dreieck (Plester 1970), ein Drainageröhrchen (Stupp 1970) oder auch eine Teflonplatte (Shea 1966) in die Öffnung eingeführt. Angestrebte Wirkmechanismen sind hierbei Dekompression eines eingengten ELS, Veränderung der Neovaskularisation in der perisakkulären Region, passive Diffusion der Endolymph, Schaffung eines osmotischen Gradienten sowie Verringerung der Produktion von Endolymph.

Bei der Saccus-Dekompression (Shambaugh 1975) wird, bis auf die Entlastungsinzision des Saccus endolymphaticus, wie bei der Saccotomie vorgegangen. Das Ziel dieser Operation ist es, durch das Aufdecken des Saccus diesem die Möglichkeit zu geben, sich bei einem erhöhten Endolymphvolumen geringfügig ausdehnen zu können und so den Endolymphraum zu entlasten.

Eine Befragung von Neurologen in den USA (Kim, Wiet et al. 2005) ergab, dass dort die Saccotomie die Therapie der ersten Wahl bei Patienten, welche nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, ist. In Deutschland variiert die Anwendungsfrequenz dieser

Therapiemodalität erheblich von Klinik zu Klinik. Eine herausragende Rolle hierbei spielt sicherlich die Rezeption der vielzitierten Saccotomie-Plazebo-Studie von Thomsen et al. aus dem Jahre 1981 (Thomsen, Bretlau et al. 1981), im folgenden Bretlau-Thomsen-Studie genannt.

Die klinische Datenlage zur Effektivität der Saccotomie wurde kürzlich von der Cochrane Collaboration in einer systematischen Review (Pullens, Giard et al. 2010) untersucht. Während in unkontrollierten Studien regelmäßig eine Effektivität in ca. 70 % der Patienten berichtet wird (Durland, Pyle et al. 2005; Brinson, Chen et al. 2007; Wetmore 2008; Westhofen 2009) identifizierten die Cochrane-Autoren nur 2 randomisierte plazebokontrollierte Studien zur Saccotomie (Bretlau, Thomsen et al. 1989; Thomsen, Bonding et al. 1998), welche im Folgenden der Einfachheit halber nach ihrem jeweiligen Erstautor benannt werden. Beide stammen aus der gleichen Arbeitsgruppe, wobei die Bretlau-Studie ein 9-Jahres-Follow-up der oben genannten Bretlau-Thomsen-Studie von 1981 darstellt.

Insgesamt wurden in beiden Studien 52 Patienten untersucht, 29 bei Thomsen und 30 bei Bretlau. Bei Thomsen wurde die Diagnose anhand der "typischen Symptome des M. Menière" gestellt, bei Bretlau wurden Kriterien die denen der AAO-HNS entsprechen, angewandt. Bretlau verglich die Saccotomie mit einem Plazebo-Eingriff (einfache Mastoidektomie). Thomsen verglich die Saccotomie mit der Paukendrainage. Das Studiendesign bei Bretlau war doppelblind, während bei Thomsen – aufgrund des für Patienten und Untersucher sehr einfach auszumachenden Unterschiedes zwischen den Eingriffen – dies nicht möglich war. Das Follow-up erstreckte sich über 9 Jahre bei Bretlau und über 12 Monate bei Thomsen. Die Patienten dokumentierten bei Thomsen die Häufigkeit und Stärke der Symptome täglich während der 6 Monate vor dem Eingriff und während der 12 Monate nach dem Eingriff. Bei Bretlau wurde monatlich die Symptomstärke auf einer Skala von 0-3 in 5 Kategorien (Schwindel, Übelkeit/Erbrechen, Hörverlust, Tinnitus, Ohrdruck) dokumentiert. Hinsichtlich eines möglichen Bias fällt auf, dass bei Thomsen der Geschlechtsquotient (weiblich:männlich) in der Paukenröhrchen-Gruppe mit 3,67:1 weit höher lag als in der Therapie-Gruppe (0,67:1). Bei Bretlau wurden diverse Massnahmen zur Sicherstellung der Verblindung getroffen, u.a. wurden die Patienten nicht darüber informiert, dass die Möglichkeit besteht, dass sie einen Plazebo-Eingriff erhalten können!

In beiden Studien besserten sich die Symptome in beiden Gruppen signifikant, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Dabei muss zur Thomsen-Studie allerdings angemerkt werden, dass die Therapie der Kontrollgruppe (Paukendrainage) möglicherweise einen Therapieeffekt hat (Montandon, Guillemin et al. 1988; Park, Chen et al. 2009) und daher nicht als Plazebo bezeichnet werden sollte.

Bei Durchsicht der vielzitierten Bretlau-Thomsen-Studie (Thomsen, Bretlau et al. 1981) stößt man auf einige Auffälligkeiten: Der Patienten-Flow der Studie erscheint geradezu perfekt: 15 Patienten waren in der Therapie-Gruppe und 15 in der Plazebo-Gruppe. Nach Angaben der Autoren weigerte sich kein einziger Patient, an der Studie teilzunehmen, und kein Patient schied aus dem zwölfmonatigen Follow-up aus. In jeder Gruppe befanden sich exakt 6 weibliche und 9 männliche Patienten. Dies lässt eine Stratifikation nach Geschlecht vermuten, jedoch wurde dies in der Publikation nicht erwähnt. Außerdem waren die 5 Patienten mit bilateralem M. Menière so gleichmäßig wie möglich auf die beiden Gruppen verteilt. Die Daten wurden nicht in numerischen Werten, sondern nur in graphischer Form publiziert. Außerdem machten die Studienautoren keine Angaben darüber, welche statistischen Tests sie verwendeten, um den Effekt des Eingriffs zu analysieren und um die Gruppen zu vergleichen. Bei Anwendung des Parameters "Schwindelkontrolle" gemäß den Empfehlungen der AAO-HNS gruppieren die Studienautoren die Klassen A (keine Schwindelattacken nach der Therapie), B (Anzahl der Schwindelattacken sinkt auf < 40%) und C (Anzahl der

Schwindelattacken sinkt auf  $< 80\%$ ) zusammen als "Therapieerfolg", während die meisten anderen Autoren nur die Klassen A und B als "Erfolg" bezeichnen. Bei der Definition eines statistisch signifikanten Effektes bezeichnet die Bretlau-Thomsen-Studie einen p-Wert  $< 0,01$  als signifikant und einen p-Wert von  $0,01-0,05$  als geringfügig signifikant.

Aufgrund der langjährigen Kontroverse, welche nach Erscheinen der Bretlau-Thomsen-Studie (Thomsen, Bretlau et al. 1981) die Neurologen in zwei Lager spaltete, evaluierten Welling et al. (Welling and Nagaraja 2000) die Studienpublikation neu. Aus den publizierten Grafiken extrahierten sie die numerischen Daten und analysierten diese ordinalen Daten mit statistischen Standardmethoden. Dabei fand sich – mit Ausnahme des Hörverlustes – bei allen untersuchten Endpunktparametern eine signifikante Überlegenheit der Saccotomie gegenüber der Mastoidektomie. Weiterhin resultierte bei Definition der Klassen A und B der Schwindelkontrolle als "Erfolg" ein Therapieerfolg bei 87% der Saccotomie-Patienten sowie bei 47% der Placebo-Patienten, mit einem signifikanten Unterschied ( $p = 0,0226$ ). Weiterhin berechnete Welling die statistische Stärke der Therapiestudie anhand der audiometrischen Daten (die einzigen Daten, die dafür geeignet waren, mit einem Effekt von 8 dB) mit lediglich 0,45.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bezüglich der Saccotomie – obwohl die Cochrane-Autoren schlussfolgern, dass "ungenügende Evidenz für einen positiven Effekt" vorliegt – die vielzitierte "Saccotomie-Placebo-Studie" sich nach kritischer Betrachtung und Reevaluation nicht als Basis für eine Therapieempfehlung gegen die Saccotomie eignet.

## **7.7. Vestibuläre Neurektomie**

Unter den destruktiven chirurgischen Therapien hat die vestibuläre Neurektomie aufgrund ihrer höheren Selektivität alternative Eingriffe wie z.B. die Cochleovestibulektomie, Cochleosacculotomie und die Labyrinthektomie weitgehend verdrängt.

Ziel des Eingriffes ist es – meist über einen transtemporalen oder retrosigmoidalen Zugang – selektiv den N. vestibularis zu durchtrennen (Silverstein, Norrell et al. 1987). Dabei wird – analog zur Gentamicinapplikation – ein Zustand der chronischen einseitigen Vestibulopathie erzeugt. Die Kontrolle der Schwindelattacken gelingt dadurch in den allermeisten Fällen ( $> 90\%$ ), bei allerdings substantiellem Risiko (24-78%) der Hörverschlechterung (Silverstein, Norrell et al. 1990; McKenna, Nadol et al. 1996; Goksu, Bayazit et al. 2005; Colletti, Carner et al. 2007).

## 7.8. Stufenschema der Therapie

Basierend auf eigener klinischer Erfahrung, Literaturrecherche und eigenen wissenschaftlichen Arbeiten zum M. Menière schlagen wir folgende Sequenz vor:

### Stufenschema der Therapie des M. Menière

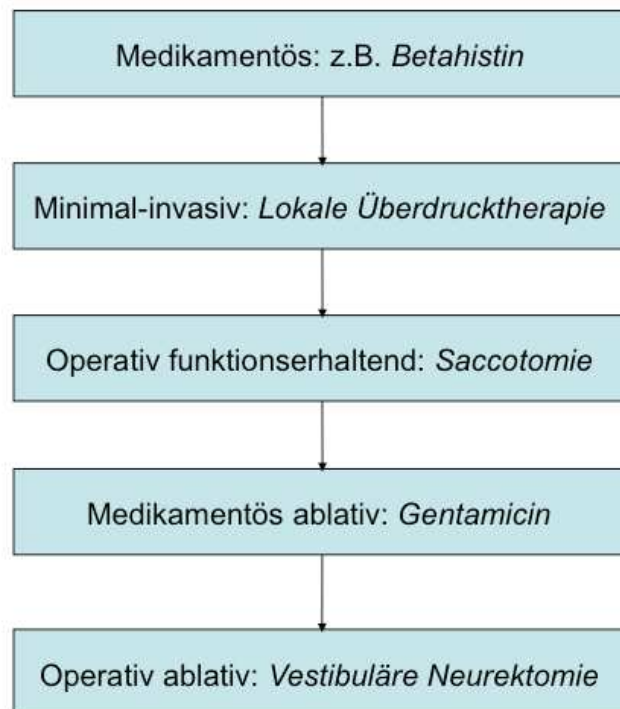


Abb. 35: Therapieschema für den M. Menière der Abteilung Neurotologie, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der LMU München

## Literatur

- Akagi, N., M. Takumida and M. Anniko (2008). "Effect of acute endolymphatic hydrops overload on the endolymphatic sac." Acta Otolaryngol **128**(3): 239-244.
- Akagi, N., M. Takumida and M. Anniko (2008). "Effect of inner ear blood flow changes on the endolymphatic sac." Acta Otolaryngol **128**(11): 1187-1195.
- Alboni, P., E. Arslan, C. Malacarne and A. Masoni (1977). "[Bloodless recording of the electrical potentials of the bundle of His in humans]." Boll Soc Ital Cardiol **22**(11): 2044-2049.
- Alexander, T. H. and J. P. Harris (2010). "Current epidemiology of Meniere's syndrome." Otolaryngologic Clinics of North America **43**(5): 965-970.
- Anderson, J. P. and J. P. Harris (2001). "Impact of Meniere's disease on quality of life." Otology & Neurotology **22**(6): 888-894.
- Andrews, J. C. and V. Honrubia (1988). "Vestibular function in experimental endolymphatic hydrops." Laryngoscope **98**(5): 479-485.
- Anne, S., L. B. Kisley, S. T. Tajuddin, P. Leahy, K. N. Alagramam and C. A. Megerian (2007). "Molecular changes associated with the endolymphatic hydrops model." Otology & Neurotology **28**(6): 834-841.
- Aoki, M., M. Asai, T. Nishihori, K. Mizuta, Y. Ito and K. Ando (2007). "The relevance of an elevation in the plasma vasopressin levels to the pathogenesis of Meniere's attack." Journal of Neuroendocrinology **19**(11): 901-906.
- Aran, J. M., K. E. Rarey and J. E. Hawkins, Jr. (1984). "Functional and morphological changes in experimental endolymphatic hydrops." Acta Otolaryngol **97**(5-6): 547-557.
- Arenberg, I. K., R. S. Ackley, J. Ferraro and C. Muchnik (1988). "ECoG results in perilymphatic fistula: clinical and experimental studies." Otolaryngology - Head & Neck Surgery **99**(5): 435-443.
- Arenberg, I. K., T. J. Balkany, G. Goldman and H. C. Pillsbury (1980). "The Incidence and Prevalence of Menieres-Disease - a Statistical-Analysis of Limits." Otolaryngologic Clinics of North America **13**(4): 597-601.
- Arenberg, I. K., W. F. Marovitz and G. E. Shambaugh, Jr. (1970). "The role of the endolymphatic sac in the pathogenesis of endolymphatic hydrops in man." Acta Otolaryngol Suppl **275**: 1-49.
- Arenberg, I. K., D. H. Norback and G. E. Shambaugh, Jr. (1985). "Distribution and density of subepithelial collagen in the endolymphatic sac in patients with Meniere's disease." American Journal of Otology **6**(6): 449-454.
- Arrang, J. M., B. Devaux, J. P. Chodkiewicz and J. C. Schwartz (1988). "H3-receptors control histamine release in human brain." Journal of Neurochemistry **51**(1): 105-108.
- Arrang, J. M., M. Garbarg, T. T. Quach, M. Dam Trung Tuong, E. Yeramian and J. C. Schwartz (1985). "Actions of betahistine at histamine receptors in the brain." Eur J Pharmacol **111**(1): 73-84.
- Arslan, M. (1977). "Treatment of unilateral Meniere's disease with permanent tympanostomy and osmotic induction upon the round window." Advances in Oto-Rhino-Laryngology **22**: 160-161.
- Arslan, M. (1972). "Treatment of Meniere's disease by apposition of sodium chloride crystals on the round window." Laryngoscope **82**(9): 1736-1750.
- Arts, H. A., M. E. Adams, S. A. Telian, H. El-Kashlan and P. R. Kileny (2009). "Reversible electrocochleographic abnormalities in superior canal dehiscence." Otology & Neurotology **30**(1): 79-86.

- Arweiler, D. J., K. Jahnke and H. Grosse-Wilde (1995). "[Meniere disease as an autosome dominant hereditary disease]." Laryngorhinootologie **74**(8): 512-515.
- Aso, S., H. Kimura, S. Takeda, K. Mizukoshi and Y. Watanabe (1993). "The intravenously administered glycerol test." Acta Otolaryngol Suppl **504**: 51-54.
- Aso, S., Y. Watanabe and K. Mizukoshi (1991). "A clinical study of electrocochleography in Meniere's disease." Acta Otolaryngol **111**(1): 44-52.
- Balkany, T. J., B. Sires and I. K. Arenberg (1980). "Bilateral aspects of Meniere's disease: an underestimated clinical entity." Otolaryngologic Clinics of North America **13**(4): 603-609.
- Baloh, R. W. (2001). "Prosper Meniere and his disease." Arch Neurol **58**(7): 1151-1156.
- Baloh, R. W., K. Jacobson and T. Winder (1990). "Drop attacks with Meniere's syndrome." Ann Neurol **28**(3): 384-387.
- Bance, M., M. Mai, D. Tomlinson and J. Rutka (1991). "The Changing Direction of Nystagmus in Acute Menieres-Disease - Pathophysiological Implications." Laryngoscope **101**(2): 197-201.
- Basta, D., I. Todt and A. Ernst (2005). "Normative data for P1/N1-latencies of vestibular evoked myogenic potentials induced by air- or bone-conducted tone bursts." Clin Neurophysiol **116**(9): 2216-2219.
- Beitz, E., H. P. Zenner and J. E. Schultz (2003). "Aquaporin-mediated fluid regulation in the inner ear." Cell Mol Neurobiol **23**(3): 315-329.
- Bernard, C., E. Ferrary and O. Sterkers (1986). "Production of endolymph in the semicircular canal of the frog *Rana esculenta*." J Physiol **371**: 17-28.
- Biagini, C., D. Nuti and I. Sensini (1991). "[Incidence of Meniere's disease in the Siena Local Health Unit 30 area]." Acta Otorhinolaryngologica Italica **11**(4): 379-383.
- Birgerson, L., K. H. Gustavson and J. Stahle (1987). "Familial Menieres-Disease - a Genetic Investigation." American Journal of Otology **8**(4): 323-326.
- Bixenstine, P. J., M. P. Maniglia, A. Vasanji, K. N. Alagramam and C. A. Megerian (2008). "Spiral Ganglion Degeneration Patterns in Endolymphatic Hydrops." Laryngoscope **118**(7): 1217-1223.
- Black, F. O., M. Z. Effron and D. S. Burns (1982). "Diagnosis and Management of Drop Attacks of Vestibular Origin - Tumarkins Otolithic Crisis." Otolaryngology-Head and Neck Surgery **90**(2): 256-262.
- Black, F. O. and R. Kitch (1980). "A review of vestibular test results in Meniere's disease." Otolaryngologic Clinics of North America **13**(4): 631-642.
- Boles, R., D. H. Rice, R. Hybels and W. P. Work (1975). "Conservative management of Meniere's disease: Furstenberg regimen revisited." Annals of Otology, Rhinology & Laryngology **84**(4 Pt 1): 513-517.
- Botta, L., E. Mira, S. Valli, G. Zucca, P. Perin, C. Benvenuti, A. Fossati and P. Valli (2000). "Effects of betahistine metabolites on frog ampullar receptors." Acta Otolaryngol **120**(1): 25-27.
- Brechtelsbauer, P. B., T. Y. Ren, J. M. Miller and A. L. Nuttall (1995). "Autoregulation of cochlear blood flow in the hydropic guinea pig." Hearing Research **89**(1-2): 130-136.
- Bretlau, P., J. Thomsen, M. Tos and N. J. Johnsen (1989). "Placebo effect in surgery for Meniere's disease: nine-year follow-up." American Journal of Otology **10**(4): 259-261.
- Brinson, G. M., D. A. Chen and M. A. Arriaga (2007). "Endolymphatic mastoid shunt versus endolymphatic sac decompression for Meniere's disease." Otolaryngology - Head & Neck Surgery **136**(3): 415-421.
- Brown, D. H., J. A. McClure and Z. Downarzapolski (1988). "The Membrane Rupture Theory of Menieres-Disease - Is It Valid." Laryngoscope **98**(6): 599-601.
- Burkin, A. (1967). "Betahistine treatment of Menière's syndrome." Clinical Medicine **74**: 41-48.

- Carfrae, M. J., A. Holtzman, F. Eames, S. M. Parnes and A. Lupinetti (2008). "3 Tesla Delayed Contrast Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Ménière's Disease." The Laryngoscope **118**(3): 501-505.
- Cawthorne, T. and A. B. Hewlett (1954). "Menieres Disease." Proceedings of the Royal Society of Medicine-London **47**(8): 663-670.
- Celestino, D. and G. Ralli (1991). "Incidence of Menieres-Disease in Italy." American Journal of Otology **12**(2): 135-138.
- Choung, Y. H., K. Park, C. H. Kim, H. J. Kim and K. Kim (2006). "Rare cases of Meniere's disease in children." Journal of Laryngology and Otology **120**(4): 343-352.
- Coats, A. C. (1981). "The summing potential and Meniere's disease. I. Summing potential amplitude in Meniere and non-Meniere ears." Archives of Otolaryngology **107**(4): 199-208.
- Colletti, V., M. Carner and L. Colletti (2007). "Auditory results after vestibular nerve section and intratympanic gentamicin for Meniere's disease." Otology & Neurotology **28**(2): 145-151.
- Colletti, V., M. Mandalà, M. Carner, M. Barillari, R. Cerini, R. Pozzi Mucelli and L. Colletti (2010). "Evidence of Gadolinium Distribution from the Endolymphatic Sac to the Endolymphatic Compartments of the Human Inner Ear." Audiology and Neurotology **15**(6): 353-363.
- "Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc." (1995). Otolaryngology - Head & Neck Surgery **113**(3): 181-185.
- Committee on Hearing and Equilibrium. Report of Subcommittee on Equilibrium and its Measurement. Meniere's disease: criteria for diagnosis and evaluation of therapy for reporting. (1972). Transactions - American Academy of Ophthalmology & Otolaryngology. **76**: 1462-1464.
- Corvera, J. and G. Corvera (1989). "Long-term effect of acetazolamide and chlorthalidone on the hearing loss of Meniere's disease." American Journal of Otology **10**(2): 142-145.
- Counter, S. A., B. Bjelke, T. Klason, Z. Chen and E. Borg (1999). "Magnetic resonance imaging of the cochlea, spiral ganglia and eighth nerve of the guinea pig." Neuroreport **10**(3): 473-479.
- Dederding, D. (1929). "Clinical and experimental examinations in patients suffering from Mb. Menière: Including a study of the problem of bone conduction." Acta Otolaryngol Suppl **10**(1): 1-156.
- Dederding, D. (1931). "Our Menière treatment (Principles and Results)." Acta Otolaryngol **16**: 404-415.
- Densert, B. and O. Densert (1982). "Overpressure in treatment of Meniere's disease." Laryngoscope **92**(11): 1285-1292.
- Densert, B., O. Densert, S. Arlinger, K. Sass and L. Odkvist (1997). "Immediate effects of middle ear pressure changes on the electrocochleographic recordings in patients with Meniere's disease: a clinical placebo-controlled study." American Journal of Otology **18**(6): 726-733.
- Densert, B., O. Densert, B. Erlandsson and H. Sheppard (1986). "Transmission of complex pressure waves through the perilymphatic fluid in cats." Acta Otolaryngol **102**(5-6): 403-409.
- Densert, B., K. Sass and S. Arlinger (1995). "Short term effects of induced middle ear pressure changes on the electrocochleogram in Meniere's disease." Acta Otolaryngol **115**(6): 732-737.
- Derebery, M. J. and K. I. Berliner (2000). "Prevalence of allergy in Meniere's disease." Otolaryngology - Head & Neck Surgery **123**(1 Pt 1): 69-75.



- Derebery, M. J. and K. I. Berliner (2010). "Allergy and its relation to Meniere's disease." Otolaryngologic Clinics of North America **43**(5): 1047-1058.
- Derebery, M. J., V. S. Rao, T. J. Siglock, F. H. Linthicum and R. A. Nelson (1991). "Meniere's disease: an immune complex-mediated illness?" Laryngoscope **101**(3): 225-229.
- Devaiah, A. K. and G. A. Ator (2000). "Clinical indicators useful in predicting response to the medical management of Meniere's disease." Laryngoscope **110**(11): 1861-1865.
- Duan, M., B. Bjelke, A. Fridberger, S. A. Counter, T. Klason, A. Skjonsberg, P. Herrlin, E. Borg and G. Laurell (2004). "Imaging of the guinea pig cochlea following round window gadolinium application." Neuroreport **15**(12): 1927-1930.
- Dunnebier, E. A., J. M. Segenhout, F. Dijk and F. W. Albers (2001). "Sensory cell damage in two-phase endolymphatic hydrops: a morphologic evaluation of a new experimental model by low-voltage scanning techniques." Otology & Neurotology **22**(5): 655-661.
- Dunnebier, E. A., J. M. Segenhout, H. P. Wit and F. W. Albers (1997). "Two-phase endolymphatic hydrops: a new dynamic guinea pig model." Acta Otolaryngol **117**(1): 13-19.
- Durland, W. F., Jr., G. M. Pyle and N. P. Connor (2005). "Endolymphatic sac decompression as a treatment for Meniere's disease." Laryngoscope **115**(8): 1454-1457.
- Durrant, J. D. and P. Dallos (1974). "Modification of DIF summing potential components by stimulus biasing." J Acoust Soc Am **56**(2): 562-570.
- Dutia, M. B. (2000). "Betahistine, vestibular function and compensation: in vitro studies of vestibular function and plasticity." Acta Otolaryngol Suppl **544**: 11-14.
- Elia, J. C. (1966). "Double-blind evaluation of a new treatment for Meniere's syndrome." JAMA **196**(2): 187-189.
- Eliachar, I., E. Keels and R. J. Wolfson (1973). "Basic audiometric findings in Meniere's disease." Otolaryngologic Clinics of North America **6**(1): 41-51.
- Enander, A. and J. Stahle (1967). "Hearing in Meniere's disease. A study of pure-tone audiograms in 334 patients." Acta Otolaryngol **64**(5): 543-556.
- Enander, A. and J. Stahle (1969). "Hearing loss and caloric response in Meniere's disease. A comparative study." Acta Otolaryngol **67**(1): 57-68.
- Ferraro, J. A. and J. D. Durrant (2006). "Electrocochleography in the evaluation of patients with Meniere's disease/endolymphatic hydrops." J Am Acad Audiol **17**(1): 45-68.
- Friberg, U., J. Stahle and A. Svedberg (1984). "The natural course of Meniere's disease." Acta Otolaryngol Suppl **406**: 72-77.
- Fukuoka, H., K. Tsukada, M. Miyagawa, T. Oguchi, Y. Takumi, M. Sugiura, H. Ueda, M. Kadoya and S.-i. Usami (2010). "Semi-quantitative evaluation of endolymphatic hydrops by bilateral intratympanic gadolinium-based contrast agent (GBCA) administration with MRI for Meniere's disease." Acta Oto-laryngologica **130**(1): 10-16.
- Fung, K., Y. Xie, S. F. Hall, D. P. Lillicrap and S. A. Taylor (2002). "Genetic basis of familial Meniere's disease." J Otolaryngol **31**(1): 1-4.
- Furness, D. N., J. A. Hulme, D. M. Lawton and C. M. Hackney (2002). "Distribution of the glutamate/aspartate transporter GLAST in relation to the afferent synapses of outer hair cells in the guinea pig cochlea." J Assoc Res Otolaryngol **3**(3): 234-247.
- Furstenberg, A. C., F. H. Lashmet and F. Lathrop (1934). "Meniere's symptom complex: medical treatment." Annals of Otology, Rhinology & Laryngology **43**: 1035-1047.
- Furstenberg, A. C., G. Richardson and F. Lathrop (1941). "Menière's disease: addenda to medical therapy." Arch Otorhinolaryngol **34**(6): 1083-1092.
- Futaki, T., M. Kitahara and M. Morimoto (1977). "A comparison of the furosemide and glycerol tests for Meniere's disease. With special reference to the bilateral lesion." Acta Otolaryngol **83**(3-4): 272-278.

- Gamble, B. A., W. L. Meyerhoff, A. G. Shoup and N. D. Schwade (1999). "Salt-load electrocochleography." American Journal of Otology **20**(3): 325-330.
- Gates, G. A., J. D. Green, Jr., D. L. Tucci and S. A. Telian (2004). "The effects of transtympanic micropressure treatment in people with unilateral Meniere's disease." Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery **130**(6): 718-725.
- Ge, X. and J. J. Shea, Jr. (2002). "Transtympanic electrocochleography: a 10-year experience." Otology & Neurotology **23**(5): 799-805.
- Goksu, N., Y. A. Bayazit, M. Yilmaz and I. Bayramoglu (2005). "Surgical treatment of peripheral vertigo and vertiginous diseases." ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec **67**(1): 1-9.
- Goodman, A. C. (1965). "New observations on changes in hearing in the temporal course of Meniere's disease." Annals of Otology, Rhinology & Laryngology **74**(4): 991-1010.
- Green, J. D., D. J. Blum and S. G. Harner (1991). "Longitudinal Follow-up of Patients with Menieres-Disease." Otolaryngology-Head and Neck Surgery **104**(6): 783-788.
- Greven, A. J. and W. J. Oosterveld (1975). "The contralateral ear in Meniere disease." Archives of Otolaryngology **101**(10): 608-612.
- Gürkov, R., L. B. Filipe Mingas, T. Rader, J. P. Louza, B. Olzowy and E. Krause (2011). "Effect of transtympanic low pressure therapy in patients with unilateral Meniere's disease non-responsive to betahistine: A randomized placebo-controlled double-blind clinical trial." Journal of Laryngology & Otology **in press**.
- Gürkov, R., W. Flatz, J. P. Louza, M. Strupp and E. Krause (2011). "In-vivo visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease: correlation with audiovestibular function." Eur Arch Otorhinolaryngol **march 2011 (online)**.
- Gussen, R. (1980). "Histological evidence of specialized microcirculation of the endolymphatic sac." Arch Otorhinolaryngol **228**(1): 7-16.
- Gussen, R. (1982). "Vascular mechanisms in Meniere's disease. Theoretical considerations." Archives of Otolaryngology **108**(9): 544-549.
- Hallpike, C. S. (1956). "The caloric tests." J Laryngol Otol **70**(1): 15-28.
- Hallpike, C. S. and H. Cairns (1938). "Observations on the pathology of Menière's syndrome." Proc R Soc Med **31**: 1317-1336.
- Harris, J. P. and T. H. Alexander (2010). "Current-day prevalence of Meniere's syndrome." Audiology & Neuro-Otology **15**(5): 318-322.
- Harrison, M. S. and L. Naftalin (1968). Menière's disease. Mechanism and Management. Springfield, IL, Charles C. Thomas.
- Harrison, R. V., A. Orsulakova-Meyer zum Gottesberge, J. P. Erre, N. Mori, J. M. Aran, C. Morgenstern and G. A. Tavartkiladze (1984). "Electrophysiological measures of cochlear function in guinea pigs with long-term endolymphatic hydrops." Hearing Research **14**(1): 85-91.
- Hasegawa, T. (1963). "Intravenous Injection of 7 Percent Solution of Sodium-Bicarbonate for the Treatment of Meniere's Disease." Acta Oto-Laryngologica Supplement **192**: SUPPL 192:113+.
- Havia, M. and E. Kentala (2004). "Progression of symptoms of dizziness in Meniere's disease." Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery **130**(4): 431-435.
- Havia, M., E. Kentala and I. Pyykko (2005). "Prevalence of Meniere's disease in general population of Southern Finland." Otolaryngology - Head & Neck Surgery **133**(5): 762-768.
- Herman, L. E., M. H. Stroud, W. F. Carver and I. K. Arenberg (1977). "Diaphoresis and Meniere's disease." Archives of Otolaryngology **103**(12): 700-704.
- Horner, K. C. (1993). "Functional changes associated with experimentally induced endolymphatic hydrops." Hearing Research **68**(1): 1-18.

- Horner, K. C. (1995). "Auditory and vestibular function in experimental hydrops." Otolaryngology - Head & Neck Surgery **112**(1): 84-89.
- Horner, K. C., C. Auroousseau, J. P. Erre and Y. Cazals (1989). "Long-term treatment with chlorthalidone reduces experimental hydrops but does not prevent the hearing loss." Acta Oto-laryngologica **108**(3-4): 175-183.
- House, W. F. (1975). "Meniere's disease: management and theory." Otolaryngologic Clinics of North America **8**(2): 515-535.
- Huppert, D., M. Strupp and T. Brandt (2010). "Long-term course of Meniere's disease revisited." Acta Otolaryngol **130**(6): 644-651.
- Ikeda, M. and I. Sando (1984). "Endolymphatic duct and sac in patients with Meniere's disease. A temporal bone histopathological study." Ann Otol Rhinol Laryngol **93**(6 Pt 1): 540-546.
- Jackson, C. G., M. E. Glasscock, 3rd, W. E. Davis, G. B. Hughes and A. Sismanis (1981). "Medical management of Meniere's disease." Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology **90**(2 Pt 1): 142-147.
- James, A. L. and M. J. Burton (2001). "Betahistine for Meniere's disease or syndrome." Cochrane Database Syst Rev(1): CD001873.
- Janzen, V. D. and R. D. Russell (1988). "Conservative management of Tumarkin's otolithic crisis." J Otolaryngol **17**(7): 359-361.
- Jin, X. M., Y. Q. Guo and M. S. Huangfu (1990). "Electrocochleography in an experimental animal model of acute endolymphatic hydrops." Acta Otolaryngol **110**(5-6): 334-341.
- Jongkees, L. B., J. P. Maas and A. J. Philipszoon (1962). "Clinical nystagmography. A detailed study of electro-nystagmography in 341 patients with vertigo." Pract Otorhinolaryngol (Basel) **24**: 65-93.
- Juhn, S. K., K. Ikeda, T. Morizono and M. Murphy (1991). "Pathophysiology of inner ear fluid imbalance." Acta Otolaryngol Suppl **485**: 9-14.
- Kakigi, A., M. Nishimura, T. Takeda, T. Okada, Y. Murata and Y. Ogawa (2008). "Effects of gadolinium injected into the middle ear on the stria vascularis." Acta Oto-laryngologica **128**(8): 841-845.
- Kakigi, A. and T. Takeda (1998). "Effect of artificial endolymph injection into the cochlear duct on the endocochlear potential." Hearing Research **116**(1-2): 113-118.
- Kanda, K., Y. Watanabe, H. Shojaku, M. Ito and K. Mizukoshi (1993). "Effects of isosorbide in patients with Meniere's disease." Acta Oto-Laryngologica Supplement **504**: 79-81.
- Kariya, S., S. Cureoglu, H. Fukushima, T. Kusunoki, P. A. Schachern, K. Nishizaki and M. M. Paparella (2007). "Histopathologic changes of contralateral human temporal bone in unilateral Meniere's disease." Otology & Neurotology **28**(8): 1063-1068.
- Kariya, S., S. Cureoglu, H. Fukushima, S. Nomiya, R. Nomiya, P. A. Schachern, K. Nishizaki and M. M. Paparella (2009). "Vascular findings in the stria vascularis of patients with unilateral or bilateral Meniere's disease: a histopathologic temporal bone study." Otology & Neurotology **30**(7): 1006-1012.
- Kasai, S., M. Teranishi, N. Katayama, M. Sugiura, S. Nakata, M. Sone, S. Naganawa and T. Nakashima (2009). "Endolymphatic space imaging in patients with delayed endolymphatic hydrops." Acta Oto-laryngologica **129**(11): 1169-1174.
- Keithley, E. M., S. Horowitz and M. J. Ruckenstein (1995). "Na,K-ATPase in the cochlear lateral wall of human temporal bones with endolymphatic hydrops." Annals of Otology, Rhinology & Laryngology **104**(11): 858-863.
- Kim, H. H., R. J. Wiet and R. A. Battista (2005). "Trends in the diagnosis and the management of Meniere's disease: results of a survey." Otolaryngology - Head & Neck Surgery **132**(5): 722-726.

- Kimitsuki, T., T. Nakagawa, K. Hisashi, S. Komune and S. Komiyama (1996). "Gadolinium blocks mechano-electric transducer current in chick cochlear hair cells." Hearing Research **101**(1-2): 75-80.
- Kimura, R. S. (1982). "Animal models of endolymphatic hydrops." Am J Otolaryngol **3**(6): 447-451.
- Kimura, R. S., C. Y. Ota, H. F. Schuknecht and T. Takahashi (1976). "Electron microscopic cochlear observations in bilateral Meniere's disease." Ann Otol Rhinol Laryngol **85**(6 PT. 1): 791-801.
- Kimura, R. S. and H. F. Schuknecht (1965). "Membranous hydrops in the inner ear of the guinea pig after obliteration of the endolymphatic sac." Pract Otorhinolaryngol (Basel) **27**: 343-354.
- Kimura, R. S., J. A. Trehey and J. Hutta (1995). "Degeneration of vestibular sensory cells caused by ablation of the vestibular aqueduct in the gerbil ear." Ann Otol Rhinol Laryngol **104**(2): 155-160.
- Kimura, R. S., J. A. Trehey and J. Hutta (1996). "Vein of the vestibular aqueduct in the gerbil." Acta Otolaryngol **116**(1): 44-51.
- Kinney, S. E., S. A. Sandridge and C. W. Newman (1997). "Long-term effects of Meniere's disease on hearing and quality of life." American Journal of Otology **18**(1): 67-73.
- Kitahara, M., T. Takeda, Y. Yazawa, H. Matsubara and H. Kitano (1982). "Experimental study on Meniere's disease." Otolaryngology - Head & Neck Surgery **90**(4): 470-481.
- Kitahara, T., K. Doi, C. Maekawa, K. Kizawa, A. Horii, T. Kubo and H. Kiyama (2008). "Meniere's attacks occur in the inner ear with excessive vasopressin type-2 receptors." Journal of Neuroendocrinology **20**(12): 1295-1300.
- Kitano, H., T. Takeda, M. Suzuki, T. Kitanishi, Y. Yazawa, K. Kitajima, H. Kimura and I. Tooyama (1997). "Vasopressin and oxytocin receptor mRNAs are expressed in the rat inner ear." Neuroreport **8**(9-10): 2289-2292.
- Klockhoff, I. and U. Lindblom (1967). "Meniere's disease and hydrochlorothiazide (Dichlotride)--a critical analysis of symptoms and therapeutic effects." Acta Otolaryngol **63**(4): 347-365.
- Klockhoff, I., U. Lindblom and J. Stahle (1974). "Diuretic treatment of Meniere disease. Long-term results with chlorthalidone." Archives of Otolaryngology **100**(4): 262-265.
- Ko, W. H., J. Guo, X. S. Ye, R. Zhang, D. J. Young and C. A. Megerian (2008). "MEMS acoustic sensors for totally implantable hearing aid systems." Proceedings of 2008 Ieee International Symposium on Circuits and Systems, Vols 1-10: 1812-1817 3581.
- Komatsuzaki, A., T. Futaki, Y. Harada and e. al. (1988). "Meniere's disease: the guidelines for standardization of diagnostic criteria in vertiginous diseases-1987 (The Committee for Standardization of Diagnostic Criteria in Vertiginous Diseases)." Equilibrium Research **47**: 247-279.
- Kotimaki, J., M. Sorri, E. Aantaa and J. Nuutinen (1999). "Prevalence of Meniere disease in Finland." Laryngoscope **109**(5): 748-753.
- Kushiro, K., M. Zakir, Y. Ogawa, H. Sato and Y. Uchino (1999). "Saccular and utricular inputs to sternocleidomastoid motoneurons of decerebrate cats." Exp Brain Res **126**(3): 410-416.
- Larsen, H. C., F. Albers, B. Jansson, C. Angelborg and J. Veldman (1988). "Cochlear blood flow in endolymphatic hydrops." Acta Otolaryngol **106**(5-6): 404-408.
- Laurikainen, E., J. F. Miller and I. Pyykkö (2000). "Betahistine effects on cochlear blood flow: from the laboratory to the clinic." Acta Otolaryngol Suppl **544**: 5-7.
- Laurikainen, E., J. M. Miller, A. L. Nuttall and W. S. Quirk (1998). "The vascular mechanism of action of betahistine in the inner ear of the guinea pig." Eur Arch Otorhinolaryngol **255**(3): 119-123.

- Lee, K. S. and R. S. Kimura (1992). "Ischemia of the endolymphatic sac." Acta Otolaryngol **112**(4): 658-666.
- Levo, H., D. Stephens, D. Poe, E. Kentala and I. Pykko (2010). "Use of ICF in assessing the effects of Meniere's disorder on life." Annals of Otology, Rhinology & Laryngology **119**(9): 583-589.
- Lezius, F., C. Adrion, U. Mansmann, K. Jahn and M. Strupp (2011). "High-dosage betahistine dihydrochloride between 288 and 480 mg/day in patients with severe Meniere's disease: a case series." Eur Arch Otorhinolaryngol **268**(8): 1237-1240.
- Lim, D. J., H. Kawauchi and T. F. DeMaria (1990). "Role of middle ear endotoxin in inner ear inflammatory response and hydrops: long-term study." Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl **148**: 33-34.
- Lim, J. S., M. E. Lange and C. A. Megerian (2003). "Serum antidiuretic hormone levels in patients with unilateral Meniere's disease." Laryngoscope **113**(8): 1321-1326.
- Lopez-Escamez, J. A., J. R. Vilchez, A. Soto-Varela, S. Santos-Perez, H. Perez-Garrigues, I. Aran and M. A. Lopez-Nevot (2007). "HLA-DRB1\*1101 allele may be associated with bilateral Meniere's disease in southern European population." Otology & Neurotology **28**(7): 891-895.
- Lustig, L. R., J. Yeagle, J. K. Niparko and L. B. Minor (2003). "Cochlear implantation in patients with bilateral Meniere's syndrome." Otology & Neurotology **24**(3): 397-403.
- Lynch, M., T. L. Cameron, M. Knight, T. Y. Kwok, P. Thomas, S. M. Forrest, A. B. Giersch, R. J. Briggs and B. C. Pyman (2002). "Structural and mutational analysis of antiquitin as a candidate gene for Meniere disease." Am J Med Genet **110**(4): 397-399.
- Martinez, D. M. (1972). "The effect of Serc (betahistine hydrochloride) on the circulation of the inner ear in experimental animals." Acta Otolaryngol Suppl **305**: 29-47.
- Matsuda, K., Y. Ueda, T. Doi, T. Tono, A. Haruta, K. Toyama and S. Komune (1999). "Increase in glutamate-aspartate transporter (GLAST) mRNA during kanamycin-induced cochlear insult in rats." Hearing Research **133**(1-2): 10-16.
- Matsuoka, H., S. S. Kwon, Y. Yazawa, M. Barbieri and T. J. Yoo (2002). "Induction of endolymphatic hydrops by directly infused monoclonal antibody against type II collagen CB11 peptide." Ann Otol Rhinol Laryngol **111**(7 Pt 1): 587-592.
- McKenna, M. J., J. B. Nadol, Jr., R. G. Ojemann and C. Halpin (1996). "Vestibular neurectomy: retrosigmoid-intracanalicular versus retrolabyrinthine approach." American Journal of Otology **17**(2): 253-258.
- Megerian, C. A. (2005). "Diameter of the cochlear nerve in endolymphatic hydrops: implications for the etiology of hearing loss in Meniere's disease." Laryngoscope **115**(9): 1525-1535.
- Megerian, C. A., M. T. Semaan, S. Aftab, L. B. Kisley, Q. Y. Zheng, K. S. Pawlowski, C. G. Wright and K. N. Alagramam (2008). "A mouse model with postnatal endolymphatic hydrops and hearing loss." Hearing Research **237**(1-2): 90-105.
- Melki, S. J., C. M. Heddon, J. K. Frankel, A. H. Levitt, S. R. Momin, K. N. Alagramam and C. A. Megerian (2010). "Pharmacological protection of hearing loss in the mouse model of endolymphatic hydrops." Laryngoscope **120**(8): 1637-1645.
- Menière, P. (1861). "Maladie de l'oreille interne offrant les symptômes de congestion cérébrale apoplectiforme." Gazette médicale de Paris **16**: 88.
- Menière, P. (1861). "Mémoire sur des lésions de l'oreille interne donnant lieu à des symptômes de congestion cérébrale apoplectiforme." Gazette médicale de Paris **16**: 88-89, 239-240, 379-380, 597-601.
- Merchant, S. N., J. C. Adams and J. B. Nadol, Jr. (2005). "Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops?" Otology & Neurotology **26**(1): 74-81.

- Merchant, S. N., S. D. Rauch and J. B. Nadol, Jr. (1995). "Meniere's disease." Eur Arch Otorhinolaryngol **252**(2): 63-75.
- Meyerhoff, W. L., M. M. Paparella and D. Shea (1978). "Menieres-Disease in Children." Laryngoscope **88**(9): 1504-1511.
- Minor, L. B., D. A. Schessel and J. P. Carey (2004). "Meniere's disease." Curr Opin Neurol **17**(1): 9-16.
- Mira, E., G. Guidetti, L. Ghilardi, B. Fattori, N. Malannino, L. Maiolino, R. Mora, S. Ottoboni, P. Pagnini, M. Leprini, E. Pallesstrini, D. Passali, D. Nuti, M. Russolo, G. Tirelli, C. Simoncelli, S. Brizi, C. Vicini and P. Frasconi (2003). "Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo." Eur Arch Otorhinolaryngol **260**(2): 73-77.
- Mizukoshi, K., H. Ino, K. Ishikawa, Y. Watanabe, H. Yamazaki, I. Kato, J. Okubo and I. Watanabe (1979). "Epidemiological survey of definite cases of Meniere's disease collected by the seventeen members of the Meniere's Disease Research Committee of Japan in 1975--1976." Advances in Oto-Rhino-Laryngology **25**: 106-111.
- Mizukoshi, K., Y. Watanabe, H. Shojaku, T. Matsunaga and K. Tokumasu (1995). "Preliminary guidelines for reporting treatment results in Meniere's disease conducted by the Committee of the Japanese Society for Equilibrium Research, 1993." Acta Otolaryngol Suppl **519**: 211-215.
- Momin, S. R., S. J. Melki, K. N. Alagramam and C. A. Megerian (2010). "Spiral ganglion loss outpaces inner hair cell loss in endolymphatic hydrops." Laryngoscope **120**(1): 159-165.
- Montandon, P., P. Guillemin and R. Hausler (1988). "Prevention of vertigo in Meniere's syndrome by means of transtympanic ventilation tubes." ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec **50**(6): 377-381.
- Mori, N., A. Asai, Y. Suizu, K. Ohta and T. Matsunaga (1985). "Comparison between electrocochleography and glycerol test in the diagnosis of Meniere's disease." Scand Audiol **14**(4): 209-213.
- Morita, N., S. Kariya, A. Farajzadeh Deroee, S. Cureoglu, S. Nomiya, R. Nomiya, T. Harada and M. M. Paparella (2009). "Membranous labyrinth volumes in normal ears and Meniere disease: a three-dimensional reconstruction study." Laryngoscope **119**(11): 2216-2220.
- Morris, A. W. and G. A. Morrison (1989). "Cochlear dialysis for Meniere's disease. An update." American Journal of Otology **10**(2): 148-149.
- Morrison, A. W. (1975). Management of sensorineural deafness. London, Butterworth & Co.
- Morrison, A. W. (1981). "Meniere's disease." J R Soc Med **74**(3): 183-189.
- Morrison, A. W. (1986). "Predictive tests for Meniere's disease." American Journal of Otology **7**(1): 5-10.
- Morrison, A. W. and K. J. Johnson (2002). "Genetics (molecular biology) and Meniere's disease." Otolaryngologic Clinics of North America **35**(3): 497-516.
- Murofushi, T., K. Shimizu, H. Takegoshi and P. W. Cheng (2001). "Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potential." Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery **127**(9): 1069-1072.
- Myers, S., S. Megerian, S. Banerjee and M. Potkonjak (2007). "Experimental investigation of IEEE 802.15.4 transmission power control and interference minimization." 2007 4th Annual Ieee Communications Society Conference on Sensor, Mesh and Ad-Hoc Communications and Networks, Vols 1 and 2: 294-303
- 630.
- Mygind, S. H. and D. Dederding (1938). "Menière's disease." Annals of Otology, Rhinology & Laryngology **47**: 55-62, 360-369, 768-774, 938-946.

- Nadol, J. B., Jr. (1977). "Positive Hennebert's sign in Meniere's disease." Archives of Otolaryngology **103**(9): 524-530.
- Nadol, J. B., Jr. and A. R. Thornton (1987). "Ultrastructural findings in a case of Meniere's disease." Ann Otol Rhinol Laryngol **96**(4): 449-454.
- Naftalin, L. (1975). "Hormonal control of water and electrolytes." Otolaryngologic Clinics of North America **8**(2): 293-301.
- Naftalin, L. (1975). "The medical treatment of fluctuant hearing loss." Otolaryngologic Clinics of North America **8**(2): 475-482.
- Naganawa, S., S. Ishihara, S. Iwano, M. Sone and T. Nakashima (2010). "Three-Dimensional (3D) Visualization of Endolymphatic Hydrops after Intratympanic Injection of Gd-DTPA: Optimization of a 3D-Real Inversion-Recovery Turbo Spin-Echo (TSE) Sequence and Application of a 32-Channel Head Coil at 3T." Journal of Magnetic Resonance Imaging **31**(1): 210-214.
- Naganawa, S., T. Komada, H. Fukatsu, T. Ishigaki and O. Takizawa (2006). "Observation of contrast enhancement in the cochlear fluid space of healthy subjects using a 3D-FLAIR sequence at 3 Tesla." European Radiology **16**(3): 733-737.
- Naganawa, S., H. Satake, S. Iwano, M. Sone and T. Nakashima (2008). "Communication between cochlear perilymph and cerebrospinal fluid through the cochlear modiolus visualized after intratympanic administration of Gd-DTPA." Radiation Medicine **26**(10): 597-602.
- Naganawa, S., H. Satake, M. Kawamura, H. Fukatsu, M. Sone and T. Nakashima (2008). "Separate visualization of endolymphatic space, perilymphatic space and bone by a single pulse sequence; 3D-inversion recovery imaging utilizing real reconstruction after intratympanic Gd-DTPA administration at 3 Tesla." European Radiology **18**(5): 920-924.
- Naganuma, H., K. Kawahara, K. Tokumasu and M. Okamoto (2006). "Water may cure patients with Meniere disease." Laryngoscope **116**(8): 1455-1460.
- Nageris, B., J. C. Adams and S. N. Merchant (1996). "A human temporal bone study of changes in the basilar membrane of the apical turn in endolymphatic hydrops." American Journal of Otology **17**(2): 245-252.
- Naito, T. (1962). "Clinical studies on Menière's disease." Rev Laryngol Otol Rhinol (Bordeaux) **83**: 361-383.
- Nakai, Y., H. Masutani, M. Sugita, M. Moriguchi and M. Matsunaga (1991). "Inner ear microvasculature in normal and experimental hydrops. A scanning electron microscopic study." Acta Otolaryngol Suppl **481**: 125-128.
- Nakashima, T., S. Naganawa, I. Pyykkö, W. P. R. Gibson, M. Sone, S. Nakata and M. Teranishi (2009). "Grading of endolymphatic hydrops using magnetic resonance imaging." Acta Oto-laryngologica **129**(s560): 5-8.
- Nakashima, T., S. Naganawa and M. Sone (2008). "In reference to Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease (letter)." Laryngoscope **118**: 946-947.
- Nakashima, T., S. Naganawa, M. Sugiura, M. Teranishi, M. Sone, H. Hayashi, S. Nakata, N. Katayama and I. M. Ishida (2007). "Visualization of Endolymphatic Hydrops in Patients With Meniere's Disease." The Laryngoscope **117**(3): 415-420.
- Nakashima, T., S. Naganawa, M. Teranishi, M. Tagaya, S. Nakata, M. Sone, H. Otake, K. Kato, T. Iwata and N. Nishio (2010). "Endolymphatic hydrops revealed by intravenous gadolinium injection in patients with Meniere's disease." Acta Otolaryngologica **130**(3): 338-343.
- Norback, D. H. and I. K. Arenberg (1979). "The endolymphatic sac in Meniere's disease: an ultrastructural analysis." Anatomical Record **193**: 752-753.

- Nozawa, I., H. Nakayama, K. Hashimoto, S. Imamura, K. Hisamatu and Y. Murakami (1995). "Efficacy of long-term administration of isosorbide for Meniere's disease." Orl; Journal of Oto-Rhino-Laryngology & its Related Specialties **57**(3): 135-140.
- Ochi, K., T. Ohashi and S. Watanabe (2003). "Vestibular-evoked myogenic potential in patients with unilateral vestibular neuritis: abnormal VEMP and its recovery." J Laryngol Otol **117**(2): 104-108.
- Odkvist, L. M., S. Arlinger, E. Billermark, B. Densert, S. Lindholm and J. Wallqvist (2000). "Effects of middle ear pressure changes on clinical symptoms in patients with Meniere's disease--a clinical multicentre placebo-controlled study." Acta Otolaryngol Suppl **543**: 99-101.
- Okafor, B. C. (1984). "Incidence of Menieres-Disease." Journal of Laryngology and Otology **98**(8): 775-779.
- Okamoto, K., F. Hazeyama, T. Taira and A. Yoshida (1968). "Therapeutic results of betahistine in Menière's disease with statistical analysis." Iryo **22**: 650-666.
- Oliveira, C. A. and A. M. Braga (1992). "Meniere's syndrome inherited as an autosomal dominant trait." Ann Otol Rhinol Laryngol **101**(7): 590-594.
- Oosterveld, W. J. (1979). "Meniere's disease, a survey of 408 patients." Acta Otorhinolaryngol Belg **33**(3): 428-431.
- Orozco, C. R., J. K. Niparko, B. C. Richardson, D. F. Dolan, M. U. Ptak and R. A. Altschuler (1990). "Experimental model of immune-mediated hearing loss using cross-species immunization." Laryngoscope **100**(9): 941-947.
- Oudar, O., E. Ferrary and G. Feldmann (1991). "Antidiuretic-hormone-induced morphological changes in the ampullary epithelium of the frog semicircular canal." Eur Arch Otorhinolaryngol **248**(7): 386-389.
- Palva, T., L. Hortling, J. Ylikoski and Y. Collan (1978). "Viral culture and electron microscopy of ganglion cells in Meniere's disease and Bell's palsy." Acta Otolaryngol **86**(3-4): 269-275.
- Park, J. J., Y. S. Chen and M. Westhofen (2009). "Meniere's disease and middle ear pressure: vestibular function after transtympanic tube placement." Acta Otolaryngol **129**(12): 1408-1413.
- Perez-Garrigues, H., J. A. Lopez-Escamez, P. Perez, R. Sanz, M. Orts, J. Marco, R. Barona, M. C. Tapia, I. Aran, C. Cenfor, N. Perez, C. Morera and R. Ramirez (2008). "Time course of episodes of definitive vertigo in Meniere's disease." Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery **134**(11): 1149-1154.
- Perlman, H. B., J. M. Goldinger and J. O. Cales (1953). "Electrolyte studies in Meniere's disease." Laryngoscope **63**(7): 640-651.
- Petermann, W. and G. Mulch (1982). "[Long-term therapy of Meniere's disease. Comparison of the effects of betahistine dihydrochloride and hydrochlorothiazide]." Fortschritte der Medizin **100**(10): 431-435.
- Pfaltz, C. R. and L. Matefi (1981). Menière's disease or syndrome? A critical review of diagnostic criteria. Menière's disease: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. K. H. Vosteen, H. Schuknecht and C. R. Pfaltz. Stuttgart, Georg Thieme Verlag: 1-9.
- Plester, D. (1970). "[Surgical treatment of Meniere's disease]." HNO **18**(7): 205-210.
- Portmann, G. (1927). "The Sacculus Endolymphaticus and an Operation for Draining for the Relief of Vertigo." Proc R Soc Med **20**(12): 1862-1867.
- Postema, R. J., C. M. Kingma, H. P. Wit, F. W. Albers and B. F. Van Der Laan (2008). "Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Meniere's disease: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial." Acta Otolaryngol **128**(8): 876-880.
- Pullens, B., J. L. Giard, H. P. Verschuur and P. P. van Benthem (2010). "Surgery for Meniere's disease." Cochrane Database Syst Rev(1): CD005395.



- Pullens, B. and P. P. van Benthem (2011). "Intratympanic gentamicin for Meniere's disease or syndrome." Cochrane Database Syst Rev(3): CD008234.
- Radtke, A., M. von Brevern, M. Feldmann, F. Lezius, T. Ziese, T. Lempert and H. Neuhauser (2008). "Screening for Meniere's disease in the general population - the needle in the haystack." Acta Oto-laryngologica **128**(3): 272-276.
- Rarey, K. E., D. Tyneway and K. Patterson (1989). "Decreased adenosine triphosphatase activity in the absence of adrenocorticosteroids." Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery **115**(7): 817-821.
- Rask-Andersen, H. (1979). "The vascular supply of the endolymphatic sac." Acta Otolaryngol **88**(5-6): 315-327.
- Rask-Andersen, H., G. Bredberg, L. Lyttkens and G. Loof (1981). "The function of the endolymphatic duct--an experimental study using ionic lanthanum as a tracer: a preliminary report." Ann N Y Acad Sci **374**: 11-19.
- Rask-Andersen, H., J. E. DeMott, D. Bagger-Sjoberg and A. N. Salt (1999). "Morphological changes of the endolymphatic sac induced by microinjection of artificial endolymph into the cochlea." Hearing Research **138**(1-2): 81-90.
- Reddy, P. G., D. L. Burgio and W. S. Quirk (2000). "Measurement of peripheral vestibular blood flow in a gerbil model of endolymphatic hydrops." Otolaryngology - Head & Neck Surgery **123**(1 Pt 1): 97-100.
- Ricci, V., V. Sittoni and M. Nicora (1987). "Efficacy and safety of betahistine hydrochloride versus placebo in Menière's disease [Valutazione terapeutica e tollerabilità del cloridrato di betaistina (Microser) in confronto a placebo nella malattia di Menière]." Rivista Italiana di Otorinolaringologia Audiologia e Foniatria **7**(3): 347-350.
- Salami, A., M. Dellepiane, E. Tinelle and B. Jankowska (1984). "Double blind study of betahistine and placebo in the treatment of Menière's Syndrome [Studio a doppia cecità tra cloridrato di betaistina e placebo nel trattamento delle sindromi Menieriformi]. ." Il Valsalva **60**: 302-312.
- Salt, A. N. and J. DeMott (1994). "Time course of endolymph volume increase in experimental hydrops measured in vivo with an ionic volume marker." Hearing Research **74**(1-2): 165-172.
- Salt, A. N. and J. DeMott (1997). "Longitudinal endolymph flow associated with acute volume increase in the guinea pig cochlea." Hearing Research **107**(1-2): 29-40.
- Salt, A. N. and H. Rask-Andersen (2004). "Responses of the endolymphatic sac to perilymphatic injections and withdrawals: evidence for the presence of a one-way valve." Hearing Research **191**(1-2): 90-100.
- Santos, P. M., R. A. Hall, J. M. Snyder, L. F. Hughes and R. A. Dobie (1993). "Diuretic and diet effect on Meniere's disease evaluated by the 1985 Committee on Hearing and Equilibrium guidelines." Otolaryngology - Head & Neck Surgery **109**(4): 680-689.
- Savastano, M., M. B. Maron, M. Mangialaio, P. Longhi and R. Rizzardo (1996). "Illness behaviour, personality traits, anxiety, and depression in patients with Meniere's disease." J Otolaryngol **25**(5): 329-333.
- Scherer, H. and A. H. Clarke (1985). "The caloric vestibular reaction in space. Physiological considerations." Acta Otolaryngol **100**(5-6): 328-336.
- Schindler, R. A. (1980). "The ultrastructure of the endolymphatic sac in man." Laryngoscope **90**(6 Pt 2): 1-39.
- Schmidt, J. T. and E. H. Huizing (1992). "The clinical drug trial in Meniere's disease with emphasis on the effect of betahistine SR." Acta Otolaryngol Suppl **497**: 1-189.
- Schuknecht, H. F. (1957). "Ablation therapy in the management of Meniere's disease." Acta Otolaryngol Suppl **132**: 1-42.
- Shambaugh, G. E., Jr. (1975). "Effect of endolymphatic sac decompression on fluctuant hearing loss." Otolaryngologic Clinics of North America **8**(2): 537-540.

- Shea, J. J. (1966). "Teflon film drainage of the endolymphatic sac." Archives of Otolaryngology **83**(4): 316-319.
- Sheykholeslami, K., C. A. Megerian and Q. Y. Zheng (2009). "Vestibular evoked myogenic potentials in normal mice and Phex mice with spontaneous endolymphatic hydrops." Otology & Neurotology **30**(4): 535-544.
- Shinomori, Y., D. S. Spack, D. D. Jones and R. S. Kimura (2001). "Volumetric and dimensional analysis of the guinea pig inner ear." Ann Otol Rhinol Laryngol **110**(1): 91-98.
- Shojaku, H., Y. Watanabe, M. Fujisaka, M. Tsubota, K. Kobayashi, S. Yasumura and K. Mizukoshi (2005). "Epidemiologic characteristics of definite Meniere's disease in Japan. A long-term survey of Toyama and Niigata prefectures." Orl; Journal of Oto-Rhino-Laryngology & its Related Specialties **67**(5): 305-309.
- Silverstein, H. (1996). "Endolymphatic ion concentration in Meniere's disease." Annals of Otology, Rhinology & Laryngology **105**(12): 1002.
- Silverstein, H., H. Norrell and S. Rosenberg (1990). "The resurrection of vestibular neurectomy: a 10-year experience with 115 cases." Journal of Neurosurgery **72**(4): 533-539.
- Silverstein, H., H. Norrell and E. E. Smouha (1987). "Retrosigmoid-internal auditory canal approach vs. retrolabyrinthine approach for vestibular neurectomy." Otolaryngology - Head & Neck Surgery **97**(3): 300-307.
- Snyder, J. M. (1974). "Extensive use of a diagnostic test for Meniere disease." Archives of Otolaryngology **100**(5): 360-365.
- Soderman, A. C., D. Bagger-Sjoberg, J. Bergenius and A. Langius (2002). "Factors influencing quality of life in patients with Meniere's disease, identified by a multidimensional approach." Otology & Neurotology **23**(6): 941-948.
- Spoendlin, H., V. Balle, G. Bock, G. Bredberg, N. Danckwardt-Lilliestrom, H. Felix, M. Gleeson, L. G. Johnsson, L. Luciano, H. Rask-Andersen and et al. (1992). "Multicentre evaluation of the temporal bones obtained from a patient with suspected Meniere's disease." Acta Otolaryngol Suppl **499**: 1-21.
- Stahle, J. (1976). "Advanced Menieres-Disease." Acta Oto-laryngologica **81**(1-2): 113-119.
- Stahle, J. and B. Bergman (1967). "Caloric Reaction in Meniers Disease - an Electronystagmographical Study in 300 Patients." Laryngoscope **77**(9): 1629-&.
- Stahle, J., U. Friberg and A. Svedberg (1991). "Long-term progression of Meniere's disease." Acta Oto-Laryngologica Supplement **485**: 78-83.
- Stahle, J., C. Stahle and I. K. Arenberg (1978). "Incidence of Menieres-Disease." Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery **104**(2): 99-102.
- Sterkers, O., E. Ferrary and C. Amiel (1988). "Production of inner ear fluids." Physiol Rev **68**(4): 1083-1128.
- Stokroos, R. and H. Kingma (2004). "Selective vestibular ablation by intratympanic gentamicin in patients with unilateral active Meniere's disease: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial." Acta Otolaryngol **124**(2): 172-175.
- Strupp, M., D. Hupert, C. Frenzel, J. Wagner, A. Hahn, K. Jahn, V. C. Zingler, U. Mansmann and T. Brandt (2008). "Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Meniere's disease--comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial." Acta Otolaryngol **128**(5): 520-524.
- Stupp, H. (1970). "[Surgical treatment of Meniere's disease]." Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd **196**(2): 261-266.
- Takeda, T., A. Kakigi and H. Saito (1995). "Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops." Acta Otolaryngol Suppl **519**: 219-222.

- Takeda, T., S. Takeda, H. Kitano, T. Okada and A. Kakigi (2000). "Endolymphatic hydrops induced by chronic administration of vasopressin." Hearing Research **140**(1-2): 1-6.
- Takumida, M., N. Akagi and M. Anniko (2008). "A new animal model for Meniere's disease." Acta Otolaryngol **128**(3): 263-271.
- Takumida, M., N. Akagi and M. Anniko (2009). "Effect of inner ear blood flow changes in Meniere's model mice." Acta Otolaryngol **129**(3): 244-253.
- Takumida, M., M. Anniko and R. Popa (1998). "Possible involvement of free radicals in lipopolysaccharide-induced labyrinthitis in the guinea pig: a morphological and functional investigation." ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec **60**(5): 246-253.
- Takumida, M., D. Bagger-Sjoberg and H. Rask-Andersen (1989). "The endolymphatic sac and inner ear homeostasis. I: Effect of glycerol on the endolymphatic sac with or without colchicine pretreatment." Hearing Research **40**(1-2): 1-16.
- Talbott, J. H. (1938). "Electrolyte Balance of the blood in Menière's disease." Proc Soc Exp Biol & Med **38**: 421-422.
- Tanaka, H., T. Tanigawa, M. Suzuki, K. Otsuka and S. Inafuku (2009). "Effects of MRI contrast agents (Omniscan™) on vestibular end organs." Acta Oto-laryngologica: 1-8.
- ten Cate, W. J., L. M. Curtis and K. E. Rarey (1994). "Effects of low-sodium, high-potassium dietary intake on cochlear lateral wall Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase." Eur Arch Otorhinolaryngol **251**(1): 6-11.
- Teranishi, M., S. Naganawa, N. Katayama, M. Sugiura, S. Nakata, M. Sone and T. Nakashima (2009). "Image evaluation of endolymphatic space in fluctuating hearing loss without vertigo." European Archives of Oto-Rhino-Laryngology **266**(12): 1871-1877.
- Thirlwall, A. S. and S. Kundu (2006). "Diuretics for Meniere's disease or syndrome." Cochrane Database Syst Rev **3**: CD003599.
- Thomas, K. and M. S. Harrison (1971). "Long-Term Follow up of 610 Cases of Menieres Disease." Proceedings of the Royal Society of Medicine-London **64**(8): 853-&.
- Thomsen, J., P. Bonding, B. Becker, J. Stage and M. Tos (1998). "The non-specific effect of endolymphatic sac surgery in treatment of Meniere's disease: a prospective, randomized controlled study comparing "classic" endolymphatic sac surgery with the insertion of a ventilating tube in the tympanic membrane." Acta Otolaryngol **118**(6): 769-773.
- Thomsen, J., P. Bretlau, M. Tos and N. J. Johnsen (1981). "Placebo effect in surgery for Meniere's disease. A double-blind, placebo-controlled study on endolymphatic sac shunt surgery." Archives of Otolaryngology **107**(5): 271-277.
- Thomsen, J., K. Sass, L. Odkvist and S. Arlinger (2005). "Local overpressure treatment reduces vestibular symptoms in patients with Meniere's disease: a clinical, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study." Otology & Neurotology **26**(1): 68-73.
- Timmer, F. C. A., G. Zhou, J. J. Guinan, S. G. Kujawa, B. S. Herrmann and S. D. Rauch (2006). "Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) in patients with Meniere's disease with drop attacks." Laryngoscope **116**(5): 776-779.
- Timmerman, H. (1991). "Histamine agonists and antagonists." Acta Otolaryngol Suppl **479**: 5-11.
- Timmerman, H. (1994). "A pessimistic View on the Future of Drugs: Pharmapolicy Determines Whether New Drugs will Become Available." Mediators Inflamm **3**(2): 107-110.
- Tjernstrom, O. (1977). "Effects of middle ear pressure on the inner ear." Acta Otolaryngol **83**(1-2): 11-15.

- Tokumasu, K., A. Fujino, H. Naganuma, I. Hoshino and M. Arai (1996). "Initial symptoms and retrospective evaluation of prognosis in Meniere's disease." Acta Oto-Laryngologica Supplement **524**: 43-49.
- Tokumasu, K., A. Fujino, S. Yoshio and I. Hoshino (1995). "Prognosis of Meniere's disease by conservative treatment: retrospective study on the time course of the disease." Acta Oto-Laryngologica Supplement **519**: 216-218.
- Tomiyama, S. (1992). "Development of endolymphatic hydrops following immune response in the endolymphatic sac of the guinea pig." Acta Otolaryngol **112**(3): 470-478.
- Tsuji, K., L. Velazquez-Villasenor, S. D. Rauch, R. J. Glynn, C. Wall, 3rd and S. N. Merchant (2000). "Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. Meniere's disease." Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl **181**: 26-31.
- Tsunoda, R., T. Fukaya and A. Komatsuzaki (1998). "The furosemide test and vestibular status in Meniere's disease." Acta Otolaryngol **118**(2): 157-160.
- Urushitani, M., T. Nakamizo, R. Inoue, H. Sawada, T. Kihara, K. Honda, A. Akaike and S. Shimohama (2001). "N-methyl-D-aspartate receptor-mediated mitochondrial Ca(2+) overload in acute excitotoxic motor neuron death: a mechanism distinct from chronic neurotoxicity after Ca(2+) influx." J Neurosci Res **63**(5): 377-387.
- Valk, W. L., H. P. Wit and F. W. Albers (2004). "Evaluation of cochlear function in an acute endolymphatic hydrops model in the guinea pig by measuring low-level DPOAEs." Hearing Research **192**(1-2): 47-56.
- Valk, W. L., H. P. Wit and F. W. Albers (2006). "Rupture of Reissner's membrane during acute endolymphatic hydrops in the guinea pig: a model for Meniere's disease?" Acta Otolaryngol **126**(10): 1030-1035.
- Valk, W. L., H. P. Wit, J. M. Segenhout, F. Dijk, J. J. van der Want and F. W. Albers (2005). "Morphology of the endolymphatic sac in the guinea pig after an acute endolymphatic hydrops." Hearing Research **202**(1-2): 180-187.
- Valli, P., A. Buizza, L. Botta, G. Zucca, L. Ghezzi and S. Valli (2002). "Convection, buoyancy or endolymph expansion: what is the actual mechanism responsible for the caloric response of semicircular canals?" J Vestib Res **12**(4): 155-165.
- Van De Water, T. R., F. Lallemand, A. A. Eshraghi, S. Ahsan, J. He, J. Guzman, M. Polak, B. Malgrange, P. P. Lefebvre, H. Staecker and T. J. Balkany (2004). "Caspases, the enemy within, and their role in oxidative stress-induced apoptosis of inner ear sensory cells." Otology & Neurotology **25**(4): 627-632.
- van Deelen, G. W. and E. H. Huizing (1986). "Use of a diuretic (Dyazide) in the treatment of Meniere's disease. A double-blind cross-over placebo-controlled study." Orl; Journal of Oto-Rhino-Laryngology & its Related Specialties **48**(5): 287-292.
- Varga, G., E. Miriszlai and L. Z. Szabo (1966). "Experiences with acetazolamid therapy applied in our clinic to patients suffering from Meniere's disease for more than 8 years." Journal of Laryngology & Otology **80**(3): 250-269.
- von Baumgarten, R., A. Benson, A. Berthoz, T. Brandt, U. Brand, W. Bruzek, J. Dichgans, J. Kass, T. Probst, H. Scherer and et al. (1984). "Effects of rectilinear acceleration and optokinetic and caloric stimulations in space." Science **225**(4658): 208-212.
- Vrabec, J. T. (2010). "Genetic investigations of Meniere's disease." Otolaryngologic Clinics of North America **43**(5): 1121-1132.
- Wackym, P. A. (1995). "Histopathologic findings in Meniere's disease." Otolaryngology - Head & Neck Surgery **112**(1): 90-100.
- Wackym, P. A., F. H. Linthicum, Jr., P. H. Ward, W. F. House, P. E. Micevych and D. Bagger-Sjoback (1990). "Re-evaluation of the role of the human endolymphatic sac in Meniere's disease." Otolaryngology - Head & Neck Surgery **102**(6): 732-744.

- Wackym, P. A., I. S. Storper, Y. S. Fu, W. F. House and P. H. Ward (1992). "Differential diagnosis of virus-like particles in the human inner ear." American Journal of Otology **13**(5): 431-437.
- Wangemann, P. (2002). "K<sup>+</sup> cycling and the endocochlear potential." Hearing Research **165**(1-2): 1-9.
- Watanabe, I. (1976). "Diagnostic criteria of Meniere's disease drafted by the Meniere's Disease Research Committee." Pract Otol (Kyoto) **69**: 301-303.
- Watanabe, I. (1981). "Meniere's disease in males and females." Acta Oto-laryngologica **91**(5-6): 511-514.
- Watanabe, Y., K. Mizukoshi, H. Shojaku, I. Watanabe, M. Hinoki and M. Kitahara (1995). "Epidemiological and clinical characteristics of Meniere's disease in Japan." Acta Oto-Laryngologica Supplement **519**: 206-210.
- Welling, D. B. and H. N. Nagaraja (2000). "Endolymphatic mastoid shunt: a reevaluation of efficacy." Otolaryngology - Head & Neck Surgery **122**(3): 340-345.
- Westhofen, M. (2009). "[Meniere's disease : evidence and controversies]." HNO **57**(5): 446-454.
- Wetmore, S. J. (2008). "Endolymphatic sac surgery for Meniere's disease: long-term results after primary and revision surgery." Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery **134**(11): 1144-1148.
- Wiet, R. J. (1979). "Patterns of ear disease in the southwestern American Indian." Archives of Otolaryngology **105**(7): 381-385.
- Wilmot, T. J. (1979). "Menieres Disorder." Clinical Otolaryngology **4**(2): 131-143.
- Wladislavosky-Waserman, P., G. W. Facer, B. Mokri and L. T. Kurland (1984). "Meniere's disease: a 30-year epidemiologic and clinical study in Rochester, Mn, 1951-1980." Laryngoscope **94**(8): 1098-1102.
- Yamakawa, K. (1938). "Über die pathologische Veränderung bei einem Menière-Kranken. Proceedings of 42nd Annual Meeting Oto-Rhino-Laryngol Soc Japan." J Otolaryngol Soc Jpn **4**: 2310-2312.
- Yazawa, Y. and M. Kitahara (1981). "Electron microscopic studies of the endolymphatic sac in Meniere's disease." ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec **43**(3): 121-130.
- Yoo, T. J., Y. Yazawa, K. Tomoda and R. Floyd (1983). "Type II collagen-induced autoimmune endolymphatic hydrops in guinea pig." Science **222**(4619): 65-67.
- Yoshioka, M., S. Naganawa, M. Sone, S. Nakata, M. Teranishi and T. Nakashima (2009). "Individual differences in the permeability of the round window: evaluating the movement of intratympanic gadolinium into the inner ear." Otology & Neurotology **30**(5): 645-648.
- Zhou, G. and L. C. Cox (2004). "Vestibular evoked myogenic potentials: history and overview." Am J Audiol **13**(2): 135-143.
- Zou, J., D. Poe, B. Bjelke and I. Pykkö (2009). "Visualization of inner ear disorders with MRI in vivo: from animal models to human application." Acta Oto-laryngologica **129**(s560): 22-31.
- Zou, J., Pykkö, Ilmari, B. Bjelke, rje, P. Dastidar and E. Toppila (2005). "Communication between the Perilymphatic Scalae and Spiral Ligament Visualized by in vivo MRI." Audiology and Neurotology **10**(3): 145-152.
- Zou, J., I. Pykkö, B. Bjelke, P. Dastidar and E. Toppila (2005). "Communication between the perilymphatic scalae and spiral ligament visualized by in vivo MRI." Audiology and Neuro-Otology **10**(3): 145-152.
- Zou, J., I. Pykkö, P. Bretlau, T. Klason and B. Bjelke (2003). "In vivo visualization of endolymphatic hydrops in guinea pigs: magnetic resonance imaging evaluation at 4.7 tesla.[Erratum appears in Ann Otol Rhinol Laryngol. 2005 Sep;114(9):738; PMID: 16240939]." Annals of Otology, Rhinology & Laryngology **112**(12): 1059-1065.

Zou, J., W. Zhang, D. Poe, Y. Zhang, U. A. Ramadan and I. Pyykko (2010). "Differential passage of gadolinium through the mouse inner ear barriers evaluated with 4.7T MRI." Hearing Research **259**(1-2): 36-43.

## Abkürzungen

ADH	Antidiuretisches Hormon
ÄHZ	Äußere Haarzelle
AAO-HNS	American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery
AAOO	American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology
AP	Aktionspotential
AQP	Aquaporin
ASHA	American Speech-Language-Hearing Association
AU	Arbeitsunfähigkeit
CAP	Compound action potential
CIC	Circulating immune complex
EcoG	Elektrokochleographie
ELD	Ductus endolymphaticus
ELH	Endolymphatischer Hydrops
ELS	Saccus endolymphaticus
EP	Endokochleäres Potential
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
GdC	Gadoliniumbasiertes Kontrastmittel
GLAST	Glutamat-Aspartat-Transporter
GM	Gentamicin
KM	Kontrastmittel
LIS	Lateral intercellular spaces
LPS	Lipopolysaccharid
MRT	Magnetresonanztomographie
NOS	NO-Synthase
PTA	Pure Tone Average (Reinton-Durchschnitt der Hörschwelle)
Real-IR	Real-Inversion recovery
SP	Summationspotential
VEMP	Vestibulär evozierte myogene Potentiale
VP	Vasopressin

## Danksagung

Ich danke

Herrn Prof. Dr. med. Alexander Berghaus für die stete Unterstützung meiner Projekte,

Herrn PD Dr. med. Eike Krause für die langjährige Zusammenarbeit und Beratschlagung,

Frau Prof. Dr. med. Karin Schorn für ihre Unterstützung und eine interessante Zeit in der audiologischen Ambulanz,

Herrn Dr. med. Bernhard Olzowy und Herrn Dr. rer. nat. Markus Drexler für einen offenen wissenschaftlichen Austausch,

Herrn Prof. Dr. med. Hans Scherer, Herrn PD Dr. med. Matthias Hölzl und Herrn Dr. rer. nat. Günther Scholz für die Unterstützung beim Erlernen der Elektrokochleographie,

Herrn Prof. Dr. med. Stefan Plontke für anregende Diskussionen während eines unfreiwilligen Aufenthaltes in Tübingen,

Herrn Prof. Dr. med. Michael Strupp für die interdisziplinäre Zusammenarbeit und Projektunterstützung,

Herrn Dr. med. Wilhelm Flatz, Frau Dr. med. Ertl-Wagner und Herrn Prof. Dr. med. Maximilian Reiser für ihre Kooperation bei den kernspintomographischen Untersuchungen,

Frau Gertraud Markl für ihre Beratung zur biometrischen Statistik,

Frau Dr. med. Isabel Barreto Miranda, Herrn Dr. rer. nat. Teferi Eshetu, Herrn Dr. med. Martin Hempel und Herrn Prof. Dr. med. Thomas Löscher für die Zusammenarbeit und Unterstützung bei der äthiopischen Ototoxizitätsstudie,

meinen Söhnen Paul und Emil für das Erlernen des nächtlichen Schlafes

und

meiner Frau Claudia für ihre dauerhafte Treue trotz später Abende und früher Morgen.