

Aus der
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Jens Ricke

**Darstellung der VII. und VIII. Hirnnerven
bei Patienten mit Morbus Menière**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Annika Henneberger-Kunz

aus
Lauingen a. d. Donau

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Birgit Ertl-Wagner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Michael Strupp Prof. Dr. Robert Stahl
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Wilhelm Flatz
Dekan:	Prof. Dr. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	27.03.2025

Affidavit



Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Henneberger-Kunz, Annika

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Darstellung der VII. und VIII. Hirnnerven bei Patienten mit Morbus Menière

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Jettingen-Scheppach, 29.03.2025

Ort, Datum

Annika Henneberger-Kunz

Unterschrift Doktorandin

Übereinstimmungserklärung



Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Henneberger-Kunz, Annika

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

Darstellung der VII. und VIII. Hirnnerven bei Patienten mit Morbus Menière

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Jettingen-Scheppach, 29.03.2025

Ort, Datum

Annika Henneberger-Kunz

Unterschrift Doktorandin

Inhaltsverzeichnis

Affidavit.....	3
Übereinstimmungserklärung	4
Inhaltsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Publikationsliste.....	7
1. Beitrag zu den Veröffentlichungen.....	8
1.1 Beitrag zu Paper I	8
1.2 Beitrag zu Paper II	8
2. Einleitung.....	9
2.1 Klinik des Morbus Menière	9
2.2 Anatomische Grundlagen.....	10
2.3 Pathophysiologie des Morbus Menière	12
2.4 Diagnostik bei Morbus Menière.....	16
2.5 Therapie bei Morbus Menière	20
2.6 Darstellung der VII. & VIII. Hirnnerven	22
2.6.1 Anatomische Studien	22
2.6.2 Kombinierte Studien bzw. Kinder-Studien.....	22
2.6.3 MRT-Studien	24
2.6.4 Motivation und Zielsetzung der Arbeit	25
3. Zusammenfassung	26
4. Abstract (English)	27
5. Paper I	28
6. Paper II	29
7. Literaturverzeichnis	30
Danksagung.....	35

Abkürzungsverzeichnis

°/s	Grad pro Sekunde
3DFT	three-dimensional Fourier transformation
AAOHNS	American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery
AP	Aktionspotential
CISS	constructive interference in steady state
CN	cochlear nerve = N. cochlearis
CPA	cerebellopontine angle = Kleinhirnbrückenwinkel
CSA	cross-sectional area = Fläche
CT	Computertomographie
dB	Dezibel
DFNA9	DeaFNess Autosomal Dominant 9
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECochG	Elektrocochleographie
FIESTA	fast imaging employing steady-state acquisition
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
FN	facial nerve = N. facialis
GABA	gamma-aminobutyric acid = γ -Aminobuttersäure
HLA	Humanes Leukozytenantigen
Hz	Hertz
IAC	internal acoustic canal = innerer Gehörgang
IR	inversion recovery
IVN	inferior vestibular nerve
LD	longest diameter
LEIM	locally enhanced inner ear magnetic resonance imaging
LVAS	large vestibular aqueduct syndrome
MD	Menière's disease = Morbus Menière
MRI / MRT	magnetic resonance imaging / Magnetresonanztomographie
N. / Nn.	Nervus / Nervi
PHED	Primary Hydropic Ear Disease
SD	short diameter
SHED	Secondary Hydropic Ear Disease
SP	Summationspotential
SVN	superior vestibular nerve
VEMP	vestibulär evozierte myogene Potentiale
VOR	vestibulookulärer Reflex
VS	Vestibularisschwannom

Publikationsliste

Paper I

Henneberger A, Ertl-Wagner B, Reiser M, Gurkov R, Flatz W. Morphometric evaluation of facial and vestibulocochlear nerves using magnetic resonance imaging: comparison of Meniere's disease ears with normal hearing ears. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2017;274(8):3029-39.

Paper II

Flatz WH, Henneberger-Kunz A, Schinner R, Müller-Lisse U, Reiser M, Ertl-Wagner B. Morphometric evaluation of facial and vestibulocochlear nerves using magnetic resonance imaging in patients with Menière's disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2024 Oct 15:ajnr.A8537. doi: 10.3174/ajnr.A8537. Epub ahead of print. PMID: 39406512.

Beitrag zu den Veröffentlichungen

1.1 Beitrag zu Paper I

Das Konzept der Studie wurde von der Doktorandin Annika Henneberger-Kunz gemeinsam mit Frau Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner, Dr. med. Wilhelm Flatz und Prof. Dr. med. Robert Gürkov ausgearbeitet. Die Doktorandin übertrug unter der fachlichen Führung Vorgenannter nach Datenerfassung die MRT-Datensätze in das Messprogramm OsiriX (V. 4.0, 64-bit Version, Pixmeo, Schweiz) und wertete diese aus. Insbesondere führte sie die Messungen der Hirnnerven durch und erstellte Excel-Datensätze mit den Messwerten. Zudem generierte sie aus der radiologischen Datenbank eine Kontrollgruppe, welche ebenfalls vermessen und in Excel-Tabellen erfasst wurde. Sie erfasste nicht nur die reinen Messwerte, sondern war auch verantwortlich für die Speicherung der Messungen in Form von Zahl- und Bildmaterial. Die Doktorandin war ebenfalls verantwortlich für die statistische Analyse der erhobenen Daten. Bei Fragen stand ihr das Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) beratend zur Seite. Anschließend verfasste die Doktorandin in enger Zusammenarbeit mit Dr. Flatz, aber dennoch eigenständig das veröffentlichte Manuskript. Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser unterstützte das Promotionsprojekt.

1.2 Beitrag zu Paper II

Auch dieses Studienkonzept wurde von der Doktorandin Annika Henneberger-Kunz gemeinsam mit Frau Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner, Dr. med. Wilhelm Flatz und Prof. Dr. med. Robert Gürkov ausgearbeitet. Die Doktorandin übertrug erneut die MRT-Datensätze in das Messprogramm OsiriX (V. 4.0, 64-bit Version, Pixmeo, Schweiz) und wertete diese aus. Insbesondere führte sie erneut die Messungen der Hirnnerven auf beiden Seiten durch, erstellte Excel-Datensätze mit den Messwerten und ergänzte diese mit klinischen Daten zur Erkrankungsdauer aus den HNO-Akten der Patienten. Sie generierte erneut nicht nur die reinen Messwerte, sondern war auch verantwortlich für die Speicherung der Messungen in Form von Zahl- und Bildmaterial. Die Doktorandin war zudem verantwortlich für die statistische Analyse der erhobenen Daten. Bei Fragen stand ihr Frau Regina Schinner mit ihrer Expertise beratend und unterstützend zur Seite. Anschließend verfasste die Doktorandin den größten Teil des Manuskriptes und koordinierte die Kommunikation mit dem Verlag.

2. Einleitung

Der Morbus Menière ist eine häufige Erkrankung des Innenohres und gerade in den letzten Jahren konnten aufgrund einer verbesserten MRT-Diagnostik große Fortschritte erreicht werden. Dennoch ist die genaue Pathogenese weiterhin unklar. Nach aktueller Definition handelt es sich beim Morbus Menière um das idiopathische Syndrom des endolymphatischen Hydrops (1). Ziel der Dissertation war die Erforschung des VII. und VIII. Hirnnerven bei Patienten mit einem Morbus Menière, um mögliche Unterschiede zu nicht erkrankten Personen oder Veränderungen im Verlauf der Erkrankung zu evaluieren, was wiederum Rückschlüsse bezüglich der Pathogenese ziehen lässt.

2.1 Klinik des Morbus Menière

Morbus Menière ist eine Erkrankung des Innenohres und gekennzeichnet von rezidivierenden Drehschwindelanfällen, welche mit Erbrechen, einem meist tieffrequenten Tinnitus und einer schwankenden, in der Regel fortschreitenden Schallempfindungsschwerhörigkeit im Tieftonbereich, später dann auf den gesamten Frequenzbereich ausbreitend, einhergehen. Die Drehschwindelattacken sind meist von ca. 20-minütiger Dauer, können aber auch über mehrere Stunden anhalten. Die Angaben zur Prävalenz variieren je nach Studie deutlich. In Industrienationen wird die Häufigkeit meist mit 0,2% bzw. mit 20-200 Fällen pro 100.000 Einwohner angegeben (1, 2). Es handelt sich meist um eine Erkrankung des Erwachsenenalters (1, 3, 4). So wird die Erkrankung typischerweise im Alter von 30-50 Jahren diagnostiziert. Frauen sind dezent häufiger betroffen als Männer (5, 6). Ebenso tritt der Morbus Menière in der weißen Bevölkerung Europas und Nordamerikas vermehrt auf. Bis zu 20% der Fälle zeigen eine familiäre Häufung (7). Die Erkrankung ist in der Regel einseitig, je nach Literatur zeigen sich bei 10-35% der Fälle jedoch synchrone oder metachrone, beidseitige Krankheitsverläufe (3, 5, 6, 8).

Häufig gehen einem Anfall Prodromi voraus, wie zum Beispiel eine Verstärkung der Ohrgeräusche, eine Hörminderung und ein Druck- bzw. Völlegefühl im Ohr.

Im akuten Anfall besteht eine Gangunfähigkeit oder Gangunsicherheit, eine Kaltschweißigkeit, ein verzerrtes Hören (Dysakusis bzw. Diplakusis (9)) und eine Geräuschüberempfindlichkeit sowie Nausea mit gegebenenfalls Emesis. Bewusstlosigkeit stellt sich beim Morbus Menière-Anfall nicht ein (6).

Nach einem Anfall besteht häufig eine Abgeschlagenheit. Die meist tieffrequenten Ohrgeräusche können verstärkt bleiben oder sich regredient zeigen. Der Hörverlust kann partiell oder (annähernd) komplett reversibel sein (6). Meist tritt jedoch im Verlauf der Erkrankung eine zunehmende, auch die höheren Frequenzen einschließende Innenohrschwerhörigkeit auf, welche bei ca. 50 dB Hörleistung im Verlauf von 10 Jahren liegt (1). Es bleiben dennoch meist Hörreste erhalten, die zum Beispiel für eine Hörgeräteversorgung genutzt werden können. Eine Ertaubung des betroffenen Ohres ist im Verlauf jedoch ebenfalls möglich (1, 9).

Die Abstände zwischen den einzelnen Schwindelattacken sind sehr unterschiedlich und können von ein paar Tagen bis hin zu mehreren Jahren betragen. Meist nehmen Stärke und Länge der Anfälle über die Zeit hin ab (10).

Bei wiederholten starken Anfällen, welche unvorhersehbar und auch nachts aus dem Schlaf heraus auftreten können, zeigt sich häufig eine den Patienten im Alltag einschränkende Angstkomponente mit Übergang in einen reaktiven psychogenen Schwindel (5). Zudem kann aus der Erkrankung auch ein Verlust des Führerscheins und des Berufs resultieren. Aufgrund der wenigen Beschwerden zwischen den Anfällen kann die Schwere der Belastung von den Mitmenschen nicht ausreichend erfasst werden, was ebenfalls zu sozialem Rückzug und Isolation seitens der Patienten führen kann (11).

2.2 Anatomische Grundlagen

Das Innenohr des Menschen besteht aus der Cochlea, dem Sacculus, dem Utriculus, den drei Bogengängen und dem Ductus endolymphaticus, sowie dem Saccus endolymphaticus (vergleiche Bild 1). Von weiterer essenzieller Bedeutung sind die Endolymphe und die Perilymphe.

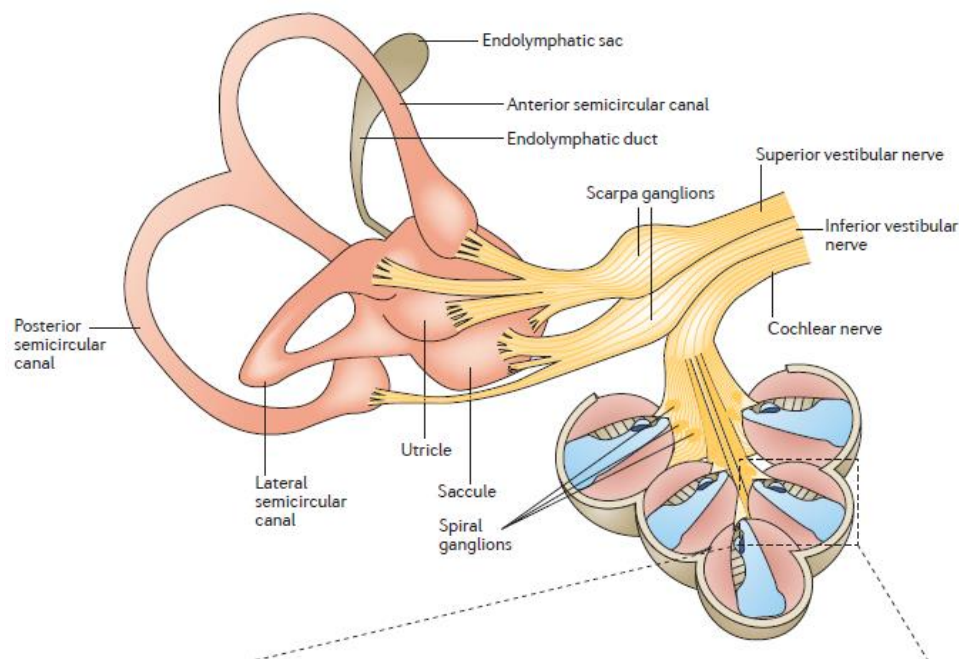


Bild 1: Darstellung der Innenohranatomie (5, Reproduktion mit Genehmigung des Verlags).

Neben der vestibulären Komponente erhalten die Vestibulariskerne im Hirnstamm auch visuelle und sensible bzw. somatosensorische Impulse (11, 12). Die Vestibulariskerne sind die zentrale Verarbeitungs- und Integrationsstelle im vestibulären System. Störungen der zentralen Verarbeitung, der okulomotorischen und okulären Informationen, sowie neuronale Ausfälle können daher neben dem Vestibularorgan ebenso an der Schwindelgenese beteiligt sein.

Hörstörungen können ebenfalls verschiedene Ursachen haben. Die Schallwellen gelangen durch das äußere Ohr zum Trommelfell und werden anschließend über die Gehörknöchelchen an das Innenohr weitergeleitet. Dabei wird der Schall etwa 20-fach verstärkt. Hochfrequente Töne werden basocochleär wahrgenommen, wohingegen Töne mit niedriger Frequenz apicocochleär verarbeitet werden. Die mechanoelektrische Umwandlung des Schalls erfolgt im Corti-Organ, insbesondere an den ca. 3000 inneren Haarzellen (11, vergleiche Bild 2).

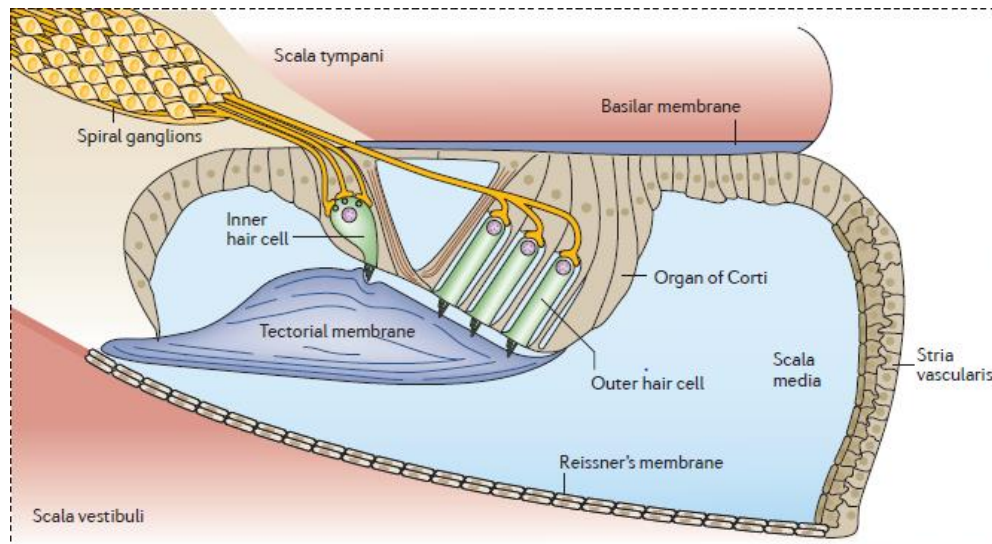


Bild 2: Anatomie der Cochlea mit perilymphgefüllter Scala vestibuli und Scala tympani, sowie endolymphgefüllter Scala media (5, Reproduktion mit Genehmigung des Verlags). Das eigentliche Hörorgan ist das Corti-Organ mit den inneren und äußeren Haarzellen, den Stütz- und Pfeilerzellen, sowie der Tektorialmembran.

Von den Bogengängen und den Otolithenorganen ziehen die afferenten Fasern des N. vestibularis Richtung Ganglion scarpae. Dieser weist innenohrnah zwei Teile auf. Der obere Anteil - der N. vestibularis superior - enthält die Fasern des anterioren und des horizontalen Bogengangs, wohingegen der N. vestibularis inferior aus den Fasern des posterioren Bogenganges und des Sacculus besteht (12). Der N. vestibularis zieht dann gemeinsam mit dem N. cochlearis durch den inneren Gehörgang (siehe Bild 3), in dessen Verlauf sich die beiden Nerven zum VIII. Hirnnerven vereinigen und dann durch den Kleinhirnbrückenwinkel zu den Kerngebieten im Stamm- und Kleinhirn ziehen. Neben diesen Nerven zieht auch der N. facialis durch den inneren Gehörgang zum Kleinhirnbrückenwinkel (13-16).

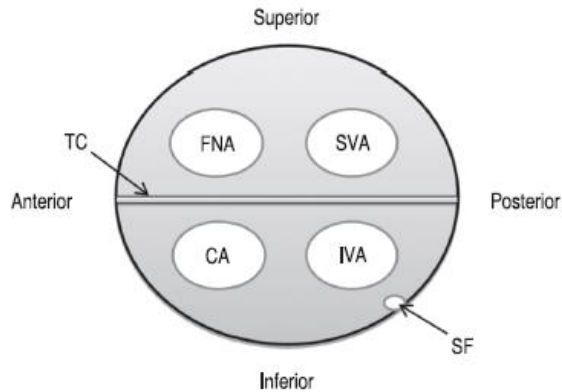


Bild 3: Schematische Darstellung des inneren Gehörgangs (13, Reproduktion mit Genehmigung des Verlags) mit N. facialis (hier mit FNA abgekürzt), N. cochlearis (CA), N. vestibularis superior (SVA) und inferior (IVA).

2.3 Pathophysiologie des Morbus Menière

Die genaue Pathogenese des Morbus Menière ist aktuell noch unklar. 1937 konnte in den Felsenbeinen von Patienten mit Morbus Menière eine Ausdehnung des Endolymphraumes in den Perilymphraum dargestellt werden (17). Dieser Endolymphhydrops betrifft meist die Cochlea und den Sacculus, aber auch der Utriculus und die Bogengänge können betroffen sein (18, siehe Bild 4).

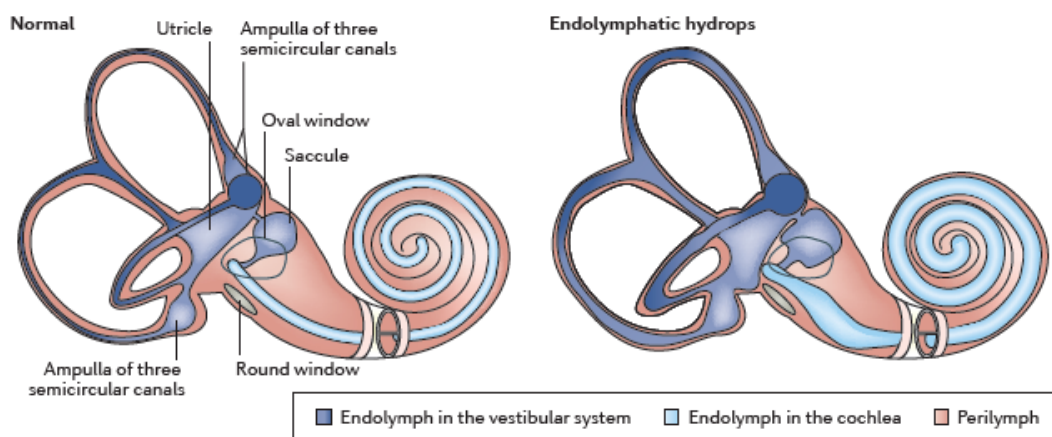


Bild 4: Innenohrdarstellung ohne Hydrops und mit endolymphatischem Hydrops (5, Reproduktion mit Genehmigung des Verlags).

Die Rolle des endolymphatischen Hydrops in der Pathogenese wurde in den letzten Jahren kontrovers diskutiert (19-21). Jahrzehntlang wurde – ausgehend von Guild (22), sowie von Hallpike und Cairns (17) - eine Obstruktion des Saccus endolymphaticus, welcher in einer Duraduplikatur

der hinteren Schädelgrube liegt, als ursächlich für den Endolymphhydrops erachtet. 1959 publizierten Lawrence und McCabe (23) ihre Theorie der überdruckbedingten Ruptur der Reissner-Membran, was zu einer Vermischung von kaliumreicher Endolympe und kaliumarmer Perilymphe im Perilymphraum führt. Diese „Kaliumintoxikation“ führe zu der akuten, anfallsartigen Labyrinth-Dysfunktion. Weitere Theorien zum Entstehen des Endolymphhydropses sind eine fehlerhafte Endolymphproduktion, zum Beispiel durch Störungen der Elektrolytregulation (wie durch eine Kaliumkanal-Dysfunktion (24)), eine gestörte Resorption der Endolympe oder eine Sekretion onkotisch wirksamer Substanzen in den Endolymphraum.

Anatomische Studien ließen jedoch an der Annahme, dass der Endolymphhydrops durch wiederholtes Einreißen der Reissner-Membran ursächlich für einen Morbus Menière ist, Zweifel aufkommen. Insbesondere Rauch et al. (25) zeigten, dass bei allen Morbus Menière-Patienten ein Endolymphhydrops nachweisbar war, jedoch auch bei vielen anderen Studienteilnehmern, die keine Morbus Menière-typischen Symptome aufwiesen. 2005 verfolgten Merchant et al. (21) einen ähnlichen Ansatz und untersuchten Felsenbeine von Patienten mit klinischer Diagnose Morbus Menière, sowie von Patienten mit histopathologischem Endolymphhydrops. Alle Patienten mit Morbus Menière hatten in mindestens einem Ohr einen Endolymphhydrops. Es fanden sich aber auch 9 Fälle mit idiopathischem und 10 Fälle mit sekundärem Endolymphhydrops ohne klassische Morbus Menière-Symptome, so dass der Endolymphhydrops eher als Marker bzw. als Notwendigkeit für einen Morbus Menière und nicht als direkte Ursache der Symptome bzw. als Epiphänomen angesehen werden sollte (2). Bei einem kausalen Zusammenhang zwischen Endolymphhydrops und Morbus Menière muss es daher einen oder weitere Kofaktoren geben, um aus einem asymptomatischen Endolymphhydrops einen symptomatischen Morbus Menière zu generieren (26).

Zudem untersuchten Sperling et al. (27) Felsenbeine von Patienten mit Morbus Menière und einer Kontrollgruppe bestehend aus Patienten mit Endolymphhydrops ohne otologische Symptome. Hierbei konnte nur bei 38% der Morbus Menière-Patienten eine Ruptur der Reissner-Membran nachgewiesen werden. Bei den Patienten mit asymptomatischem endolymphatischem Hydrops lag die Quote bei 8%.

Die genaue Entstehung des Endolymphhydropses, sowie die Genese des Morbus Menière scheinen nach aktueller Studienlage multifaktoriell, beziehungsweise eine komplexe Kaskade pathophysiologischer Prozesse zu sein (3, 28). Eine anatomische Obstruktion, eine Malabsorption von Endolympe, genetische Faktoren, Virusinfektionen oder immunologische Prozesse einschließlich Autoimmunerkrankungen werden diskutiert: Im Rahmen einer Obstruktion könnten vom Saccus endolymphaticus Hormone wie Saccin produziert werden, um die Endolymphproduktion anzuregen. Zudem könnten auch Glykoproteine gebildet werden, um die Endolympe durch Osmose Richtung Saccus endolymphaticus zu befördern (20).

Die Leistungsfähigkeit des Saccus endolymphaticus könnte aufgrund der Doppelaufgabe der Immunabwehr reduziert sein. Hierfür spricht eine Hypoplasie und subepitheliale Fibrose mit deutlicher Reduktion von Blutgefäßen, möglicherweise infolge abgelaufener viraler oder bakterieller Infekte (29). Dies könnten sowohl eine Masern- oder Mumpsinfektion, eine Otitis media, eine bakterielle Labyrinthitis oder aber eine Virusinfektion allgemein sein. Die Zeitspanne zwischen Infektion und Symptombeginn kann zwischen 10 und 25 Jahren liegen (30).

Histopathologische Studien konnten einen Endolymphhydrops bei Patienten mit chronischer Otitis media oder Labyrinthitis nachweisen, so dass infektiöse Partikel, Inflamationsprodukte oder Toxine, welche das Innenohr über die Blutbahn oder über die Rundfenstermembran erreichen,

ursächlich sein könnten (31, 32). Unterschiede in der Immunreaktion des einzelnen Individuums oder in der Viruslast könnten für die unterschiedlichen Manifestationen bzw. Schweregrade verantwortlich sein. Zudem könnte ein direktes Eindringen über die Rundfenstermembran zu unilateralen Erkrankungen führen, währenddessen eine hämatogene Ausbreitung für bilaterale Fälle ursächlich sein könnte. Diese Theorie wird durch den Nachweis von Cytomegalievirus-DNA in 78% der Biopsien des Saccus endolymphaticus bei Patienten mit Morbus Menière im Rahmen einer Saccus-Chirurgie gestützt (20).

Derebery et al. (33, 34) erforschten eine mögliche allergische Ursache, da sie höhere Allergie-Prävalenzen – sowohl von inhalativen Allergien als auch von Nahrungsmittelallergien - bei Patienten mit Morbus Menière fanden als in der Allgemeinbevölkerung. Kleine, zirkulierende Immunkomplexe könnten sich in Geweben ablagern und über Komplementfixation zu lokalen Entzündungsreaktionen führen (35). Bei Patienten mit Morbus Menière konnten in 32% bis 50% der Fälle erhöhte Level zirkulierender Immunkomplexe nachgewiesen werden (34). Diese Immunkomplexe könnten zu einer verstärkten vaskulären Permeabilität mit konsekutivem Ionen- und Flüssigkeitsungleichgewicht führen. Auch Tyrrell und Whinney fanden Hinweise auf Störungen des autonomen Nervensystems und des Immunsystems (8).

Ebenso könnte eine Otosklerose am Pathomechanismus des Endolymphhydropses beteiligt sein (36), da über Umbauvorgänge eine Stenose des vestibulären Aquädukts mit einer daraus resultierenden Malfunktion des Ductus und Saccus endolymphaticus entstehen kann.

Des Weiteren konnte bei Patienten mit Morbus Menière in der Woche vor und nach einem Schwindelanfall eine erhöhte Vasopressin-Konzentration im Serum festgestellt werden (37). Takeda et al. (38) konnten bei Meerschweinchen durch Gabe von Vasopressin über eine Woche einen Endolymphhydrops induzieren.

Als weiterer extrinsischer Faktor in der Pathogenese wird Stickoxid bzw. Stickoxidsynthetase im cochleovestibulären System diskutiert. Stickoxid ist ein potenter Vasodilatator und reguliert den cochleären Blutfluss. Zudem konnte in Studien gezeigt werden, dass Stickoxid toxische Effekte auf die Stria vascularis hat (39, 40).

In bis zu 20% der Fälle lässt sich eine genetische Ursache des Morbus Menière vermuten (20). Hierbei könnten HLA-Antigene (human leucocyte antigene, v.a. HLA-A2 und HLA-B44) bzw. Mutationen am kurzen Arm von Chromosom 6 eine Rolle als genetische Prädisposition spielen (41). Ebenso konnte in einer niederländischen Studie über Familien mit vestibulärer Dysfunktion und progredientem sensorineuralem Hörverlust eine P51S-Mutation (Missence-Mutation des COCH-Genes) im Bereich des DFNA9 auf Chromosom 14 identifiziert werden (42). Zudem könnten Mutationen in Genen für Kalium-Kanäle zu einer Dysfunktion dieser und somit zu rezidivierenden Elektrolytstörungen führen (24). Diese und weitere Studien zeigen, dass die genetische Basis des Morbus Menière komplex ist und voraussichtlich mehrere Gene involviert sind (20).

Des Weiteren werden prädisponierende anatomische Anomalien, wie ein hypoplastisches Mastoidezellsystem, eine Hypoplasie des vestibulären Aquädukts, ein reduziertes Trautmann-Dreieck und eine Hypoplasie des Aditus bzw. Antrums genannt (20, 43).

Zusammenfassend wird aktuell von einer multifaktoriellen Genese des Endolymphhydropses bzw. des Morbus Menière's ausgegangen. Die Pathophysiologie beinhaltet eher eine Schädigung der Ganglienzellen als eine Schädigung der sensorischen Haarzellen des Innenohres. Die Er-

krankung des Morbus Menière ist assoziiert mit einem mindestens einseitigen Endolymphhydrops. Viele Patienten mit unilateralem Morbus Menière weisen zudem einen asymptomatischen Endolymphhydrops auf der nicht betroffenen Seite auf. Ein Endolymphhydrops konnte jedoch auch bei nicht an einem Morbus Menière erkrankten Menschen festgestellt werden (5), so dass dieser in den Diagnosekriterien der AAOHNS (American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery) von 1995 (44) noch enthalten ist, aber nicht mehr in den aktuellen von 2015. Gürkov (2, siehe Bild 5) schlug daher eine neue Nomenklatur für Endolymphhydrops-bezogene Innenohrerkrankungen basierend auf klinischen Befunden und der Bildgebung vor:

Primary Hydropic Ear Disease (PHED)
Cochleovestibular type
Cochlear type
Vestibular type
Secondary Hydropic Ear Disease (SHED)
Cochlear/vestibular/cochleovestibular type, associated with:
VS
LVAS
Labyrinthitis, meningitis
Noise induced hearing loss
Trauma
Congenital hearing loss
Inner ear malformation

Bild 5: Nomenklatur-Vorschlag zu Endolymphhydrops-assoziierten Innenohrerkrankungen (2, Reproduktion mit Genehmigung des Verlags). Der cochleovestibuläre Typ entspricht der typischen Morbus Menière-Trias aus attackenartigem Schwindel, fluktuierendem Tieftonhörverlust und Tinnitus. Der cochleäre Typ steht für fluktuierenden oder akuten tieffrequenten sensorineuralen Hörverlust mit Endolymphhydrops. Der vestibuläre Typ entspricht Patienten mit rezidivierender peripherer Vestibulopathie mit Endolymphhydrops. Bei sekundärem Endolymphhydrops kann eine Ursache, wie zum Beispiel eine Malformation des Innenohres, ein Vestibularisschwannom (VS) oder ein Syndrom des erweiterten Aquaeductus vestibularis (LVAS) gefunden werden.

Zudem sollte die Bezeichnung „certain“, also sicher bzw. gesichert enthalten, wenn der Endolymphhydrops mittels MRT bildmorphologisch bestätigt wurde. Bei rein klinischer Diagnose ohne Bildgebung sollte die Bezeichnung „definite“, also definitiv, enthalten. Ein Patient mit rezidivierenden peripheren Schwindelattacken ohne begleitende Hörminderung mit Endolymphhydrops in der Bildgebung ohne Anhalt für eine sekundäre Genese hätte somit die Diagnose einer gesicherten, primären, hydropischen Ohrerkrankung (certain PHED) vom vestibulären Typ (2, 45).

2.4 Diagnostik bei Morbus Menière

Die Diagnose eines Morbus Menière basiert weiterhin auf der typischen Anamnese in Kombination mit Tonaudiogramm, Vestibularisprüfung und weiteren Innenohrtests. Die AAOHNS hat 1995 Diagnosekriterien festgelegt und dabei 4 verschiedene Evidenzgrade für das Vorliegen eines Morbus Menière definiert (vergleiche Bild 6):

Certain Meniere's disease

Definite Meniere's disease, plus histopathologic confirmation

Definite Meniere's disease

Two or more definitive spontaneous episodes of vertigo 20 minutes or longer

Audiometrically documented hearing loss on at least one occasion

Tinnitus or aural fullness in the treated ear

Other causes excluded

Probable Meniere's disease

One definitive episode of vertigo

Audiometrically documented hearing loss on at least one occasion

Tinnitus or aural fullness in the treated ear

Other causes excluded

Possible Meniere's disease

Episodic vertigo of the Meniere type without documented hearing loss, or

Sensorineural hearing loss, fluctuating or fixed, with dysequilibrium but without definitive episodes

Other causes excluded

Bild 6: AAOHNO Kriterien von 1995 (44, Reproduktion mit Genehmigung des Verlags).

Der Nachweis eines Endolymphhydropses in der modernen Bildgebung wird aktuell als äquivalente Alternative zur histopathologischen Bestätigung angesehen (1).

2015 wurden diese Kriterien überarbeitet und vereinfacht (siehe Bild 7):

Definite Meniere's disease

- At least two spontaneous episodes of vertigo, each lasting from 20 minutes to 12 hours
- Audiometrically documented low-frequency to medium-frequency sensorineural hearing loss in one ear, defining the affected ear on at least one occasion before, during or after one of the episodes of vertigo
- Fluctuating aural symptoms (hearing, tinnitus or fullness) in the affected ear
- Not better accounted for by another vestibular diagnosis

Probable Meniere's disease

- At least two episodes of vertigo or dizziness, each lasting from 20 minutes to 24 hours
- Fluctuating aural symptoms (hearing, tinnitus or fullness) in the affected ear
- Not better accounted for by another vestibular diagnosis

Criteria proposed by the Classification Committee of the Barany Society, the Japan Society for Equilibrium Research, the European Academy of Otology and Neurotology, the Equilibrium Committee of the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery and the Korean Balance Society²¹.

Bild 7: Revision der Diagnosekriterien von 2015 des Classification Committee der Bárány Society (5, Reproduktion mit Genehmigung des Verlags).

Basierend auf diesen Kriterien ist die Schwindelanamnese essenziell in der Diagnostik des Morbus Menière, ergänzt von einer Reihe an Innenohruntersuchungen. Einen spezifischen Test für das Vorliegen dieser Erkrankung gibt es jedoch nicht.

In der klinischen Untersuchung zeigt sich im Anfall zu Beginn meist ein kurzer Reiznystagmus zum erkrankten Ohr, anschließend jedoch ein Ausfallnystagmus zum gesunden Ohr. In der Erholungsphase kann ein Erholungsnystagmus zur erkrankten Seite beobachtet werden (9).

Der Begriff „Nystagmus“ bezeichnet unkontrollierbare, rhythmische Augenbewegungen. Hierbei finden sich zwei Bewegungskomponenten: Eine langsame Komponente mit Geschwindigkeiten von bis zu 100°/s und eine schnelle Komponente (sog. reflektorische Rückstellbewegung) von ca. 700°/s (11).

Im Rahmen der Diagnostik erfolgt ein Tonaudiogramm mit Tinnitus-Bestimmung zur Darstellung eines akuten Hörverlustes im Tieftonbereich bzw. einer schwankenden oder progredienten Schallempfindungsschwerhörigkeit im Tieftonbereich, sowie Bestimmung des meist tieffrequenten, im Anfall verstärkten Tinnitus aurium. Im ersten Stadium (vergleiche Bild 8) normalisiert sich das Hörvermögen nach dem Anfall. Im zweiten Stadium tritt zwar eine Besserung, aber keine Restitutio ad integrum mehr ein. Teilweise kann durch Gabe hyperosmotischer Substanzen, wie zum Beispiel Glycerol oral (9, 46) oder durch Diuretika (11) eine Verbesserung erreicht werden. In Stadium drei findet sich häufig eine pancochleäre Schwerhörigkeit von 50-60 dB ohne Fluktuationen. Zudem kann im Rahmen eines Fowler-Tests ein positives Recruitment im Sinne eines Lautheitsausgleichs als Zeichen einer einseitigen sensorischen Schwerhörigkeit festgestellt werden (9, 29).

Stadien des Morbus Menière

Stadium I Fluktuierendes Hörvermögen, das sich nach dem Anfall spontan normalisiert

Stadium II Fluktuierendes Hörvermögen, das sich
a) spontan bessert, aber nicht mehr normalisiert
b) nur nach osmotischer Therapie (zum Beispiel Glycerol-Test) bessert

Stadium III Deutliche Hörminderung ohne Fluktuation, weiterhin aber Schwindelanfälle

Stadium IV Ausgebrannter Morbus Menière

Bild 8: Die vier Stadien eines Morbus Menière (nach (29), mit Genehmigung des Verlags).

Zudem wird eine Elektrocochleographie (ECoChG) zur Bestimmung des Summationspotentials (SP) und des Aktionspotentials (AP) durchgeführt. Bei Morbus Menière zeigt sich meist ein hohes Verhältnis aus Summationspotential zu Aktionspotential im erkrankten Ohr (47, 48). Dies wird als abnormes elektrisches Potential aufgrund einer veränderten Elastizität der Basilarmembran durch

den cochleären Endolymphhydrops erachtet (1, 49, 50). Differentialdiagnostisch kann ein erhöhter SP-AP-Quotient auch bei Perilymphfisteln und bei einer Dehiszenz des oberen Bogengangs auftreten.

Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP) sind neurophysiologische Untersuchungen zur Beurteilung der Sacculus- und Utriculus-Funktion. Hierbei werden die Potentiale auf einen akustischen oder mechanischen (Knochenvibrations-) Reiz hin mittels Oberflächen Elektroden am M. sternocleidomastoideus (cVEMP – für den Sacculus) oder am M. obliquus inferior (oVEMP – für den Utriculus) erfasst (51, 52). Es können mehrere Ausschläge bei den cVEMPs entsprechend den Latenzzeiten ihres Auftretens definiert werden. Bei unilateral erkrankten Morbus Menière-Patienten zeigen sich meist niedrigere VEMP-Amplituden auf der erkrankten Seite im Vergleich zur nicht betroffenen Seite. Aus der Amplitude des einen Ohres geteilt durch die Summe der Amplituden beider Ohren wird dann ein Asymmetrie-Verhältnis errechnet, welches ab einem Wert von $> 0,33$ auffällig ist und mit dem Stadium des Morbus Menière korreliert. Erhöhte oder normale cVEMPs zeigen sich in den frühen Stadien, wohingegen reduzierte oder fehlende cVEMPs in den späten Stadien auftreten (5, 52-54). Erhöhte oVEMPs mit einem Asymmetrie-Verhältnis $> 0,40$ könnten als Zeichen eines kompensatorisch vergrößerten, utriculären Hydropses bei zunehmendem Druck im Utriculus angesehen werden.

Zudem erfolgt im Rahmen der Diagnostik eine Überprüfung der Vestibularisfunktion mittels kalorischer Prüfung und Kopf-Impuls-Test. Der Kopf-Impulstest überprüft den vestibulooculären Reflex (VOR) und den horizontalen Bogengang. Die kalorische Prüfung testet den Niederfrequenzbereich der horizontalen VOR-Funktion (0,002–0,004 Hz), während der Kopf-Impuls-Test eine Hochfrequenzstimulation (5–7 Hz) darstellt. Im Rahmen des Endolymphhydropses kommt es zu einer reduzierten kalorischen Reizantwort, wohingegen der Kopf-Impulstest meist normal ist (55, 56).

Die Darstellung des Endolymphhydropses mittels moderner Magnetresonanztomographie (MRT) wurde in den letzten Jahren ebenfalls diagnostischer Standard (siehe Bild 9). Initial erfolgte 2007 die Darstellung des Endolymphhydropses mittels intratympanaler Applikation Gadolinium-basierter Kontrastmittel mit anschließender dreidimensionaler FLAIR-Sequenz (fluid-attenuated inversion recovery) an einem 3 Tesla MRT-Gerät durch Nakashima et al. (57), weitere verschiedene Sequenzen folgten (58, 59). Die intratympanale Injektion stellt jedoch eine invasive Maßnahme dar und die intratympanale Anwendung Gadolinium-basierter Kontrastmittel erfolgt hier off-label, wobei sich aber in der klinischen Anwendung kein ototoxischer Effekt zeigte. Bei Patienten mit Mittelohrerkrankungen kann die intratympanale Applikation nicht angewendet werden. Ein weiterer Nachteil ist die lediglich einseitige Nachweisbarkeit des Endolymphhydropses am injizierten Ohr, dem sog. LEIM-Ohr (locally enhanced inner ear magnetic resonance imaging). Vorteilhaft ist jedoch die genauere Darstellung der Flüssigkeitsräume des Innenohres aufgrund der höheren Signalstärke und die geringe Wahrscheinlichkeit einer systemischen Reaktion (1, 57, 60, 61). Die MRT-Technik wurde daher weiter optimiert, so dass eine intravenöse Gabe Gadolinium-haltigen Kontrastmittels zur Darstellung des Endolymphhydropses ebenfalls möglich wurde (62-66).



Bild 9: Darstellung eines Endolymphhydrops mittels inversion recovery – MRT Aufnahme (2, Reproduktion mit Genehmigung des Verlags). Die Perilymphe stellt sich weiß dar, die erweiterten Endolymphräume erscheinen schwarz. Der lange Pfeil markiert den Apex und die beiden kurzen Pfeile die Basis der Cochlea, wohingegen der einzelne kleine Pfeil den in den posterioren Bogengang reichenden Endolymphhydrops hervorhebt.

Die Möglichkeit der Endolymphhydrops-Darstellung am Lebenden zeigte einerseits, dass Cochlea und Vestibulum unterschiedlich betroffen sein können. Andererseits kann häufig ein Endolymphhydrops am asymptomatischen kontralateralen Ohr nachgewiesen werden, bei Patienten mit klinisch einseitigem Morbus Menière in bis zu 65% der Fälle (4).

Der Endolymphhydrops im Vestibulum wird gemäß Nakashima et al. 2009 definiert als ein Flächenverhältnis von mehr als 33% des endolymphatischen Raums zum gesamten vestibulären Flüssigkeitsraum (2, 67). Hierauf basiert auch deren dreistufiges Graduierungssystem (siehe Bild 10):

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.

Bild 10: Einteilung des Endolymphhydrops in Cochlea und Vestibulum mittels MRT (67, Reproduktion mit Genehmigung des Verlags).

Der Grad des Endolymphhydropses korreliert mit der Krankheitsdauer und der Schwere der Symptome (Grad der Hörminderung und Grad des vestibulären Funktionsverlustes) (1).

2.5 Therapie bei Morbus Menière

Im akuten Anfall steht die symptomatische Therapie mit Antivertiginosa im Vordergrund. Zentral wirksame Antihistaminika mit anticholinergen Effekten wie Dimenhydrinat oder Meclozin werden aufgrund ihrer Doppelwirkung durch Unterdrücken des vestibulären Systems und der antiemetischen Wirkung gerne verwendet. Ebenso können Benzodiazepine wie Diazepam und Lorazepam aufgrund ihrer Wirkung als γ -Aminobuttersäure (englisch gamma-aminobutyric acid, also GABA)-Agonisten verwendet werden. GABA ist der hauptsächliche Neurotransmitter von inhibitorischen Synapsen, weshalb GABA-Agonisten zu einer Abnahme der neuronalen Feuerungsrate im Gehirn und in den Gleichgewichtskernen führen. Im stationären Setting können zu einem Kortison-Bolus zusätzlich Procain oder Pentoxifyllin zur Förderung der Innenohrdurchblutung oder Furosemid mit gegebenenfalls Mannitol-Lösung intravenös verabreicht werden (5, 29).

Zur Anfallsprophylaxe zählt primär die Minimierung der Risikofaktoren bzw. die Behandlung von assoziierten Erkrankungen, wie zum Beispiel einer Migräne. Diese sollte zum Beispiel mittels Topiramat, Calcium-Kanal-Blockern wie Verapamil oder Flunarizin, Beta-Blockern oder mittels Acetazolamid eingestellt werden (5). Weiterhin sollte eine Behandlung vaskulärer Risikofaktoren wie einer arteriellen Hypertension oder einer Hypercholesterinämie erfolgen. Außerdem sollte auf einen Alkohol- und Nikotinkonsum verzichtet werden und im Falle eines vorliegenden Schlaf-Apnoe-Syndroms dieses ebenfalls behandelt werden (3, 5).

Obwohl viele der bisherigen Therapie-Optionen auf veralteten Annahmen beruhen, haben sie dennoch einen nachgewiesenen therapeutischen Wert. Eine salzarme Diät und Lifestyle-Veränderungen können bei bis zu 60% der Patienten die Schwindelanfälle kontrollieren (3, 68). Zudem profitieren viele Patienten von einer Diuretika-Einnahme wie zum Beispiel von Hydrochlorothiazid (29) und Acetazolamid (69). Rauch et al. (68) führten hierzu als Erklärung an, dass das an einem Morbus Menière erkrankte Ohr seine Fähigkeit verloren hat, den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt zu kontrollieren. Daher könne das Ohr variierende Salzlevel nicht mehr ausgleichen. Daher sei ein konstant aufgenommener Salzgehalt wichtiger als eine besonders niedrige Salzaufnahme, denn es sollen primär Schwankungen in der täglichen Salzaufnahme verhindert werden. Diuretika haben einen tiefgreifenden Effekt auf Ionenpumpen und Ionengradienten in der Niere und auch im Innenohr. Daher beruht die Wirkung der Diuretika nicht, wie bisher angenommen, in einer Dehydratation des Innenohres, sondern auf der positiven Beeinflussung der Innenohrflüssigkeit und der Elektrolytverarbeitung (3). Ebenso können größere Veränderungen des Koffein- und Alkoholkonsums eine Störung der Homöostase-Mechanismen des Innenohres bei Morbus Menière verursachen. Genauso können Schlafmangel, Stress, hormonelle Veränderungen und Allergien die Homöostase gefährden.

Betahistin wird in Europa häufig und langfristig eingesetzt. Hierbei handelt es sich um einen Histamin-Rezeptor-Agonist, welcher die Mikrozirkulation im Innenohr erhöht (5, 29, 69-71). Bei schlechter Verträglichkeit kann auch ein Pentoxifyllin-Präparat verabreicht werden. Auch mit einer

Kombination aus Cinnarizin und Dimenhydrinat konnten gute therapeutische Ergebnisse erreicht werden (72). Cinnarizin dämpft die Hyperreagibilität der vestibulären Haarzellen und steigert die Innenohrperfusion.

Eine weitere Therapieoption ist die intratympanale Injektion von Dexamethason in Lokalanästhesie. Die Aufnahme erfolgt anschließend über das runde und ovale Fenster (5, 6). Es wird angeraten drei Injektionen innerhalb von zwei Wochen durchzuführen. Hiermit kann in bis zu 91% der Fälle eine Kontrolle der Schwindelanfälle erreicht werden (3). Der genaue Wirkmechanismus von intratympanalen Steroiden ist aktuell noch unklar, jedoch ist Dexamethason ein starker Immunmodulator und es scheint bei Morbus Menière auch eine immunologische Komponente in der Pathogenese zu geben (29). Ebenfalls ist eine Beeinflussung des Salz- und Flüssigkeitshaushaltes des Innenohres mit Stabilisierung der Ionenhomöostase über die mineralocorticoide Wirkung möglich (3). Da der Effekt von intratympanalen Steroiden temporär ist, kann eine erneute Behandlung bei Wiederauftreten von Schwindelattacken notwendig sein.

Alternativ zur intratympanalen Injektion kann auch eine direkte Applikation von Kortikoid-getränkten Schwämmchen in die Rundfensternische im Rahmen einer Endoskopie erfolgen. Zudem kann auch eine intratympanale Labyrinthanästhesie mittels intratympanaler Injektion von beispielsweise Lidocain erfolgen (5).

Bei einigen Patienten führte bereits eine Paukenröhrcheneinlage zu einer Symptomkontrolle oder zumindest zu einer Besserung der Beschwerden (6). Gegebenenfalls kann nach Einlage auch eine Druckpulsbehandlung mittels Meniett®-Niedrigdruckgenerator (Medtronic Xomed Inc., Minneapolis, USA) erfolgen. Hierbei handelt es sich um einen Generator zur lokalen Niedrigdruckapplikation, welcher 0,6-Sekunden-Impulse mit einer Wiederholungsrate von 6 Hz über einen dicht abschließenden Ohrstöpsel an den Gehörgang abgibt. Durch diese rezidivierende Erhöhung des perilymphatischen Druckes soll der Ventilmechanismus im longitudinalen Endolymphfluss im Sinus endolymphaticus beeinflusst werden und somit zu einer Reduktion des Endolymphhydropses führen (73, 74).

Auch die Tenotomie der Tensor-tympani-Sehne wird als Therapieverfahren angegeben, jedoch kaum noch praktiziert (1).

Bei therapieresistenten Schwindelattacken unter konservativen Maßnahmen ist eine chirurgische Intervention indiziert. Hierbei wird zwischen labyrinthhaltenden und labyrinthzerstörenden Therapien unterschieden. Die Dekompression des Saccus endolymphaticus, ggf. mit Shunt-Anlage, ist nicht-destruktiv und hörerhaltend und somit Therapie der ersten Wahl, insbesondere in den Stadien II a und II b. Über eine Mastoidektomie erfolgt eine Freilegung des Saccus endolymphaticus. Der Eingriff kann in Lokalanästhesie erfolgen und ist ausgesprochen risikoarm (3, 5, 29). Hierbei liegt die Erfolgsrate bei ca. 70-90% (3, 5). Eine Drainage des Saccus endolymphaticus wird kontrovers diskutiert, da hiermit zusätzliche Risiken für das Innenohr entstehen und die verwendeten Kunststoffe Abstoßungsreaktionen oder Fibrosen verursachen können. Die Shunt-Anlage erfolgt häufig bei Patienten mit bilateraler Erkrankung, da diese Patienten meist nicht für eine ablativ Therapie in Frage kommen (5).

Bei ablativen Therapien werden die Haarzellen, das Labyrinth oder der Nervus vestibularis zerstört, weshalb diese primär in Stadium III zur Anwendung kommen. Auch hier liegen die Erfolgsraten bei 80-90% (5). Die häufigste Therapieform hier ist die intratympanale Gentamicin-Injektion (5, 6, 29, 69, 75). Das ototoxische Antibiotikum sorgt für die Entstehung reaktiver Sauerstoffradikale und triggert die Caspase-abhängige Apoptose von Haarzellen. Meist wird das Gentamicin über einen Katheter oder über ein liegendes Paukenröhrchen in mehreren kleinen Einzeldosen

über vier bis fünf Tage in das Paukenhöhlenlumen appliziert. Eine Cochlea-Protektion mittels einer temporären bindegewebigen Obliteration der Rundfensternische kann im Rahmen eines kleinen Eingriffs in Lokalanästhesie und der erstmaligen Applikation erfolgen. Hiermit kann das Ertaubungsrisiko auf unter 5% reduziert werden (29). Bei beidseitigem Morbus Menière kann auch eine parenterale Gentamicin-Applikation mit Titration unter täglicher Audiometrie-Kontrolle zur Dämpfung des vestibulären Systems erfolgen. Die Labyrinthektomie und die Neurektomie des N. vestibularis bzw. die Exzision des Ganglion scarpae sind nur bei Versagen aller anderen Therapie-Optionen indiziert (6, 29). Hierfür stehen vier Zugangswege zur Verfügung: transtemporal extradural, retrolabyrinthär, subokzipital retrosigmoidal oder translabyrinthär. Da die Labyrinthektomie mit einer Zerstörung des Hörvermögens einhergeht, sollte diese Therapie nur bei Patienten mit schwerwiegendem Hörverlust bzw. an Taubheit grenzender Schwerhörigkeit und mit simultaner Cochlear-Implant Versorgung erfolgen (5).

2.6 Darstellung der VII. & VIII. Hirnnerven

2.6.1 Anatomische Studien

Anfangs erfolgte die Exploration der VII. und VIII. Hirnnerven mittels anatomischer Studien. Im Jahr 1992 untersuchten Felix et al. (76) den N. cochlearis in Felsenbeinen von normalhörenden und schwerhörigen Patienten, wobei die Mittelwerte der Nervendurchmesser bei $4,2 - 5,5 \mu\text{m}$ lagen. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen normalhörenden und schwerhörigen Patienten. Jedoch wiesen Patienten mit akustischem Trauma den geringsten Durchmesser auf, Patienten mit neuraler Presbyakusis den größten Durchmesser. Aufgrund der geringen Fallzahl von 7 Felsenbeinen ist die Aussagekraft dieser Studie jedoch gering. Im selben Jahr veröffentlichten Nadol et al. (77) ihre Untersuchung von 47 Felsenbeinen (5 normalhörende und 42 schwerhörige bzw. ertaubte Patienten). Hier zeigte sich der N. cochlearis mit einem maximalen Durchmesser von $1,04 \pm 0,11 \text{ mm}$ bei normalhörenden und mit $0,81 \pm 0,15 \text{ mm}$ bei ertaubten Patienten. Es konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht der Patienten, dem Alter zum Todeszeitpunkt, der Dauer des Hörverlustes bzw. der Dauer der Ertaubung festgestellt werden.

2.6.2 Kombinierte Studien bzw. Kinderstudien

Kim et al. (78) verglichen MRT-Aufnahmen mit Sektionsbefunden bezüglich der anatomischen Gegebenheiten der VII. und VIII. Hirnnerven im Kleinhirnbrückenwinkel und im inneren Gehörgang. Hierbei zeigte sich in 38 % der Fälle der N. facialis gleich groß wie der N. cochlearis, welche beide größer als der N. vestibularis superior waren (siehe Bild 11). In 26 % der Fälle war der N. facialis größer als der N. cochlearis, in 21 % der Fälle war der N. cochlearis größer. In 19 % der Fälle waren die Nn. vestibularis superior und inferior gleich groß, in der Regel war jedoch der N. vestibularis inferior der kleinste der vier Nerven.

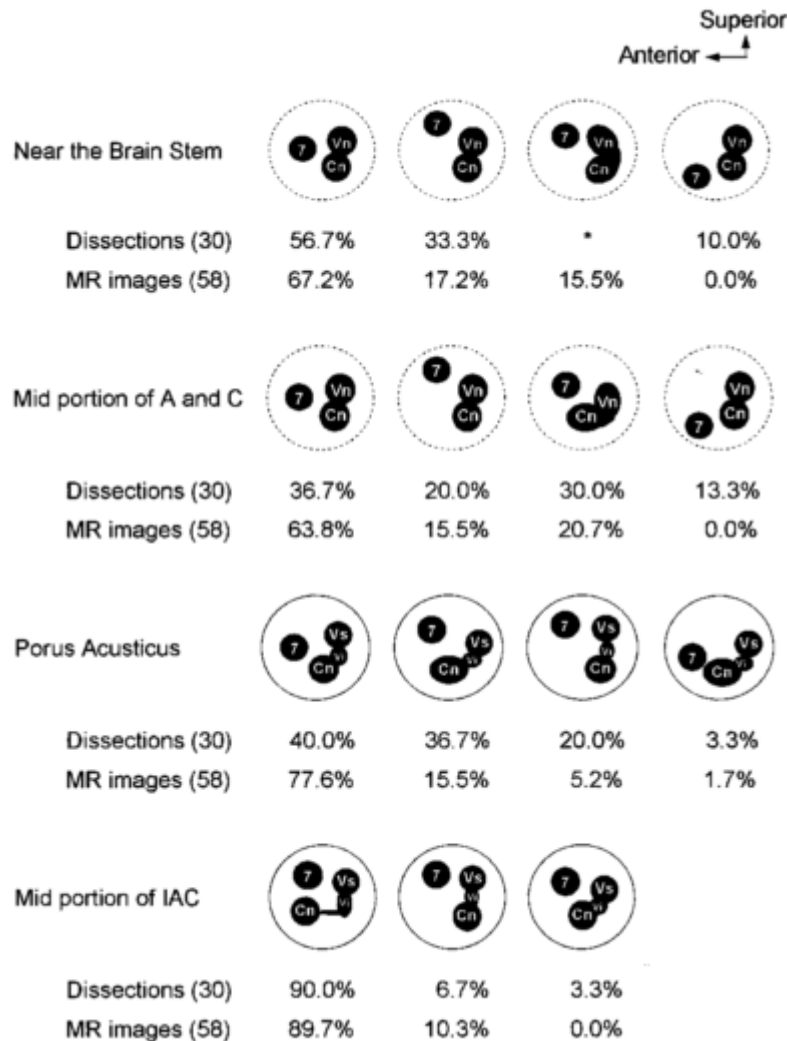


Bild 11: Topografie des N. facialis (hier mit der Zahl 7 dargestellt), des N. cochlearis (Cn) und des N. vestibularis (Vn) mit seiner Aufteilung in den N. vestibularis superior (Vs) und inferior (Vi) nach Kim et al. (78, Reproduktion mit Genehmigung des Verlags).

Im Rahmen der Cochlea-Implantat-Forschung erfolgten auch Studien (13, 79-83) zur Beurteilung von N. cochlearis und innerem Gehörgang zum Ausschluss einer Aplasie bzw. Malformation, welche jedoch meist an Kindern erfolgten. Li et al. (80) zum Beispiel untersuchten Kinder mit kongenitalem sensorineuralem Hörverlust mittels CT und 1,5 Tesla MRT und definierten $1,78 \pm 0,10$ mm als normalen Durchmesser für den N. cochlearis. Auch hier war der N. cochlearis in 90 % größer als die Nn. vestibularis superior und inferior, in 65 % war er auch größer als der N. facialis. Morita et al. (81) fanden bei Kindern am Fundus des inneren Gehörgangs einen durchschnittlichen Durchmesser des N. cochlearis von $0,9 \pm 0,2$ mm. Der VIII. Hirnnerv wurde am Eingang des inneren Gehörgangs mit $1,2 \pm 0,3$ mm angegeben. Vorangegangene Untersuchungen (84) an gesunden Erwachsenen hatten größere Durchmesser ergeben: N. facialis mit $1,1 \pm 0,2$ mm, N. cochlearis mit $1,2 \pm 0,2$ mm und N. vestibularis mit $1,5 \pm 0,2$ mm, sowie der VIII. Hirnnerv im Kleinhirnbrückenwinkel mit $1,8 \pm 0,2$ mm. Dennoch konnte bei den Kindern keine signifikante Korrelation zwischen Nervendicke und Alter gefunden werden.

2.6.3 MRT-Studien

Herman et al. (85) untersuchten nach dem Spracherlernen ertaubte und normalhörende Patienten mittels CISS- (constructive interference in steady state) Sequenz und erfassten am Fundus des inneren Gehörgangs den Nervendurchmesser des N. cochlearis mittels Höhe und Breite, woraus die Querschnittsfläche errechnet wurde. Die Fläche des N. cochlearis wurde bei den ertaubten Patienten mit $0,61 \pm 0,16 \text{ mm}^2$ und bei den Normalhörenden mit $0,94 \pm 0,28 \text{ mm}^2$ angegeben. Die Durchmesser (anterior-posterior und superior-inferior) lagen in der Gruppe der Ertaubten bei $0,85 \pm 0,13 \text{ mm}$ und $0,90 \pm 0,15 \text{ mm}$, bei den Normalhörenden bei $1,07 \pm 0,17 \text{ mm}$ und $1,10 \pm 0,17 \text{ mm}$. Sildiroglu et al. (86) verglichen ältere Patienten mit sensorineuralem Hörverlust mit normalhörenden Probanden mittels 3DFT-CISS (three-dimensional Fourier transformation constructive interference in steady state) Sequenz und die mittlere Fläche des N. cochlearis wurde in der Kontrollgruppe mit $0,0252 \text{ cm}^2$ angegeben, während die Gruppe der Schwerhörigen eine mittlere Fläche von $0,0232 \text{ cm}^2$ aufwies. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand nicht. Auch eine Differenzierung nach Geschlecht war ohne statistische Signifikanz.

Messdaten zum N. fazialis und N. cochlearis liefern zum Beispiel Peng et al. (87), welche mittels 3D-FIESTA (fast imaging employing steady-state acquisition) erwachsene Patienten mit Hör-Neuropathie-Spektrum-Störung mit Patienten mit sensorineuralem Hörverlust und mit normalhörenden Patienten verglichen. Die Messung von langem und kurzem Durchmesser, sowie der Nervenquerschnittsfläche erfolgte am Fundus des inneren Gehörgangs. Die Normalhörenden wiesen einen N. cochlearis von $1,03 \pm 0,08 \text{ mm}$, $0,79 \pm 0,08 \text{ mm}$ und $0,70 \pm 0,10 \text{ mm}^2$, sowie einen N. fazialis von $0,84 \pm 0,10 \text{ mm}$, $0,68 \pm 0,11 \text{ mm}$ und $0,50 \pm 0,12 \text{ mm}^2$ auf. Bei den Patienten mit sensorineuralem Hörverlust ergaben sich Werte von $0,97 \pm 0,07 \text{ mm}$, $0,66 \pm 0,09 \text{ mm}$ und $0,57 \pm 0,07 \text{ mm}^2$ für den N. cochlearis und von $0,84 \pm 0,09 \text{ mm}$, $0,62 \pm 0,07 \text{ mm}$ und $0,46 \pm 0,05 \text{ mm}^2$ für den N. fazialis. Polat et al. (15) untersuchten den inneren Gehörgang und die darin verlaufenden Nerven bei Patienten mit Tinnitus und einer gesunden Kontrollgruppe mittels einer 3D-FIESTA Sequenz. Hierbei ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Durchmessern von N. cochlearis, N. fazialis, N. vestibularis superior und inferior darstellen. Die Nervenquerschnittsflächen der Tinnitus-Gruppe wurden mit $0,44 \pm 0,23 \text{ mm}^2$ für den N. fazialis, $0,54 \pm 0,13 \text{ mm}^2$ für den N. vestibularis superior, $0,31 \pm 0,13 \text{ mm}^2$ für den N. vestibularis inferior und $0,57 \pm 0,21 \text{ mm}^2$ für den N. cochlearis angegeben, die Kontrollgruppe mit $0,49 \pm 0,24 \text{ mm}^2$, $0,55 \pm 0,24 \text{ mm}^2$, $0,32 \pm 0,24 \text{ mm}^2$ und $0,64 \pm 0,37 \text{ mm}^2$.

Bild 12 zeigt eine Übersicht weiterer Studien mit den dazugehörigen Messwerten von Nervendurchmessern und Querschnittsflächen.

Author	Method	Nerve	Measurements
Jaryszak et al	3D CISS, normal hearing patients	CN medially to IAC fundus	vertical diameter 1.4 ± 0.21 mm horizontal diameter 1.0 ± 0.15 mm CSA 1.1 ± 0.26 mm ²
Nakamichi et al	3D CISS, normal hearing patients	CN closest to IAC fundus	long diameter 1.35 ± 0.16 mm short diameter 0.99 ± 0.18 mm CSA 1.07 ± 0.30 mm ²
		FN nearest to IAC fundus	long diameter 1.18 ± 0.17 mm short diameter 0.87 ± 0.16 mm CSA 0.83 ± 0.27 mm ²
Kang et al	3D DRIVE, normal hearing children & adults	CN in the middle of the IAC	vertical diameter 1.10 ± 0.21 mm horizontal diameter 1.11 ± 0.20 mm CSA 0.98 ± 0.33 mm ²
		FN in the middle of the IAC	vertical diameter 0.95 ± 0.21 mm horizontal diameter 1.03 ± 0.22 mm CSA 0.79 ± 0.31 mm ²
Giesemann et al	T2-weighted fluid attenuated IR, T2-weighted turbo spin-echo, T1-weighted spin echo & T2-weighted 3D VFA TSE, children, cn hypoplasia	CN, area of cochlear aperture	vertical diameter 0.65 mm horizontal diameter 0.6 mm ranges: 0.6-1.0 mm & 0.4-0.8 mm
Guclu et al	anatomical cadaveric study	VIII near brainstem	thickness 2.31 ± 0.68 mm

Bild 12: Tabelle aus der ersten Publikation (88, Reproduktion mit Genehmigung des Verlags), welche einen Teil der bisher veröffentlichten Nervendurchmesser und -Flächen diverser Studien (82, 89-92) in der Übersicht zeigt. Hierdurch werden die verschiedenen Größenangaben je nach Modalität, Sequenz, Messlokalisierung und Messart (vertikal-horizontal vs. langer und kurzer Durchmesser) verdeutlicht. Die Fläche (cross-sectional area) wird teilweise aus Länge und Breite errechnet, teilweise durch manuelle Umrandung des Nervenquerschnitts vermessen.

2.6.4 Motivation und Zielsetzung der Arbeit

Da es unseres Wissens nach zum Zeitpunkt der Konzeption dieses Dissertationsvorhabens keine Studien zur Morphologie der VII. und VIII. Hirnnerven bei Morbus Menière-Patienten gab und - wie vorangegangen gezeigt - diverse Studien mit 1,5 Tesla und 3 Tesla MRT-Daten und multipelsten Sequenzparametern und Messarten, sowie an diversen Messpunkten bei anderen Krankheitsbildern erfolgt waren, führten wir eine systematische Untersuchung der VII. und VIII. Hirnnerven in ihrem Verlauf vom Kleinhirnbrückenwinkel durch den inneren Gehörgang zum Innenohr mittels LEIM bei Patienten mit Morbus Menière durch. Zusätzlich erfolgte neben dem Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe eine Analyse etwaiger Veränderungen in Abhängigkeit der Erkrankungsdauer. Des Weiteren führten wir einen Vergleich zweier CISS- und zweier FLAIR-Sequenzen mit jeweils unterschiedlichen Schichtdicken durch zur Darstellung und Beurteilung etwaiger Mittelwertabweichungen aufgrund von Partialvolumeneffekten, veränderter Auflösung und Gewichtung.

3. Zusammenfassung:

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 3 Tesla-MRT-Aufnahmen des Felsenbeins mit bis zu vier verschiedenen Sequenzen (zwei constructive interference in steady state (CISS) Sequenzen mit unterschiedlicher Schichtdicke und zwei fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) Sequenzen mit unterschiedlicher Schichtdicke) bei Patienten mit sicherem Morbus Menière akquiriert und anschließend ausgewertet. Anhand der MRT-Befunde und der klinischen Daten aus den HNO-ärztlichen Patientenakten wurde zudem erfasst, ob es sich um einen unilateralen oder bilateralen Morbus Menière handelt. Die Messungen erfolgten an Transversalschnitten adjustiert an den jeweiligen Nervenverlauf und es wurden jeweils der längste Durchmesser (LD), der kurze Durchmesser (SD) senkrecht zum längsten Durchmesser und die Fläche (CSA - manuell mittels Markierung der Grenze) erhoben. Es erfolgte jeweils die Messung des VII. und VIII. Hirnnerven im Kleinhirnbrückenwinkel (CPA), sowie des N. cochlearis, des oberen und des unteren Vestibularisnerven innerhalb des inneren Gehörgangs. Des Weiteren wurde der VII. Hirnnerv zusätzlich mittig innerhalb des inneren Gehörgangs und lateral am Fundus des inneren Gehörgangs gemessen.

In der ersten Studie wurden die Hirnnerven von Morbus Menière-Patienten mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Da bei der Kontrollgruppe nur eine T2-gewichtete CISS-Sequenz erfolgte, wurde auch nur diese Sequenz bei der Studiengruppe verwendet. Der Vergleich der beiden Gruppen ergab einen statistisch signifikanten Unterschied der Flächenmessungen, welcher auch nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen bestand. Entgegen der angenommenen Nervenatrophie zeigte sich jedoch eine statistisch signifikant größere Fläche bei der Studiengruppe, unabhängig, ob es sich um die erkrankte oder um die klinisch gesunde Seite handelte. Bei den Durchmessern konnten nur vereinzelt signifikante Unterschiede festgestellt werden. Zudem zeigten sich ebenfalls statistisch signifikant größere Flächenmessungen im Verlauf des VII. Hirnnerven, was die Theorie einer Mediatoren-basierten Pathophysiologie stützt.

In der zweiten Studie erfolgte eine Analyse der Hirnnervendicke bei den Morbus Menière-Patienten hinsichtlich der verwendeten MRT-Sequenzen (CISS-0.4, CISS-0.6, FLAIR-0.5 und FLAIR-0.3), der erkrankten und der klinisch gesunden Seite, sowie der Erkrankungsdauer. Es wurden die gleichen Messungen (Fläche, längster und kurzer Durchmesser) an den gleichen Messpunkten wie in der vorangegangenen Studie erhoben und analysiert. Es zeigten sich nach Bonferroni-Korrektur keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der klinisch gesunden und der erkrankten Seite bei unilateral an Morbus Menière erkrankten Patienten – unabhängig von der verwendeten Sequenz. Dies könnte auf einen systemischen Prozess mit subklinischer Reaktion des kontralateralen Ohres hindeuten wie zum Beispiel einen autoimmunen Prozess oder eine genetische Prädisposition. Zudem zeigte sich keine Korrelation zur Erkrankungsdauer, denn es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit weniger als 12 Monaten Symptomen und Patienten mit 12 - 120 Monaten Symptomen, sowie denen mit mehr als 120 Monaten Symptomen. Beim Vergleich der verschiedenen Sequenzen bestanden unterschiedliche Mittelwerte bei den gleichen Patienten am selben Messpunkt in Abhängigkeit der verwendeten Sequenz. Diese Unterschiede können auf die unterschiedlichen Sequenzparameter, Schichtdicke und Partialvolumeneffekte, sowie auf die geringe Fallzahl zurückgeführt werden. Sie zeigen aber die Schwierigkeit, Normwerte für Nervendicken aus MRT-Studien zu generieren.

4. Abstract (English):

As part of this work, 3 Tesla MRI images of the temporal bone with up to four different sequences (two constructive interference in steady state (CISS) sequences with different slice thicknesses and two fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences with different slice thicknesses) were acquired from patients with certain Menière's disease, then evaluated. Based on the MRI findings and the clinical data from the ENT patient files, it was also recorded whether it was unilateral or bilateral Menière's disease. The measurements were made on transverse sections adjusted to the nerve course and the longest diameter (LD), the short diameter (SD) perpendicular to the longest diameter and the cross-sectional area (CSA - manually by marking the border) were recorded. The 7th and 8th cranial nerves were measured in the cerebellopontine angle (CPA), as well as the cochlear nerve, the superior and inferior vestibular nerves within the internal auditory canal. The 7th cranial nerve was also measured centrally within the internal auditory canal (meatus) and laterally at the fundus of the internal auditory canal.

In the first study, the cranial nerves of Menière's disease patients were compared with those of a healthy control group. Since only a T2-weighted CISS sequence was used in the control group, only this sequence was used in the study group. The comparison of the two groups showed a statistically significant difference in the measurements of the cross-sectional areas, which also persisted after applying Bonferroni correction for multiple testing. Contrary to the assumed nerve atrophy, however, there was a statistically significantly larger cross-sectional area within the study group, regardless of whether it was the affected or the clinically healthy side. In the case of the diameters, significant differences could only be found in isolated cases. In addition, there were also statistically significantly larger cross-sectional areas within the course of the 7th cranial nerve, which supports the theory of a mediator-based pathophysiology.

The second study carried out an analysis of the thickness of the cranial nerves in Menière's disease patients regarding the MRI sequences used (CISS-0.4, CISS-0.6, FLAIR-0.5 and FLAIR-0.3), the affected and clinically healthy side, and the symptom duration. The same measurements (area, longest and short diameter) were taken and analyzed at the same measuring points as in the previous study. After Bonferroni correction, there were no statistically significant differences between the clinically healthy and the affected side in patients with unilateral Menière's disease - regardless of the sequence used. This could indicate a systemic process with a subclinical reaction of the contralateral ear such as an autoimmune process or a genetic predisposition. In addition, there was no correlation according to symptom duration, because there were no statistically significant differences between patients with symptoms less than 12 months and patients with symptoms 12 - 120 months, as well as those with symptoms more than 120 months. When comparing the different sequences, there were different mean values within the same patients at the same measuring point, depending on the sequence used. These differences can be traced back to different sequence parameters, slice thickness and partial volume effects, as well as to the relatively low number of cases. However, they show the difficulty of generating standard values for nerve thickness from MRI studies.

5. Paper I

Morphometric evaluation of facial and vestibulocochlear nerves using Magnetic Resonance Imaging: comparison of Menière's disease ears with normal hearing ears

Henneberger A, Ertl-Wagner B, Reiser M, Gurkov R, Flatz W.

European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2017;274(8):3029-39.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28584970/>

[Morphometric evaluation of facial and vestibulocochlear nerves using magnetic resonance imaging: comparison of Menière's disease ears with normal hearing ears - PubMed](#)

Abstract

Loss of neural structures (such as hair cells or neurones within the spiral ganglion) has been proposed to be involved in Menière's disease (MD) (Spoendlin et al. Acta oto-laryngologica Supplementum 499:1-21, 1; Merchant et al. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Feder Oto-Rhino-Laryngol Soc (EUFOS) Affil German Soc Oto-Rhino-Laryngol Head Neck Surg 252(2):63-75, 2; Tsuji et al. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 81:26-31, 3; Kariya, Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol 28(8):1063-1068, 4; Megerian Laryngoscope 115(9):1525-1535, 5) but this has yet to be confirmed. Therefore, the aim of this study was to investigate morphometric changes of VIIth and VIIIth cranial nerve in MD. MD is characterized by episodic vertigo, tinnitus, fluctuating hearing loss, and aural fullness. The exact pathophysiological mechanisms involved such as viral infections, autoimmune processes, genetic predisposition, cellular apoptosis, and oxidative stress are still not clear. Using a T2-weighted 3D-GE "constructive interference in steady state" (CISS) 3T magnetic resonance imaging (MRI) sequence, we evaluated the properties of the VIIth and VIIIth cranial nerves as they passed from the cerebellopontine angle to the inner ear modiolus. 21 patients with MD were examined along with 39 normal controls. Bidirectional nerve diameters and cross-sectional areas (CSA) were measured in a transverse plane. The comparison of study and control group showed statistically significant ($P < 0.000595$ after Bonferroni correction) differences between the CSA measurements. The facial, cochlear, superior vestibular, and inferior vestibular nerves (FN, CN, SVN, IVN) of MD patients were significantly larger than those of the control group, both on the MD-affected side and on the healthy side. Thus for example, the cochlear nerve CSA measurements were $0.69 \pm 0.14 \text{ mm}^2$ ($P < 0.0001$) in the affected ears of the unilateral MD group, $0.70 \pm 0.12 \text{ mm}^2$ ($P < 0.0001$) in the affected ears of the cohort including the bilateral MD group, $0.71 \pm 0.13 \text{ mm}^2$ ($P < 0.0001$) in the non-affected ears of the MD patients, as compared to $0.46 \pm 0.14 \text{ mm}^2$ in the control group. The perpendicular nerve diameters were found to vary according to site of measurement and type of measurement used. For example a statistically significant enlargement of the short diameter measurements of the SVN at the level of the meatus was found, but not of long diameter measurements at the same site. Although cellular death would theoretically be expected to lead to a decreased nerve thickness, our data showed a swelling of cranial nerves VII and VIII within the study group compared to our normal hearing control group. The similar reaction of the facial nerve supports mediator-based theories of MD pathophysiology.

6. Paper II

Morphometric evaluation of facial and vestibulocochlear nerves using magnetic resonance imaging in patients with Menière's disease

Flatz WH, Henneberger-Kunz A, Schinner R, Müller-Lisse U, Reiser M, Ertl-Wagner B.

AJNR Am J Neuroradiol. 2024 Oct 15:ajnr.A8537. doi: 10.3174/ajnr.A8537. Epub ahead of print. PMID: 39406512.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39406512/>

[Morphometric evaluation of facial and vestibulocochlear nerves using magnetic resonance imaging in patients with Menière's disease - PubMed \(nih.gov\)](#)

Abstract

BACKGROUND AND PURPOSE: Menière's disease (MD) is a condition of unknown etiology, involving genetic predisposition, autoimmune processes, viral infections, cellular apoptosis, and oxidative stress. This study aimed to investigate potential differences in the VIIth and VIIIth cranial nerves in MD patients using Hydrops-MRI (FLAIR) for morphometric evaluations.

MATERIALS AND METHODS: Using a 3T MRI scanner, constructive-interference-in-steady-state (CISS) and 3D-FLAIR-inversion-recovery (FLAIR) sequences were acquired. We evaluated the morphometrics of the VIIth and VIIIth cranial nerves from the cerebellopontine angle to the internal auditory canal fundus, comparing the non-affected and affected sides. Furthermore, we examined the findings in relation to symptom duration and evaluated feasibility of FLAIR-imaging in morphometry of cranial nerves.

RESULTS: A total of 53 MD patients with unilateral symptoms were included. After statistical analysis, no significant differences were found regarding morphometric changes in the affected side compared to the non-affected side of the VIIth and VIIIth cranial nerves. There was also no significant difference between morphometric evaluations of patients with different symptom durations. The morphometric evaluation using Hydrops-MRI-Sequences (FLAIR) showed no significant difference compared to established morphometric highly T2-weighted imaging (CISS).

CONCLUSIONS: Our data found no differences in nerve morphometry between clinically non-affected and affected sides in unilateral MD patients, nor any correlation with symptom duration. This contrasts with previous findings of correlations between clinical features and endolymphatic hydrops. A disease process starting before clinical symptom onset could be a possible explanation. Morphometric evaluation of brain nerves using Hydrops-MRI-Sequences is practical and provides similar results to T2-weighted imaging, improving patient comfort and reducing MRI scan time.

7. Literaturverzeichnis

1. Plontke SK, Gürkov R. [Menière's Disease]. *Laryngo- rhino- otologie*. 2015;94(8):530-54.
2. Gürkov R. Meniere and Friends: Imaging and Classification of Hydropic Ear Disease. *Otology & neurotology* : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology. 2017;38(10):e539-e44.
3. Berlinger NT. Meniere's disease: new concepts, new treatments. *Minnesota medicine*. 2011;94(11):33-6.
4. Pykkö I, Nakashima T, Yoshida T, Zou J, Naganawa S. Meniere's disease: a reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the MRI visualisation of endolymphatic hydrops. *BMJ open*. 2013;3(2).
5. Nakashima T, Pykkö I, Arroll MA, Casselbrant ML, Foster CA, Manzoor NF, et al. Meniere's disease. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16028.
6. Syed I, Aldren C. Meniere's disease: an evidence based approach to assessment and management. *International journal of clinical practice*. 2012;66(2):166-70.
7. Klockars T, Kentala E. Inheritance of Meniere's disease in the Finnish population. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2007;133(1):73-7.
8. Tyrrell JS, Whinney DJ, Ukoumunne OC, Fleming LE, Osborne NJ. Prevalence, associated factors, and comorbid conditions for Ménière's disease. *Ear and hearing*. 2014;35(4):e162-9.
9. Boenninghaus H-GL, Th. HNO: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2005. XIV; 399 p.
10. Green JD, Jr., Blum DJ, Harner SG. Longitudinal followup of patients with Meniere's disease. *Otolaryngology--head and neck surgery* : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1991;104(6):783-8.
11. Schaaf H. *Morbus Ménière*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012.
12. Bronstein AL, Th. Schwindel - Praktischer Leitfaden zur Diagnose und Therapie. 2016 ed: Schattauer GmbH, Stuttgart; 2017.
13. Kozerska M, Skrzat J. Anatomy of the fundus of the internal acoustic meatus - micro-computed tomography study. *Folia morphologica*. 2015;74(3):352-8.
14. Shane Tubbs R, Hose N, Loukas M, De Caro R, Cohen-Gadol AA. Neural connections between the nervus intermedius and the facial and vestibulocochlear nerves in the cerebellopontine angle: an anatomic study. *Surgical and radiologic anatomy* : SRA. 2016;38(5):619-23.
15. Polat C, Baykara M, Ergen B. Evaluation of internal auditory canal structures in tinnitus of unknown origin. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. 2014;7(3):160-4.
16. Rubinstein D, Sandberg EJ, Cajade-Law AG. Anatomy of the facial and vestibulocochlear nerves in the internal auditory canal. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1996;17(6):1099-105.
17. Hallpike CS, Cairns H. Observations on the Pathology of Ménière's Syndrome: (Section of Otology). *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1938;31(11):1317-36.
18. Merchant SN, Rauch SD, Nadol JB, Jr. Meniere's disease. *European archives of oto-rhino-laryngology* : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 1995;252(2):63-75.
19. Rudack C. [Immunology of the inner ear]. *Hno*. 1995;43(5):275-81.
20. Paparella MM, Djalilian HR. Etiology, pathophysiology of symptoms, and pathogenesis of Meniere's disease. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2002;35(3):529-45, vi.
21. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB, Jr. Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otology & neurotology* : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology. 2005;26(1):74-81.
22. Guild SR. The circulation of the endolymph. *American Journal of Anatomy*. 1927;39(1):57-81.
23. Lawrence M, McCabe BF. Inner-ear mechanics and deafness. Special consideration of Meniere's syndrome. *Journal of the American Medical Association*. 1959;171:1927-32.
24. Gates P. Hypothesis: could Meniere's disease be a channelopathy? *Internal medicine journal*. 2005;35(8):488-9.
25. Rauch SD, Merchant SN, Thedinger BA. Meniere's syndrome and endolymphatic hydrops. Double-blind temporal bone study. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1989;98(11):873-83.
26. Foster CA, Breeze RE. Endolymphatic hydrops in Ménière's disease: cause, consequence, or epiphenomenon? *Otology & neurotology* : official publication of the American Otological Society,

- American Neurotology Society [and] European Academy of Otolaryngology and Neurotology. 2013;34(7):1210-4.
27. Sperling NM, Paparella MM, Yoon TH, Zelterman D. Symptomatic versus asymptomatic endolymphatic hydrops: a histopathologic comparison. *The Laryngoscope*. 1993;103(3):277-85.
28. Salt AN, Plontke SK. Endolymphatic hydrops: pathophysiology and experimental models. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2010;43(5):971-83.
29. Jahnke K. Stadiengerechte Therapie der Meniäreschen Krankheit. *Dtsch Arztebl International*. 1994;91(7):428-34.
30. Morgenstern C. [Pathophysiology, clinical aspects and conservative therapy of Menière disease]. *Archives of oto-rhino-laryngology Supplement = Archiv für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde Supplement*. 1985;1:1-66.
31. Paparella MM, de Sousa LC, Mancini F. Meniere's syndrome and otitis media. *The Laryngoscope*. 1983;93(11 Pt 1):1408-15.
32. Arenberg IK, Lemke C, Shambaugh GE, Jr. Viral theory for Ménière's disease and endolymphatic hydrops: overview and new therapeutic options for viral labyrinthitis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997;830:306-13.
33. Derebery MJ, Berliner KI. Prevalence of allergy in Meniere's disease. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2000;123(1 Pt 1):69-75.
34. Derebery MJ, Rao VS, Siglock TJ, Linthicum FH, Nelson RA. Ménière's disease: an immune complex-mediated illness? *The Laryngoscope*. 1991;101(3):225-9.
35. Filipo R, Mancini P, Nostro G. Ménière's disease and autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997;830:299-305.
36. Liston SL, Paparella MM, Mancini F, Anderson JH. Otosclerosis and endolymphatic hydrops. *The Laryngoscope*. 1984;94(8):1003-7.
37. Takeda T, Kakigi A, Saito H. Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops. *Acta oto-laryngologica Supplementum*. 1995;519:219-22.
38. Takeda T, Takeda S, Kitano H, Okada T, Kakigi A. Endolymphatic hydrops induced by chronic administration of vasopressin. *Hearing research*. 2000;140(1-2):1-6.
39. Kong WJ, Ren T, Nuttall AL. Electrophysiological and morphological evaluation of the acute ototoxicity of sodium nitroprusside. *Hearing research*. 1996;99(1-2):22-30.
40. Hess A, Bloch W, Huverstuhl J, Su J, Stennert E, Addicks K, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS/NOS II) in the cochlea of guinea pigs after intratympanic endotoxin-treatment. *Brain research*. 1999;830(1):113-22.
41. Arweiler DJ, Jahnke K, Grosse-Wilde H. [Meniere disease as an autosomal dominant hereditary disease]. *Laryngo- rhino- otologie*. 1995;74(8):512-5.
42. de Kok YJ, Bom SJ, Brunt TM, Kemperman MH, van Beusekom E, van der Velde-Visser SD, et al. A Pro51Ser mutation in the COCH gene is associated with late onset autosomal dominant progressive sensorineural hearing loss with vestibular defects. *Human molecular genetics*. 1999;8(2):361-6.
43. Sando I, Ikeda M. Pneumatization and thickness of the petrous bone in patients with Meniere's disease. A histopathological study. *The Annals of otology, rhinology & laryngology Supplement*. 1985;118:2-5.
44. 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. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1995;113(3):181-5.
45. Gurkov R, Pyyko I, Zou J, Kentala E. What is Meniere's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops. *Journal of neurology*. 2016;263 Suppl 1:S71-81.
46. Jablonka-Strom A, Pospiech L, Zatonski M, Bochnia M. Dynamics of pure tone audiometry and DPOAE changes induced by glycerol in Meniere's disease. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2013;270(5):1751-6.
47. Levine S, Margolis RH, Daly KA. Use of electrocochleography in the diagnosis of Meniere's disease. *The Laryngoscope*. 1998;108(7):993-1000.
48. Satar B, Karahatay S, Sen D, Cekin E, Birkent H. Analytic view to concordance between electrocochleography and caloric test in Meniere's disease. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2008;265(2):159-65.

49. Kato M, Teranishi M, Katayama N, Sone M, Naganawa S, Nakashima T. Association between endolymphatic hydrops as revealed by magnetic resonance imaging and caloric response. *Otology & neurotology* : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology. 2011;32(9):1480-5.
50. Yamamoto M, Teranishi M, Naganawa S, Otake H, Sugiura M, Iwata T, et al. Relationship between the degree of endolymphatic hydrops and electrocochleography. *Audiology & neuro-otology*. 2010;15(4):254-60.
51. Kahn L, Hautefort C, Guichard JP, Toupet M, Jourdain C, Vitaux H, et al. Relationship between video head impulse test, ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials, and compartmental magnetic resonance imaging classification in menière's disease. *The Laryngoscope*. 2020;130(7):E444-e52.
52. Young YH. Potential application of ocular and cervical vestibular-evoked myogenic potentials in Meniere's disease: a review. *The Laryngoscope*. 2013;123(2):484-91.
53. Kingma CM, Wit HP. Asymmetric vestibular evoked myogenic potentials in unilateral Meniere patients. *European archives of oto-rhino-laryngology* : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2011;268(1):57-61.
54. Katayama N, Yamamoto M, Teranishi M, Naganawa S, Nakata S, Sone M, et al. Relationship between endolymphatic hydrops and vestibular-evoked myogenic potential. *Acta oto-laryngologica*. 2010;130(8):917-23.
55. McGarvie LA, Curthoys IS, MacDougall HG, Halmagyi GM. What does the head impulse test versus caloric dissociation reveal about vestibular dysfunction in Ménière's disease? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1343:58-62.
56. Gurkov R, Flatz W, Louza J, Strupp M, Ertl-Wagner B, Krause E. Herniation of the membranous labyrinth into the horizontal semicircular canal is correlated with impaired caloric response in Meniere's disease. *Otology & neurotology* : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology. 2012;33(8):1375-9.
57. Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, et al. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *The Laryngoscope*. 2007;117(3):415-20.
58. Gurkov R, Berman A, Dietrich O, Flatz W, Jerin C, Krause E, et al. MR volumetric assessment of endolymphatic hydrops. *European radiology*. 2015;25(2):585-95.
59. Zou J, Wang Z, Chen Y, Zhang G, Chen L, Lu J. MRI detection of endolymphatic hydrops in Meniere's disease in 8 minutes using MIRM and a 20-channel coil after targeted gadolinium delivery. *World journal of otorhinolaryngology - head and neck surgery*. 2019;5(4):180-7.
60. Naganawa S, Sone M, Yamazaki M, Kawai H, Nakashima T. Visualization of endolymphatic hydrops after intratympanic injection of Gd-DTPA: comparison of 2D and 3D real inversion recovery imaging. *Magnetic resonance in medical sciences* : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine. 2011;10(2):101-6.
61. Gurkov R, Flatz W, Louza J, Strupp M, Ertl-Wagner B, Krause E. In vivo visualized endolymphatic hydrops and inner ear functions in patients with electrocochleographically confirmed Meniere's disease. *Otology & neurotology* : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology. 2012;33(6):1040-5.
62. Yamazaki M, Naganawa S, Kawai H, Sone M, Nakashima T. Gadolinium distribution in cochlear perilymph: differences between intratympanic and intravenous gadolinium injection. *Neuroradiology*. 2012;54(10):1161-9.
63. Yamazaki M, Naganawa S, Tagaya M, Kawai H, Ikeda M, Sone M, et al. Comparison of contrast effect on the cochlear perilymph after intratympanic and intravenous gadolinium injection. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2012;33(4):773-8.
64. Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T. Imaging of Meniere's disease after intravenous administration of single-dose gadodiamide: utility of multiplication of MR cisternography and HYDROPS image. *Magnetic resonance in medical sciences* : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine. 2013;12(1):63-8.
65. Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T. Imaging of endolymphatic and perilymphatic fluid after intravenous administration of single-dose gadodiamide. *Magnetic resonance in medical sciences* : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine. 2012;11(2):145-50.

66. Barath K, Schuknecht B, Naldi AM, Schrepfer T, Bockisch CJ, Hegemann SC. Detection and grading of endolymphatic hydrops in Meniere disease using MR imaging. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2014;35(7):1387-92.
67. Nakashima T, Naganawa S, Pyykko I, Gibson WP, Sone M, Nakata S, et al. Grading of endolymphatic hydrops using magnetic resonance imaging. *Acta oto-laryngologica Supplementum*. 2009(560):5-8.
68. Rauch SD. Clinical hints and precipitating factors in patients suffering from Meniere's disease. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2010;43(5):1011-7.
69. Colletti V. Medical treatment in Ménière's disease: avoiding vestibular neurectomy and facilitating postoperative compensation. *Acta oto-laryngologica Supplementum*. 2000;544:27-33.
70. Djelilovic-Vranic J, Alajbegovic A, Tiric-Campara M, Volic A, Sarajlic Z, Osmanagic E, et al. Betahistine or Cinnarizine for treatment of Meniere's disease. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2012;66(6):396-8.
71. Nauta JJ. Meta-analysis of clinical studies with betahistine in Meniere's disease and vestibular vertigo. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2013.
72. Novotný M, Kostrica R. Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine dimesylate in the treatment of Ménière's disease: a randomized, double-blind, parallel group clinical study. *The international tinnitus journal*. 2002;8(2):115-23.
73. Densert B, Densert O. Overpressure in treatment of Meniere's disease. *The Laryngoscope*. 1982;92(11):1285-92.
74. Densert B, Densert O, Arlinger S, Sass K, Odkvist L. Immediate effects of middle ear pressure changes on the electrocochleographic recordings in patients with Ménière's disease: a clinical placebo-controlled study. *The American journal of otology*. 1997;18(6):726-33.
75. Inoue H, Uchi Y, Nogami K, Uemura T. Low-dose intratympanic gentamicin treatment of Meniere's disease. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 1994;251 Suppl 1:S12-4.
76. Felix H, Johnsson LG, Gleeson MJ, de Fraissinette A, Conen V. Morphometric analysis of the cochlear nerve in man. *Acta oto-laryngologica*. 1992;112(2):284-7.
77. Nadol JB, Jr., Xu WZ. Diameter of the cochlear nerve in deaf humans: implications for cochlear implantation. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1992;101(12):988-93.
78. Kim HS, Kim DI, Chung IH, Lee WS, Kim KY. Topographical relationship of the facial and vestibulocochlear nerves in the subarachnoid space and internal auditory canal. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1998;19(6):1155-61.
79. Rah YC, Yoon YS, Chang MY, Lee JY, Suh MW, Lee JH, et al. Facial nerve stimulation in the narrow bony cochlear nerve canal after cochlear implantation. *The Laryngoscope*. 2016;126(6):1433-9.
80. Li Y, Yang J, Liu J, Wu H. Restudy of malformations of the internal auditory meatus, cochlear nerve canal and cochlear nerve. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2015;272(7):1587-96.
81. Morita T, Naito Y, Tsuji J, Nakamura T, Yamaguchi S, Ito J. Relationship between cochlear implant outcome and the diameter of the cochlear nerve depicted on MRI. *Acta oto-laryngologica Supplementum*. 2004(551):56-9.
82. Giesemann AM, Raab P, Lyutenski S, Dettmer S, Bultmann E, Fromke C, et al. Improved imaging of cochlear nerve hypoplasia using a 3-Tesla variable flip-angle turbo spin-echo sequence and a 7-cm surface coil. *The Laryngoscope*. 2014;124(3):751-4.
83. Giesemann AM, Kontorinis G, Jan Z, Lenarz T, Lanfermann H, Goetz F. The vestibulocochlear nerve: aplasia and hypoplasia in combination with inner ear malformations. *European radiology*. 2012;22(3):519-24.
84. Naito Y, Honjo I, Takahashi H, Shiomi Y, Naito E, Nishimura K, et al. Surface-coil magnetic resonance imaging of the internal auditory canal and the inner ear. Preliminary report. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1995;104(10 Pt 1):776-82.
85. Herman B, Angeli S. Differences in cochlear nerve cross-sectional area between normal hearing and postlingually deafened patients on MRI. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2011;144(1):64-6.

86. Sildiroglu O, Cincik H, Sonmez G, Ozturk E, Mutlu H, Gocgeldi E, et al. Evaluation of cochlear nerve size by magnetic resonance imaging in elderly patients with sensorineural hearing loss. *La Radiologia medica*. 2010;115(3):483-7.
87. Peng L, Xiao Y, Liu L, Mao Z, Chen Q, Zhou L, et al. Evaluation of cochlear nerve diameter and cross-sectional area in ANSD patients by 3.0-Tesla MRI. *Acta oto-laryngologica*. 2016;136(8):792-9.
88. Henneberger A, Ertl-Wagner B, Reiser M, Gurkov R, Flatz W. Morphometric evaluation of facial and vestibulocochlear nerves using magnetic resonance imaging: comparison of Meniere's disease ears with normal hearing ears. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2017;274(8):3029-39.
89. Jaryszak EM, Patel NA, Camp M, Mancuso AA, Antonelli PJ. Cochlear nerve diameter in normal hearing ears using high-resolution magnetic resonance imaging. *The Laryngoscope*. 2009;119(10):2042-5.
90. Nakamichi R, Yamazaki M, Ikeda M, Isoda H, Kawai H, Sone M, et al. Establishing Normal Diameter Range of the Cochlear and Facial Nerves with 3D-CISS at 3T. *Magnetic resonance in medical sciences : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2013.
91. Kang WS, Hyun SM, Lim HK, Shim BS, Cho JH, Lee KS. Normative diameters and effects of aging on the cochlear and facial nerves in normal-hearing Korean ears using 3.0-tesla magnetic resonance imaging. *The Laryngoscope*. 2012;122(5):1109-14.
92. Guclu B, Sindou M, Meyronet D, Streichenberger N, Simon E, Mertens P. Anatomical study of the central myelin portion and transitional zone of the vestibulocochlear nerve. *Acta neurochirurgica*. 2012;154(12):2277-83; discussion 83.

Danksagung

Mein Dank geht an erster Stelle an meine Doktormutter Prof. Dr. Birgit Ertl-Wagner und meinen Betreuer Dr. Wilhelm Flatz, die mich über die gesamte Zeit der Doktorarbeit fachlich und menschlich hervorragend betreut haben. Auch für die Unterstützung von Prof. Dr. Robert Gürkov aus HNO-ärztlicher Sicht möchte ich mich besonders bedanken.

Ein großes Dankeschön gilt auch Regina Schinner, welche mich bei Statistik-Problemen tatkräftig unterstützt hat. Zudem danke ich Herrn Prof. Dr. med. Ullrich Müller-Lisse für die konstruktive Zusammenarbeit. Bei Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser und bei seinem Nachfolger Univ.-Prof. Dr. med. Jens Ricke bedanke ich mich für die Möglichkeit zur Promotion an ihrem Lehrstuhl. Ohne diese großartige Unterstützung und Zusammenarbeit wäre diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen.

Das Wichtigste kommt bekanntlich zum Schluss: Ein herzliches Dankeschön gilt meiner Familie und meinem Liebstem Bastian, sowie meiner Hilde für die stete Unterstützung und Motivation.