

**Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkunde,  
plastische und ästhetische Operationen der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Dr. med. h.c. R. Hagen**

**Untersuchung der „Vestibular aqueduct“ Morphologie bei Patienten mit  
Hörminderung und Morbus Menière am Würzburger Patientenkollektiv**

**Inauguraldissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

Laurent Noyalet

**aus** Tettwang

**Würzburg, März 2023**

Referent: Prof. Dr. med. K. Rak

Koreferent: Prof. Dr. med. M. Pham

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 06.10.2023

Der Promovend ist Zahnarzt

**Meinen Eltern  
und Großeltern**

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation sind Bestandteil dieser Publikation:

Noyalet, L., Ilgen, L., Bürklein, M., Shehata-Dieler, W., Taeger, J., Hagen, R., Neun, T., Zabler, S., Althoff, D., Rak, K. (2022). Vestibular Aqueduct Morphology and Meniere's Disease-Development of the "Vestibular Aqueduct Score" by 3D Analysis. *Frontiers in surgery*. 9. 747517. 10.3389/fsurg.2022.747517.

Publiziert in:

*Frontiers in surgery*, Februar 2022

# Inhalt

1. Einleitung.....	1
1.1 Anatomie .....	3
1.1.1 Aufbau Innenohr .....	3
1.1.2 Vestibuläre Aquädukt.....	4
1.1.3 Saccus und Ductus endolymphaticus .....	6
1.1.4 Flüssigkeiten des Innenohres .....	6
1.2 Morbus Menière .....	7
1.2.1 Definition.....	7
1.2.2 Ätiologie .....	8
1.2.3 Symptome.....	9
1.2.4 Richtlinien zur Einteilung der Symptome .....	11
1.2.5 Diagnostik .....	14
1.2.6 Therapie.....	17
1.3 Fragestellung .....	20
2. Methode und Materialien.....	21
2.1 Felsenbeinpräparate .....	21
2.2 Patientenkollektiv .....	25
2.3 Geräte und Materialien.....	27
2.4 Statistische Methode.....	28
3. Ergebnisse .....	29
3.1 Auswertung Felsenbeine.....	29
3.1.1 Vergleich der Winkel- und Längenmessung bei micro-CT- und mfpVCT-Aufnahmen der Felsenbeine (n = 10) .....	29
3.1.2 Vergleich der Winkel- und Längenmessung bei mfpVCT, fpVCT und CT- Aufnahmen der Felsenbeine (n = 37) .....	30

3.1.3 Gesamtvergleich Ergebnisse Felsenbeine.....	33
3.2 Auswertung Patientengruppe Cochlea-Implantat (n = 44).....	34
3.3 Auswertung Patientengruppe Akustikusneurinom (n = 42) .....	35
3.4 Entwicklung des VA-Scores .....	36
3.4.1 Erarbeitung des Scores .....	36
3.4.2 Evaluation des VAS anhand der Felsenbeindatensätze .....	39
3.5 Auswertung Patientengruppe Morbus Menière .....	43
3.5.1 Ergebnisse der präoperativen Daten .....	43
3.5.2 Ergebnisse des Hörvermögens.....	43
3.5.3 Ergebnisse der Winkel- und Längenmessung (erkrankte Seite) .....	45
3.5.4 Ergebnisse der Winkel- und Längenmessung (gesunde Gegenseite) .....	46
3.5.5 Ergebnisse der postoperativen Daten.....	50
3.6 Vergleich der Messergebnisse aller Gruppen .....	55
4. Diskussion.....	62
5. Zusammenfassung.....	72
6. Literaturverzeichnis .....	74
Anhang.....	80

## 1. Einleitung

Als 1861 ein junges Mädchen mit plötzlicher Hörminderung, Schwindel und Erbrechen in einer Klinik eintraf und nach 5 Tagen verstarb, wurde nach dem Auslöser dieser Symptome gesucht. Als man in der Obduktion keine Auffälligkeiten, wie damals bei diesen Symptomen angenommen, im Hirn, sondern in den Bogengängen (BG) fand, war Prosper Menière's Interesse geweckt (Abb.1.1). Er stellte damit bereits 1861 fest, dass der Ursprung dieser Erkrankung im Innenohr sitzt und berichtete darüber in der „Gazette médicale de Paris“ (Menière 1861). Adam Politzer benutzte dann erstmals den Begriff „Menièr'sche Krankheit“ 1867 in seiner Veröffentlichung und prägte dadurch den Namen dieser Krankheit mit seinem Symptomkomplex Schwindel, Hörminderung, Tinnitus, Ohrdruck und Erbrechen (Politzer 1867).

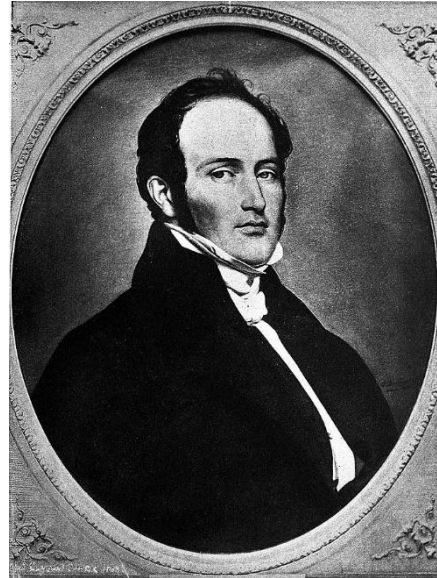


Abbildung 1.1 Prosper Menière  
(Portrait of P. Meniere by G.  
Bodinier ; CC BY 4.0)

Diese Symptome wurden bis heute in vielen Arbeiten beschrieben, jedoch gelang es noch keinem, eine Diagnostikmethode zu entwickeln, die den Morbus Menière (MM) sicher erkennen kann, da die Symptome sehr variabel sind und es einige Differenzialdiagnosen gibt. Auch die Ursache der Erkrankung konnte noch nicht abschließend geklärt werden, man konnte jedoch den endolymphatischen Hydrops (EH), welcher bei jedem MM-Patienten\* auftritt, als eine Ursache identifizieren. Dies kann aber nicht die einzige sein, da es auch Erkrankte mit EH gibt, die keinen MM haben (Rauch et al. 1989).

Die Prävalenz von MM liegt bei durchschnittlich 218 pro 100000 Personen (Neuhauser 2016). Dabei nimmt die Wahrscheinlichkeit mit dem Alter zu und erreicht ein Maximum zwischen dem 40. - 50. Lebensjahr. Ein familiär bedingter MM tritt in 5% der Fälle auf. In 10% der Fälle tritt die Erkrankung in einem Zeitraum von 6 Monaten beidseits auf.

Diese Arbeit hat das Ziel, eine weitere mögliche Methode zu entwickeln, einen MM zu diagnostizieren. Auch soll geklärt werden, unter welchen Umständen die Therapieform der Saccotomie erfolgreich sein wird. Zudem sollen Faktoren aufgezeigt werden, von denen dies abhängig ist. Dafür wurde ein virtuelles 3D Modell aus CT-Daten

unterschiedlicher Schichtdicke generiert. An diesen wurde die Form und Lage des vestibulären Aquädukts (VA) in Bezug auf die Bogengänge untersucht, um darüber Rückschlüsse auf den MM zu ziehen.

Die Arbeit baut auf einer Studie auf, in welcher gezeigt wurde, dass der VA in zwei Formen unterteilt werden kann (hypoplastisch und degeneriert), je nachdem, welchen Winkel die Einmündung und Ausmündung zueinander haben. Daraus wurde eine Mustervorlage generiert, die man auf das 2D CT-Bild legen und den Winkel bestimmen konnte. Besonders auffällig waren hier VA vom hypoplastischen Typ, da diese mit einem Winkel von  $>140^\circ$  ausschließlich bei MM-Patienten vorkamen (Bachinger et al. 2019). Diese VA, so wurde in einer neueren Arbeit postuliert, sind auch anfälliger für eine bilaterale Ausprägung, wenn die Hypoplasie auf beiden Ohren festgestellt wurde (Bachinger et al. 2021).

*\*Aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit nur die männliche Form verwendet. Es sind jedoch stets Personen jeglichen Geschlechts gleichermaßen gemeint.*



## 1.1 Anatomie

### 1.1.1 Aufbau Innenohr

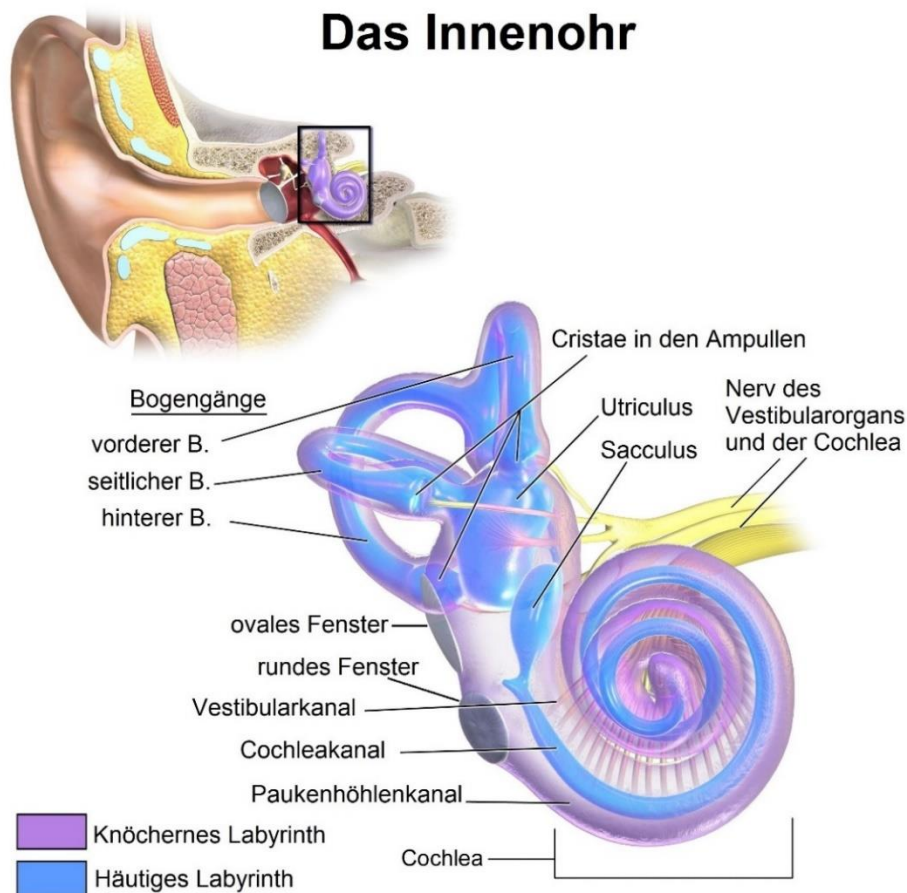


Abbildung 1.1.1 Aufbau Innenohr (aus: WikiJournal of Medicine, (2014); CC BY 3.0)

Grundlegend gehören zum Innenohr die Cochlea, das Vestibularorgan und der N. vestibulocochlearis (Abb. 1.1.1). Es wird in ein knöchernes und häutiges Labyrinth unterteilt. Das häutige Labyrinth wird von einer natriumreichen Perilymphe umgeben und ist mit einer kaliumreichen Endolymphe gefüllt. Über das ovale und runde Fenster ist das Innenohr mit dem Mittelohr verbunden (Lüllmann-Rauch et al. 2019).

Die Cochlea besteht in ihrem Inneren aus von drei Membranen getrennten Gängen, Scala vestibuli, Scala tympani und Ductus cochlearis. Auf einer dieser Membranen, der Basilarmembran, im Ductus cochlearis, liegt das Corti-Organ, welches die inneren und äußeren Haarsinneszellen enthält, welche die eintreffenden Schallbewegungen in elektrische Impulse umwandeln können und damit für das Hören essenziell sind. Die

Schallwellen werden vom Trommelfell aufgenommen, mithilfe der Gehörknöchelchen weitergeleitet und über das ovale Fenster auf die Perilymphe übertragen (Lenarz et al. 2012).

Der Gleichgewichtssinn wird im Vestibularorgan geregelt, dieser wird unterteilt in die drei Bogengänge und die beiden Macularorgane Sacculus und Utriculus. Über den Ductus Reunians sind Vestibularorgan und Cochlea miteinander verbunden. Die Bogengänge sind so aufgestellt, dass sie die drei Raumrichtungen abdecken können. Sie sind verantwortlich für die Aufnahme der Drehbewegung des Kopfes und den Gleichgewichtssinn. Dies wird ermöglicht durch Haarsinneszellen, die die Flüssigkeitsbewegung erfassen können, in dem sie in einen gallertartigen Kegel, die Cupula, eingelagert sind und in das Lumen des Bogengangs hineinragen und damit den Flüssigkeitsstrom im Bogengang unterbrechen. Dadurch werden sie bei Drehbewegungen des Kopfes ausgelenkt und ein elektrischer Impuls entsteht, der über den Vestibularisnerv weitergeleitet wird. Die Macularorgane erfassen die translatorische Beschleunigung des Körpers über Sinneszellen und Otolithen. Dies sind kleine Kristalle, welche in die Membran eingelagert sind. Durch die Trägheit der Masse wird die Beschleunigung dann wahrgenommen (Lüllmann-Rauch et al. 2019).

### **1.1.2 Vestibuläre Aquädukt**

Der vestibuläre Aquädukt (VA) ist ein knöcherner Kanal, der vom Vestibulum des Innenohrs in einer nach Valvassori et al. (1978) beschriebenen „J“ Form zur Hinterfläche des Felsenbeins zieht, wo der Saccus endolymphaticus zwischen der Dura-Duplikatur blind endet (Abb.1.1.2). Man kann den VA als schlitzförmige Öffnung im Felsenbeinknochen, „ca. 10 mm posterior-lateral der Öffnung des internen Gehörgangs und 10mm unterhalb des Sinus petrosus superior, erkennen“ (Wilbrand et al. 1974). Der VA enthält zusammen mit Blutgefäßen und lockerem Bindegewebe den Ductus endolymphaticus (DE), welcher mit Endolymphe gefüllt ist und in den Ductus utriculosaccularis übergeht. „Als wichtiger Teil des membranösen Labyrinths ist der Saccus und Ductus [endolymphaticus] verantwortlich für die Bildung und Zusammensetzung der Endolymphe und Regulation des Drucks durch Resorption oder Sekretion in diesem System. Damit spielt dieser Teil auch eine Rolle in der Entstehung von Funktionsstörungen, wie der EH bei zu hohem hydrostatischem Druck oder auch der Kollaps des membranösen Labyrinths bei zu niedriger Produktion von Endolymphe.“ (Swinburne et al. 2018)

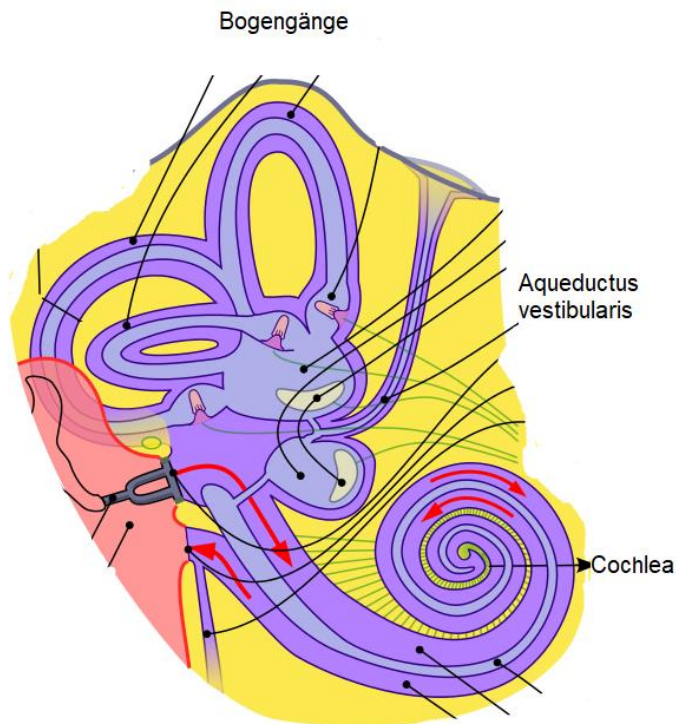


Abbildung 1.1.2 Darstellung der Bogengänge, Cochlea und Verlauf des VA (aus: Wikimedia Commons, Laberinth of ear (Jmarchn 2009); CC BY-SA 3.0)

Der VA hat eine durchschnittliche Länge von ca. 6,95 - 11,86 mm (Stahle et al. 1983; Rizvi et al. 1981) bei einem durchschnittlichen Volumen von  $7,8 \text{ mm}^3 \pm 2 \text{ mm}^3$  (Masutani et al. 1991) und wird in einen proximalen, der kurze Teil des J's, und in einen längeren distalen Teil unterteilt, welche einen Winkel von  $90 - 135^\circ$  zueinander haben (Bachinger et al. 2019; Wilbrand et al. 1974). Die Breite des VA auf der Hälfte seiner Länge beträgt ca. 0,5 - 0,9 mm (Vijayasekaran et al. 2007; Liu et al. 2017). Auch die Breite der äußeren Öffnung wurde bereits untersucht, hier zeigten sich Werte im Bereich von  $6,67 \text{ mm} \pm 1,73 \text{ mm}$  bei gesunden und bei MM erkrankten  $4,02 \text{ mm} \pm 1,42 \text{ mm}$  (Yamamoto et al. 1992).

Nach Kodama et al. (1982) wurden die VA anhand ihrer Fläche in drei Gruppen unterteilt: hypoplastisch ( $< 8 \text{ mm}^2$ ), normoplastisch ( $8 - 18 \text{ mm}^2$ ) und hyperplastisch ( $> 18 \text{ mm}^2$ ). Sie beobachteten, dass bei hypoplastischen VA ein großer Teil der Pars rugosa in die hintere Schädelgrube gestülpt ist.

Die Größe des VA hat auch Einfluss auf die Größe des Saccus endolymphaticus (Ikeda et al. 1984) und ist bei MM Patienten, genau wie das Volumen, verkleinert (5,65 - 8,49 mm (Stahle et al. 1983; Rizvi et al. 1981) und  $3,2 \text{ mm}^3 \pm 4,9 \text{ mm}^3$  (Masutani et al. 1991).

Parallel zum VA verläuft seine Blutversorgung, die „Vene des vestibulären Aquädukts“ (VVA), in einem schmalen knöchernen Kanal, dem paravestibulären Kanal. Dort drainieren der Großteil der Bogengänge und Teile des Utriculus (Hansen et al. 2011). Der Kanal ist im Durchschnitt 6,7 mm lang und hat einen Durchmesser von 70  $\mu\text{m}$  (Ikeda et al. 1985a).

### **1.1.3 Saccus und Ductus endolymphaticus**

Der Saccus endolymphaticus (SE) wird gebildet aus einer Aussackung des Ductus endolymphaticus, befindet sich an der dorsalen Fläche des Felsenbeins und steht über den Ductus endolymphaticus mit dem membranösen Labyrinth in Verbindung. Die Aussackung des Ductus endet blind zwischen der Dura-Duplikatur. Der Saccus wird in einen proximalen, mittleren (Pars rugosa) und distalen Teil unterteilt. Die Pars rugosa stellt den aktiven Teil mit einem mehrschichtigen sekretorischen Epithel dar (Rask-Andersen et al. 1979). Hier befinden sich vor allem aktive  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -ATPasen, Aquaporine und Adrenocorticosteroidrezeptoren (Wackym et al. 1988; Kumagami et al. 1998).

Gibson et al. (1997) beschrieben die Funktionen wie folgt:

- Resorption des Wasseranteils der Endolymphe
- Ionenaustausch mit der Endolymphe
- Entfernen von zellulären oder metabolischen Überbleibseln
- Sekretion von Glykoproteinen, um zusätzliche Flüssigkeit anzuziehen
- Sekretion von Saccin, um die Endolympheproduktion zu steigern

Eine weitere wichtige Funktion ist der Druckausgleich. Normalerweise besteht kein Druckgradient zwischen Peri- und Endolymphe. Beim Bücken kommt es zum erhöhten Druck im Innenohr, welcher zum Teil über den DE ausgeglichen werden kann.

### **1.1.4 Flüssigkeiten des Innenohres**

Im Innenohr befinden sich zwei unterschiedliche Flüssigkeitskompartimente, welche durch die Reissner- und Basalmembran voneinander getrennt sind. Die Endolymphe befindet sich im membranösen Labyrinth und ist reich an Kaliumionen und arm an Natriumionen. Sie wird größtenteils in der Stria vascularis gebildet. Die Membranen erlauben über passive Diffusion einen Austausch an Ionen. Über Ionenpumpen wird das

konstante Potential der Endolymphe von +85 mV aufrechterhalten. Das membranöse Labyrinth wird umgeben von der Perilymphe. Diese ist natriumreich und kaliumarm und entsteht über Filtration über die Blut-Perilymph-Schranke aus dem Blut und entspricht dem Extrazellulärraum. Über die Perilymphe werden die Bewegungen der Gehörknöchelchen, die durch Schallwellen entstanden sind, auf die Sinneszellen, welche auf der Basilarmembran im Corti-Organ sitzen, übertragen. Dadurch öffnen sich mechanisch aktivierbare Kaliumkanäle in den Haarsinneszellen, welche gegenüber der Endolymphe ein negatives Potential (-70 mV) aufweisen. Es kommt zum Kaliumeinstrom und damit zur Depolarisation der Zelle und der Nervenimpuls kann entstehen. Damit sind die Lympheflüssigkeiten essenziell für die Entstehung der Potentiale und Reizentstehung (Lüllmann-Rauch et al. 2019).

## **1.2 Morbus Menière**

### **1.2.1 Definition**

Morbus Menière ist eine Erkrankung, welche mit Schwindelattacken von Minuten bis Stunden, Tinnitus, fluktuierende Hörminderung (meist tieffrequent) und Druckgefühl im Ohr assoziiert ist.

Die Erkrankung tritt sowohl einseitig als auch beidseitig auf. In ca. 11% der Fälle tritt laut einer Untersuchung von House et al. (2006) die Erkrankung initial beidseits auf. Im Verlauf einer einseitigen Erkrankung kann diese auch auf die Gegenseite übergehen (Stahle 1976). Man ging bisher davon aus, dass ein EH, ausgelöst durch eine verringerte Resorption der Endolymphe im Saccus endolymphaticus (SE), Ursache dafür ist. Dies kann zum Beispiel bei verkleinertem Saccuslumen bzw. Ductuslumen oder vernarbten Saccus entstehen, ist jedoch nicht zwingend vorhanden (Hallpike et al. 1938; Altmann et al. 1965). Kimura konnte 1967 einen EH bei Meerschweinchen auslösen, in dem er den DE und den SE blockierte. Er zeigte damit, dass die Endolymphe aus Richtung der Cochlea in den Saccus fließt und eine Obstruktion des Ductus einen Hydrops auslösen kann (Kimura 1967).

Mittlerweile gilt der EH nicht unbedingt mehr als Ursache, sondern wird eher als sicheres Zeichen für einen MM gesehen (Merchant et al. 2005).

Zum akuten Anfall kommt es nach heutiger Meinung dann, wenn sich Endolymphe und Perilymphe durch eine Permeabilitätsstörung der Innenohrschranken bzw. Ruptur der Reissner Membran vermischen. Damit reduziert sich das positive Potential der Endolymphe und die Ionenkonzentration gleicht sich der Perilymphe an, was zur Folge hat, dass sich Sinneszellen nicht wieder repolarisieren können und damit dauerhaft auf die Nerven einwirken (Baier et al. 2008).

### **1.2.2 Ätiologie**

Die bisherige Theorie, dass der EH die Ursache von MM sei, steht gerade in kritischer Diskussion. Der EH bezeichnet eine Zunahme der Endolymphe bzw. Stauung und dadurch eine Dehnung der mit Endolymphe gefüllten Räume, wodurch sich Permeabilitätsstörungen und Rupturen bilden können. In der Cochlea stellt sich dies in der Regel durch eine Vorwölbung der Reissner Membran in die Scala vestibuli dar. Ursächlich für die Zunahme an Flüssigkeit ist nach neuerer Erkenntnis eine Störung des aktiven Ionentransports, welcher für die Zusammensetzung der Endolymphe essentiell ist, wodurch eine kalziumreiche Endolymphe entsteht (Salt et al. 1994; Schuknecht 1976). Dies kann dadurch erklärt werden, dass bei Patienten mit MM die Stria vascularis, welche die Ionenkonzentration reguliert, weniger stark durchblutet ist. Was folgt, ist „eine Anhäufung von Metaboliten und eine daraus resultierende Erhöhung des osmotischen Drucks innerhalb der Scala media, was zu einer osmotischen Übertragung von Flüssigkeit aus dem perilymphatischen und vaskulären Kompartiment führt“ (Seymour 1960).

Eine weitere Untersuchung an post-mortem Felsenbeinen zeigte, dass ein EH bei MM Patienten immer vorhanden war, aber auch bei Patienten die keine Menière typischen Symptome zeigten (Rauch et al. 1989).

Im Laufe der Zeit wurde eine weitere Theorie aufgestellt, wie es zum Anfall kommt. Dabei spielt die Flussrichtung der Endolymphe eine wichtige Rolle. Es wird ein longitudinaler Fluss in Richtung des SE beschrieben. Dieser entsteht durch den Einbau von Aquaporinen und Bildung und Abbau von Glykoproteinen im Saccus. Der radiale Fluss kommt durch die Aufnahme von überschüssiger Endolymphe in die Stria vascularis zustande. Diese Flüsse sind nur minimal vorhanden. Kleine überschüssige Mengen können so problemlos abgebaut werden. Kommt es zu einer übermäßigen Ansammlung von Endolymphe, induziert durch eine Immunreaktion, sollte diese in den SE fließen. Kann, bedingt durch eine Verengung des VA, nicht genug Endolymphe abfließen, staut sich diese vor dem Eingang des VA im Bereich des endolymphatischen Sinus. Durch

den erhöhten Druck öffnet sich die Bast-Klappe und die Endolymphe tritt in den Utrikel ein. Der Schwindel entsteht dann durch eine Auslenkung der Cristae ampullares (Gibson 2010).

Nach einer Untersuchung von Eckhard et al. (2019) ist das Epithel des Ductus endolymphaticus (DE) wichtig für die Erhaltung der Na<sup>+</sup> Konzentration der Endolymphe und den Volumenausgleich. Er entdeckte, dass der DE bei MM-Patienten in zwei Gruppen unterteilt werden kann, entwicklungsbedingt hypoplastisch und degenerativ. Durch die verringerte Fläche des Epithels kann es zu einem EH kommen.

Eine weitere Auffälligkeit bei MM-Patienten wurde von Yazawa et al. (2003) postuliert. Das Wachstum des VA findet in den ersten drei Lebensjahren statt. Da die VA bei MM häufig missgebildet sind, könnte der MM eine Art der Fehlbildung darstellen. Solche Störungen im Wachstum könnten durch Viren verursacht werden, weswegen er Proben bei Operationen des Saccus endolymphaticus (SE) entnahm und nach viraler DNA, vor allem Herpes-Viren, untersuchte. Von zehn untersuchten Patienten wurden bei sieben das Varizella-Zoster-Virus festgestellt. Vier davon hatten auch das Epstein-Barr-Virus.

Gussen (1983) nahm in seiner Arbeit an, dass bei insuffizienter venöser Versorgung über die Vene des vestibulären Aquädukts (VA) auch ein EH ausgelöst werden kann. Die insuffiziente Versorgung könnte durch den Rückstau zu einem erhöhten Druck im gesamten Abflusssystem des Innenohrs führen. Der genaue Mechanismus ist noch nicht verstanden.

### **1.2.3 Symptome**

Bei MM werden drei Leitsymptome beschrieben, die bei erkrankten episodisch vorkommen können, jedoch nicht zwingend auftreten müssen und auch in ihrer Ausprägung variieren. Weitere Begleitsymptome können Übelkeit und Schweißausbrüche sein. Mit zunehmendem Verlauf der Erkrankung kann es zur Chronifizierung von Hörminderung und Gleichgewichtsstörung kommen (Baier et al. 2008).

Schwindel:

Beim EH kommt es zu einer Erhöhung des Flüssigkeitsvolumen im Bereich der Bogengänge, wodurch die Cupulae gereizt werden und der Schwindel entsteht. Somit ist der plötzlich eintretende Drehschwindel das Haupt- und schwerwiegendste Symptom der Erkrankung. Bei 41,2% der Patienten ist dies das erste bemerkbare Symptom

(Nakashima et al. 2016). Diese Attacken können Minuten bis Stunden anhalten und treten im Durchschnitt 6-11 mal pro Jahr auf (Stahle et al. 1991). Die Häufigkeit der Attacken nimmt nach einem Anstieg in den ersten beiden Jahren im weiteren Verlauf der Krankheit in der Regel ab, jedoch ist ein Progress der Krankheit auf die gegenüberliegende Seite möglich, wodurch es wieder zu einer Steigerung der Frequenz der Attacken kommen kann. Dabei nimmt der Prozentsatz der Patienten ohne Schwindelattacken im Verlauf zu. 60% der Betroffenen sind ab dem 10. Jahr frei von Schwindelanfällen. Im Vergleich sind es nur 18% im ersten Jahr. Die Dauer der Schwindelanfälle über einen Zeitraum von 30 Jahren bleibt unverändert (Huppert et al. 2010).

#### Hörverlust:

Typisch für den MM ist der anfängliche Hörverlust im Tief- und Mitteltonbereich. Auch der Hörverlust kommt durch den EH zustande. Durch die Dehnung der Membranen wird auch die Basilarmembran und das darauf sitzende Corti-Organ gedehnt, wodurch es zur Exzitation der Haarzellen kommt und diese langfristig zerstört werden können (Gurkov et al. 2016). Aus diesem Pathomechanismus lässt sich auch ableiten, warum initial v.a. tiefe und mittlere Frequenzen betroffen sind: In den tonotop korrespondierenden Abschnitten im Bereich der zweiten Schneckenwindung und im cochleären Apex sind die Membranen deutlich weicher beschaffen und damit anfälliger gegenüber Druckveränderungen. Außerdem wurde mithilfe der Elektronenmikroskopie festgestellt, dass die Haarzellen bei MM-Patienten strukturell leicht verändert und dadurch vulnerabler für Funktionsstörungen sind (Gurkov et al. 2016). Schuknecht (1993) konnte zeigen, dass in von MM betroffenen Ohren ca. 10% der cochleären Neuronen verloren gegangen waren. Der episodenhafte Wechsel von Druck führt damit langfristig zu einem dauerhaften Hörverlust. Beobachtet man den Hörverlust auf zehn Jahre ab Symptomeintritt, beträgt dieser im Durchschnitt 50 dB. Der Hörverlust schreitet anfangs deutlich schneller voran als im späteren Verlauf der Krankheit (Plontke et al. 2015).

#### Tinnitus:

Die gestörten Haarzellen können bei MM-Patienten unwillkürliche und diffuse Signale aussenden, die als meist tieffrequenter Tinnitus wahrgenommen werden. Bei 94% der MM-Patienten tritt Tinnitus auf (Yoshida et al. 2011).



Ohrdruck:

Ca. 68% der MM-Patienten beschreiben einen Druck im Ohr, welcher durch den EH ausgelöst wird (Levo et al. 2014). Das Druckgefühl geht häufig einer Attacke voraus (Michel 1998). Durch welche Rezeptoren genau der Druck wahrgenommen wird, ist nicht bekannt.

#### **1.2.4 Richtlinien zur Einteilung der Symptome**

Es wurden mehrere Kriterien aufgestellt, nach denen man den MM einteilen kann. Einer der am häufigsten verwendeten Scores ist die diagnostische Skala 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)), welche die klinischen Symptome nutzt, um die Diagnose stellen zu können. Die Kriterien von 1995 waren in vier Stufen unterteilt: sicher, definitiv, wahrscheinlich und möglich. Diese wurden 2015 überarbeitet und auf die folgenden zwei reduziert (Lopez-Escamez et al. 2015):

Tabelle 1.2.1: "Diagnostic Criteria for Menière's Disease" von Lopez-Escamez et al. (2015)

Definitiv:	<p>A: Zwei oder mehr spontan auftretende Schwindelepisoden, die jeweils 20 Minuten bis 12 Stunden andauern und</p> <p>B: Audiometrisch dokumentierte Niedrig- bis Mittelfrequenz Schallempfindungsschwerhörigkeit in einem Ohr, wobei das erkrankte Ohr mindestens einmal vor, während oder nach einer Episode betroffen sein muss und</p> <p>C: Fluktuierende Hörsymptome (Hören, Tinnitus oder Druckgefühl) im betroffenen Ohr und</p> <p>D: Nicht hinreichend durch eine andere Diagnose erklärbar.</p>
Wahrscheinlich:	<p>A: Zwei oder mehr spontan auftretende Schwindelepisoden oder Schwindelgefühl, die jeweils 20 Minuten bis 24 Stunden andauern und</p> <p>B: Fluktuierende Hörsymptome (Hören, Tinnitus oder Druckgefühl) im betroffenen Ohr und</p> <p>C: Nicht hinreichend durch eine andere Diagnose erklärbar.</p>

Gibson (1991) entwickelte ein 10-Punkte-Score, mit dem er die vier wichtigsten Symptome unterteilte und jedem einen Punktwert zuteilte. Je höher die Punktzahl, umso wahrscheinlicher ist der Patient an MM erkrankt. Ab 7 Punkten gilt die Diagnose als gesichert, unter 3 wird sie ausgeschlossen. Der Gibson-Score ist spezifischer, die AAO-HNS-Kriterien sensitiver (Hornibrook et al. 2012).

Tabelle 1.2.2: Gibson-Score nach W. P. R. Gibson aus "The 10-point score for the clinical diagnosis", 1991

Parameter	Beschreibung	Punkte
Schwindel	- Drehschwindel	1
	- Drehschwindelattacken, die länger als 10min andauern	1
	- Drehschwindel in Verbindung mit einem der folgenden Symptome: Hörverlust, Tinnitus oder Druckgefühl	1
Hören	- Schallempfindungsschwerhörigkeit	1
	- Fluktuierende Schallempfindungsschwerhörigkeit	1
	- Hörverlust oder Fluktuation in Verbindung mit einem der folgenden Symptome: Schwindel, Tinnitus oder Druckgefühl	1
Tinnitus	- Länger als 5 Minuten andauernder peripherer Tinnitus	1
	- Tinnitus fluktuierend oder wechselnd mit einem der folgenden Symptome: Schwindel, Hörverlust oder Druckgefühl	1
Druckgefühl	- Länger als 5 Minuten andauerndes Druckgefühl im Ohr	1
	- Druckgefühl fluktuierend oder wechselnd mit einem der folgenden Symptome: Schwindel, Hörverlust oder Tinnitus	1
Maximale Punktzahl		10

Eine weitere Einteilung fand 1994 nach Jahnke (1994) statt. Er unterteilte die Erkrankung in vier Stadien, dabei muss nicht jeder Patient alle vier Stadien durchlaufen. Die Einteilung dient auch als Therapieansatz, je nach Stadium werden verschiedene Möglichkeiten vorgeschlagen, beginnend mit einem konservativen Ansatz bis hin zum operativ-ablativen oder medikamentös-ablativen Verfahren.

Tabelle 1.2.3: „Stadiengerechte Therapie der Menièreschen Krankheit“ nach Jahnke (1994)

Stadium 1:	schwankendes Hörvermögen; während eines Menière-Anfalls Hörverschlechterung, danach erholt sich das Hörvermögen meist wieder
Stadium 2a:	schwankendes Hörvermögen; während eines Menière-Anfalls Hörverschlechterung, danach bessert sich das Hörvermögen wieder, normalisiert sich aber nicht
Stadium 2b:	schwankendes Hörvermögen; während eines Menière-Anfalls Hörverschlechterung, danach bessert sich das Hörvermögen nur manchmal bei einer osmotischen Behandlung des Innenohrs (z.B. Glyceroltest)
Stadium 3:	bleibend schlechtes Hörvermögen, weiterhin Schwindelanfälle
Stadium 4:	«ausgebrannte Menière-Krankheit»; nach einigen Jahren treten die Schwindelanfälle immer seltener auf oder bleiben ganz aus, das Gleichgewichtsorgan hat seine Funktion verloren.

### 1.2.5 Diagnostik

Da der MM sehr schwierig zu diagnostizieren ist, gibt es viele Methoden, wie man die Diagnose stellen kann. Aktuell gibt es noch keine ausreichend sensitive und spezifische Methode, um eine sichere Diagnose zu stellen. Der MM ist eine Ausschlussdiagnose, bei der mehrere Mittel kombiniert werden, um zum Ziel zu gelangen.

Wichtigstes Kriterium für die Diagnosestellung ist das klinische Erscheinungsbild. Im Rahmen der Anamnese sollten Art und Dauer des Schwindels, Intervall des Auftretens der Attacken und Begleitsymptome wie Tinnitus, Ohrdruck und Erbrechen abgefragt werden. Viele Patienten geben auch an, eine Art Aura vor dem Anfall zu verspüren sowie fluktuierendes Hörvermögen vor und nach dem Anfall. Dies kann alles standardisiert in einem Fragebogen eruiert werden. Hier bieten sich Gibson-Score oder die Richtlinien nach AAO-HNS an.

Des Weiteren sollten Untersuchungen, wie die Ohrmikroskopie, Nystagmusprüfungen, Gleichgewichtsprüfungen, Ton- und Sprachaudiometrie, Elektrocochleografie (ECOG), Glyceroltest nach Klockhoff, CT- und Magnetresonanztomographie (MRT)- Aufnahmen

und neurologische Untersuchungen durchgeführt werden, um Differenzialdiagnosen, wie Otosklerose, Bogengangdehiszenz, Vestibularisparoxysmie, vestibuläre Migräne und Neuritis vestibularis auszuschließen.

Im Tonaudiogramm ist der Hörverlust häufig in der noch frühen Phase des MM im tieffrequenten Bereich festzustellen (Abb. 1.2.1). Mit dem Fortschritt der Erkrankung betrifft der Hörverlust auch immer mehr die hohen Frequenzen. Das Hörvermögen ist zu Beginn der Erkrankung fluktuierend und kann sich direkt nach einem Anfall bessern.

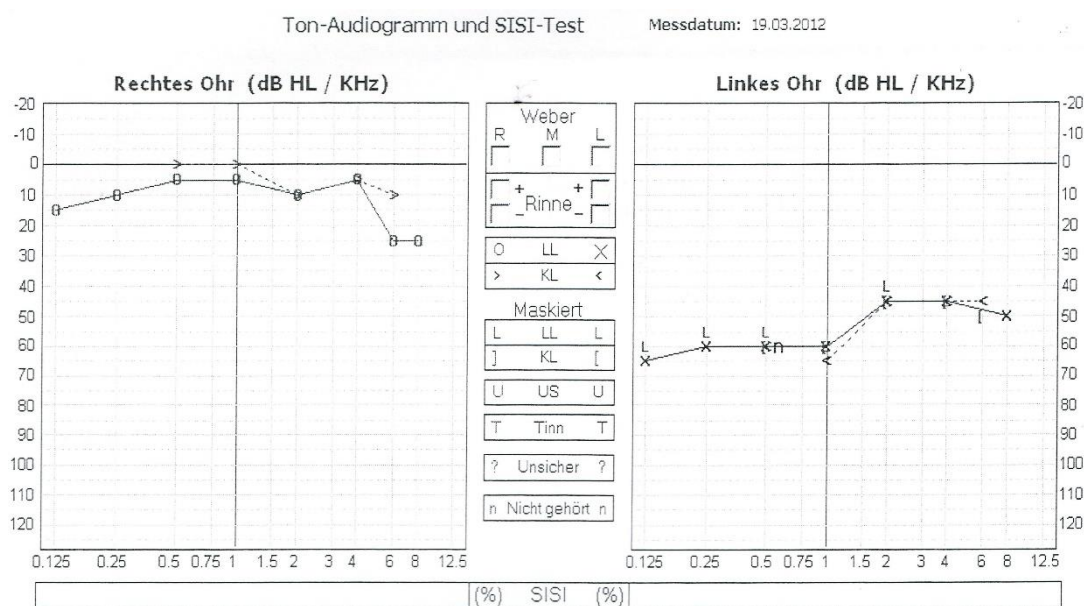


Abbildung 1.2.1 Tonaudiogramm eines MM-Patienten mit typischer tieffrequenter Senke (linkes Ohr betroffen)

Bei der kalorischen Prüfung wird bei MM Patienten häufig einseitig eine vestibuläre Unterfunktion festgestellt, welche zur Identifikation der betroffenen Seite hilfreich ist (de Sousa et al. 2002). Hierbei wird der jeweilige äußere Gehörgang mit kaltem oder warmem Wasser gespült und damit die Erregbarkeit der Vestibularorgane anhand des Nystagmus bewertet.

Der Glyceroltest nach Klockhoff et al. (1966) beruht auf dem Prinzip, dass nach Glycerolgabe eine Hyperosmolarität des Blutes erzeugt wird, wodurch aus dem Innenohr Flüssigkeit resorbiert und der intralabyrinthäre Druck vermindert wird. Dadurch sollte es nach 2 – 3 Stunden zur Abnahme des Tinnitus und zu einer Hörverbesserung kommen, welche gemessen werden kann. Dieser Test funktioniert am besten in der frühen Phase

der Erkrankung und gibt damit auch einen Anhalt, in welchem Stadium der Patient sich befindet (Gulneri et al. 2016).

Auch die Feststellung eines EH stellt in der Diagnostik eine zentrale Rolle dar. Hierfür eignet sich die ECOG, mit welcher man durch akustische Reize ausgelöste, elektrische Impulse der Cochlea messen und dadurch die Funktion beurteilen kann. Die Potentiale können entweder über eine invasive Methode mit einer transtympanalen Elektrode, welche am Promontorium neben dem runden Fenster angesetzt wird, gemessen werden oder nicht invasiv, über eine extratympanale Trommelfellelektrode. Je näher die Elektrode an der Cochlea platziert werden kann, desto besser ist das aufgenommene Signal. Als Reize werden breitbandige Klickreize und Tonbursts im Frequenzbereich zwischen 1 – 4 kHz verwendet. Zur Auswertung dienen dann die registrierten Potentiale, das Summationspotential (SP) und Summenaktionspotential (AP). Das Summationspotential stimmt mit der Dauer des akustischen Reizes überein und ist ein Gleichstrom-Potential, welches im Corti-Organ entsteht. Eine nicht-lineare Auslenkung der Basilarmembran, wie es beim EH der Fall sein kann, hat eine Änderung des Potentials an dieser zur Folge und damit eine Änderung des SP (Gibson et al. 1977). Das AP entspricht dem gemeinsamen Reiz der ersten Neurone der Hörbahn. An der Basilarmembran entstehen mehrere Potentiale, die sich dann summieren und registriert werden können. Zur Auswertung wird bei den Tonbursts die SP- bzw. AP-Amplitude und beim Klickreiz der SP/AP-Quotient betrachtet. Beim SP/AP-Quotient wird das Verhältnis zwischen beiden Amplituden verglichen, ein abnormes Verhältnis spricht für einen MM (Gibson et al. 1977). An der Universitätsklinik Würzburg gilt ein Wert von  $-2 \mu\text{V}$  oder kleiner bei Tonbursts und 0,33 oder größer bei Klick Reiz als auffällig.

Dank neuer Methoden ist es nun auch möglich, über die MRT den EH darzustellen und zu diagnostizieren. Über intratympanale oder intravenöse Kontrastmittelinjektion (Gadolinium-based contrast-agent), kann in einem 3 Tesla-MRT nach 4 Stunden Verzögerung der EH zuverlässig nachgewiesen werden (Conte et al. 2018; Carfrae et al. 2008).

Daran angelehnt, wurde mit derselben Aufnahmeart das Verhältnis von Sacculus und Utriculus im Vergleich von gesunden und MM-Patienten untersucht. Das Größenverhältnis der Fläche im sagittalen Schnittbild beider Strukturen wurde als SURI (Saccule to utricle ratio inversion) bezeichnet. SURI wurde bei MM und gesunden Patienten untersucht, dabei wurde festgestellt, dass bei der Hälfte aller MM-Patienten SURI positiv war, also der Sacculus gleich oder größer als der Utriculus erschien, bei

den gesunden Probanden traf dies in keinem Fall zu (Attye et al. 2017). Somit kann diese Methode auch nicht jeden MM-Patienten herausfiltern, jedoch stellt sie eine gute Möglichkeit dar, die erkrankte Seite von der gesunden zu unterscheiden.

### **1.2.6 Therapie**

So schwer wie MM zu diagnostizieren ist, so begrenzt sind auch die Möglichkeiten in der Therapie. Schon Prosper Menière konnte keine effektive Therapie herausfinden und heutzutage gibt es noch immer keine Therapie, die zuverlässig eine Besserung verspricht. Basierend auf der Stufeneinteilung von Jahnke (1994), werden die Therapieoptionen gemäß der Progredienz der Erkrankung angepasst. So wird in der Regel mit einer konservativen Therapie begonnen, bei Fortschreiten eine operativ-funktionserhaltende Therapie empfohlen. Sollte dies keine Besserung bringen, wird medikamentös-ablativ oder operativ-ablativ therapiert.

#### **Konservative Therapie:**

Ansatz der konservativen Therapie ist es in der Regel, über Medikamentengabe den EH zu verringern und Symptome zu mildern. Dazu wurden im Laufe der Zeit einige Medikamente getestet, von denen mittlerweile hauptsächlich Betahistin und Glukokortikoide Verwendung finden. Außerdem werden für den akuten Anfall Antivertiginosa und Antiemetika benutzt.

Die Verwendung von Betahistin beruht auf der Grundlage, dass die Funktion der Stria vascularis gestört ist und durch die gefäßerweiternde Wirkung die Zirkulation verbessert wird. Es wirkt schwach agonistisch an H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Rezeptoren und stark antagonistisch an H<sub>3</sub>-Rezeptoren. Damit wirkt es zusätzlich inhibitorisch auf die Ruheaktivität der ampullären Haarzellen und im vestibulären Kerngebiet (Mira et al. 2003). Jedoch ist die tatsächliche Wirkung nicht sicher bestätigt. James et al. (2001) fassten mehrere Studien dazu zusammen und kamen zum Ergebnis, dass es nicht ausreichend Indizien dafür gibt, ob Betahistin bei MM-Patienten wirkt. Die Verträglichkeit ist jedoch sehr gut. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2012 wird eine Betahistin-Gabe in hoher Dosis (3 mal 48 mg/d) über eine Dauer von 6 – 12 Monaten empfohlen (Strupp et al. 2012).

Auch die Behandlung mit Glukokortikoiden ist umstritten. Diese sollen positive Effekte auf Schwindel und Hörverlust haben, indem sie zum einen immunmodulierend sind, und zum anderen die Zusammensetzung und Fließeigenschaften der Endolymphe beeinflussen. Dabei sind sie arm an unerwünschten Nebeneffekten, vor allem durch die

Möglichkeit der transtympanalen Injektion (Pondugula et al. (2004);Greenberg et al. (2010)).

Weitere Möglichkeiten, die jedoch nur noch selten Anwendung finden, sind eine Reduktion der Salzzufuhr, Diuretika, Rheologika und Plasmaexpander.

#### Operativ-funktionserhaltend:

Sollten konservative Maßnahmen nicht ausreichen, bieten sich operative Maßnahmen an, bei denen versucht wird, den EH zu entlasten und die Funktion des Innenohres zu erhalten. Saccotomie bzw. Saccusdekompression sind die Verfahren der Wahl.

Die Saccotomie, wurde bereits sehr früh (Portmann 1927) als Maßnahme mit guten Chancen auf Besserung von Schwindel und Hörverlust beschrieben (69% bei allen Patienten, 80% bei unauffälligem Saccus, 36% bei fibrotisch verändertem Saccus (Wilschowitz et al. 2001)). Dies wird mittlerweile jedoch von einigen Arbeiten angezweifelt, wie das Review von Pullens et al. (2010) zeigt; hier wurden zwei Arbeiten zusammengefasst, die zwei Gruppen an MM-Patienten bildeten, eine Placebo- und eine Saccotomiegruppe. Die postoperative Verlaufskontrolle über mehrere Jahre zeigte dabei keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Ergebnis der beiden Kohorten.

Bei der Saccotomie wird zunächst der Saccus endolymphaticus aufgesucht, als Orientierung dient die sog. „blue line“ des horizontalen Bogengangs. In der Folge wird er vom Knochen freigelegt, geschlitzt und schließlich ein Silikondreieck eingeführt und damit offengehalten. Bei Wiederauftreten der Symptome kann nach gewissen zeitlichen Abständen eine Saccusrevision erfolgen. Wie in der Arbeit von Wilschowitz et al. (2001) zu sehen, ist als entscheidender Faktor für die Prognose der Fibrosegrad des Saccus bzw. der Wände zu sehen. Bei diesen Patienten kommuniziert der Saccus nicht oder kaum mit dem Endolymphlumen.

Im Unterschied zur Saccotomie wird bei der Saccusdekompression der Saccus nur freigelegt und nicht geschlitzt. Dies führt zu einer ähnlichen Erfolgsrate wie bei der Saccotomie. Bisher ist noch nicht klar, welche Faktoren die Dekompression oder die Schlitzung begünstigen (Brinson et al. 2007).

#### Medikamentös-ablativ:

Als sehr einfache und kostengünstige Methode eignet sich die Gentamycin-Therapie. Bei dieser wird transtympanal Gentamycin injiziert, welches dann über das runde Fenster in die Perilymphe gelangt, mit welcher es sich vermischt und sich ausbreitet. An



den Bogengängen und Vestibulum angelangt, entfaltet es seine destruierende Wirkung am neurosensorischen Epithel. Da es mehr vestibulär- als cochleär-toxisch ist, kommt es kaum zu Hörverlusten. Bei ca. 80% der Patienten zeigte dieser Ansatz langanhaltenden Erfolg in Bezug auf die Schwindelkontrolle (Harner et al. 2001). Wichtig zum Erhalt des Hörens ist die Dosis und das Intervall der Gabe, jedoch stehen dazu noch keine einheitlichen Informationen zur Verfügung. Die Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie sehen nur selten die Notwendigkeit einer Gentamycin-Injektion und empfehlen eine Dosis von 20 – 40 mg in mehrwöchigen Abständen (Strupp et al. 2012).

#### Operativ-ablativ:

Bei nicht erfolgreicher funktionserhaltender Behandlung stehen als operativ-ablative Verfahren die Neurektomie und die Labyrinthektomie zur Verfügung. Ist noch ein Resthörvermögen vorhanden, wird in der Regel die Neurektomie gewählt, da diese ein niedrigeres Risiko hat, das Hörvermögen zu beeinträchtigen.

Eine Neurektomie kann von verschiedenen Zugangswegen erfolgen und wurde von Frazier 1908 (Frazier 1912) erstmals zur Behandlung von Schwindelproblemen angewendet und seitdem immer wieder modifiziert, um die Rate an Hörverlusten zu reduzieren. Der operative Zugang kann von subokzipital, retrolabyrinthär, transtemporal oder retrosigmoidal erfolgen. Dabei wird versucht, selektiv den N. vestibularis zu trennen. Zusätzlich kann neben der Durchtrennung das Ganglion scarpae entfernt werden. Damit wird, auf eine Dauer von zwei Jahren beobachtet, eine Schwindelunterdrückung in 90% und ein Hörerhalt in 92% der Fälle erzielt (Silverstein et al. 1997). Jedoch besteht das Problem des EH weiterhin und damit schreitet auch die Hörminderung bei den Patienten im Verlauf der Erkrankung weiter voran.

Wenn die Patienten kein Restgehör mehr aufweisen, eignet sich auch die Labyrinthektomie zur Therapie des MM. Diese wurde 1904 von Lake erstmals durchgeführt (Lake 1904). Auch hier wurden seitdem mehrere Techniken veröffentlicht, wie die Eröffnung nur eines Bogengangs und Kürettage des häutigen Labyrinths oder die Eröffnung aller Bogengänge sowie des Vestibulums inklusive Entfernung des Neuroepithels und des Ganglion Scarpae (Jackler et al. 2001). Der Zugang kann transmeatal, transmastoidal oder translabyrinthär erfolgen. Die Erfolgsraten liegen nach Baier et al. (2008), bei 90-100%, sofern das Ganglion Scarpae mit entfernt wurde. Zusätzlich kann bei diesen Patienten, entweder simultan oder sequentiell, eine Cochlea-Implantat (CI)- Versorgung erfolgen (Lehner et al. 2016).

### **1.3 Fragestellung**

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob die Morphologie des VA mit der Ausprägung des MM assoziiert ist. Darüber hinaus sollte evaluiert werden, ob diese auch eine Entscheidungshilfe für die Art der Therapie sein könnte. Hierbei sollten vor allem die Länge und Lage des VA beurteilt und verglichen werden.

Dafür wurde an CT-Bildgebung von Felsenbeinpräparaten eine neue Methode entwickelt, mit der der VA in seiner Morphologie beurteilt und klassifiziert werden kann.

Diese Methode wurde dann auf die Bildgebung von MM-Erkrankten und Nicht-Erkrankten angewandt und mit klinischen Daten wie Dauer des Schwindels, Tinnitus, Schwere der Hörbeeinträchtigung und weitere Parameter der Patienten korreliert.

## **2. Methode und Materialien**

### **2.1 Felsenbeinpräparate**

Um eine geeignete Methode zu entwickeln, wurden Felsenbeinpräparate (FB) genutzt, die in der HNO-Klinik Würzburg zu Ausbildungs- und Forschungszwecken anonymisiert vorhanden waren. Diese stammten aus der Pathologie Würzburg. Insgesamt wurden 64 FB untersucht. 44 FB erhielten ein CT mit 600  $\mu\text{m}$  Auflösung, ein Flachdetektor-Volumen-CT (fpVCT) mit 466  $\mu\text{m}$  und ein micro-fpVCT (mfpVCT) mit 197  $\mu\text{m}$  Schichtdicke. Die übrigen 20 FB wurden lediglich mit dem mfpVCT (197  $\mu\text{m}$ ) aufgenommen und dienten zur genaueren Etablierung der Methode. Zusätzlich wurden 10 dieser FB am Fraunhofer-Institut in Würzburg mit einem experimentellen hochauflösenden micro-CT mit 18  $\mu\text{m}$  Schichtdicke aufgenommen, welche als Referenzaufnahmen dienen und eine exakte Darstellung des kompletten Verlaufs und der Ausdehnung des VA ermöglichen sollten (Abb. 2.1.1).

Für die FB waren keine Krankheitsdaten oder das Geschlecht bekannt. Es waren 58 FB der rechten und 6 der linken Seite vorhanden. Aufgrund von vorgehenden Präparationen zu Ausbildungszwecken waren bei einigen FB die Bogengänge teilweise zerstört, dadurch mussten 7 Präparate aussortiert werden. Da für 20 Präparate nur mfpVCT (197  $\mu\text{m}$ ) Aufnahmen vorhanden waren, wurde für die statistische Auswertung ausschließlich mit den 37 FB gearbeitet, die alle Aufnahmearten, bis auf das micro-CT erhalten haben.

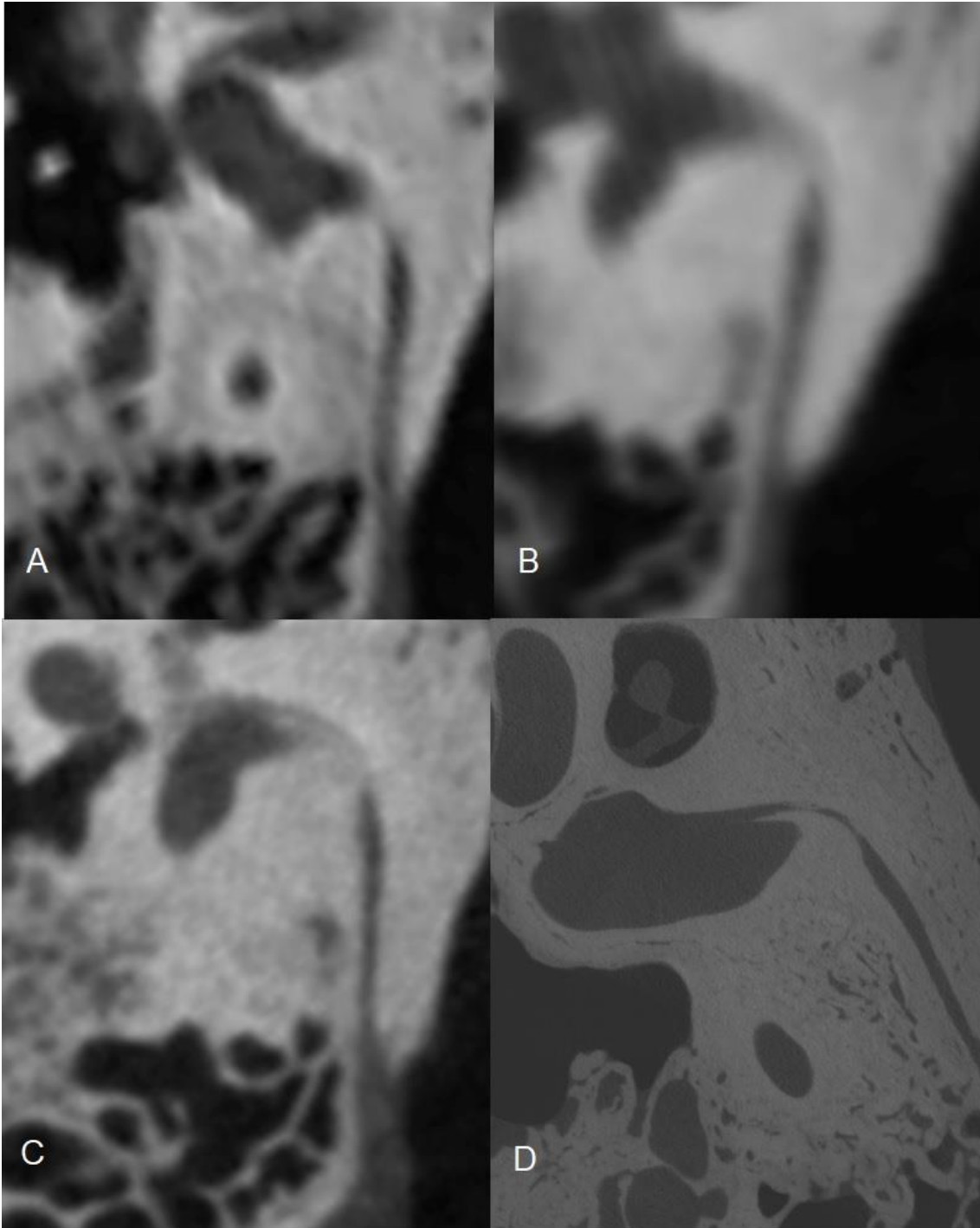


Abbildung 2.1.1 Vergleich der CT-Aufnahmen unterschiedlicher Schichten vom VA eines FB (A: CT 600 $\mu$ m B: fpVCT 466 $\mu$ m C: mfpVCT 197 $\mu$ m D: micro-CT 18 $\mu$ m)

Die Aufnahmen wurden als DICOM-Dateien gespeichert und zur Bearbeitung in das Programm Horos Medical Viewer (Version 3.3.5) und 3D-Slicer (Version 4.10.2) importiert. Über die Funktion 3D-Curved-MPR (multiplanare Rekonstruktion) in Horos wurde die Länge des VA vom Eintritt ins Vestibulum bis zum Ausgang am SE anhand der mfpVCT (197  $\mu\text{m}$ ) und CT (600  $\mu\text{m}$ ) Aufnahmen bestimmt. So konnten diese später verglichen werden und auf die Patienten übertragen. Als Darstellungsebene wurde immer die axiale Ebene gewählt, da dort der VA meist in seiner vollen Länge sichtbar ist. Jeder Punkt wurde mittig des Lumens gesetzt. War das Lumen nicht durchgängig bis zum Vestibulum sichtbar, wurde der kürzeste Weg zum Eintrittspunkt ins Vestibulum gewählt, welcher meist gut identifizierbar war. Des Weiteren bietet Horos die Möglichkeit, das Volumen zu bestimmen. Über Marker (region of interest (ROI)) wurde die Ausdehnung des VA mit mehreren Markern in jeder Schicht markiert, diese mit demselben Namen versehen und über die „Compute Volume“- Funktion daraus ein Volumen bestimmt. Das Volumen konnte nur bei den Felsenbeinpräparaten zuverlässig bestimmt werden, worauf später noch genau eingegangen wird. Dazu wurden die Aufnahmen mit 197 $\mu\text{m}$  Auflösung benutzt. Als Betrachtungsfenster wurde das von Wurfel et al. (2014) zur cochleären Längenmessung benutzte Fenster verwendet.

Zur Erstellung eines 3D-Modells des Innenohrs wurde mit der frei verfügbaren Software 3D Slicer gearbeitet. Hier wurde, wie in der Arbeit von Dhanasingh et al. (2019) beschrieben, als Grundlage das „Segment-Editor-Tool“ genutzt, um ein 3D-Modell der Bogengänge und des VA zu erstellen. Dabei wurde zuerst die Region der Bogengänge und des VA durch die Funktion „Crop Volume“ und „Create New Annotation ROI“ ausgewählt und mit den Einstellungen „Isotropic Spacing“, „Spacing Scale“ 0,5, „Interpolator Linear“ und „Interpolated Cropping“ auf diesen Bereich begrenzt. Im Segment Editor konnte nun über die „Treshold“- Funktion der Grauwert so angepasst werden (Bereich zwischen 70 und 1650 Hounsfield Unit), dass möglichst exakt die Bogengänge und der VA markiert werden. Da der VA in den meisten Fällen nicht komplett erfasst wurde, musste nun der markierte Threshold-Bereich als Maske („Use for masking“) abgespeichert und manuell nachgezeichnet werden. Nur dadurch konnte die vollständige Ausdehnung des VA dargestellt und nicht relevante Bereiche ausgeblendet werden (Abb. 2.1.2). Dabei wurde immer zuerst in der axialen Ebene gearbeitet und dann in den anderen Ebenen nachbearbeitet.

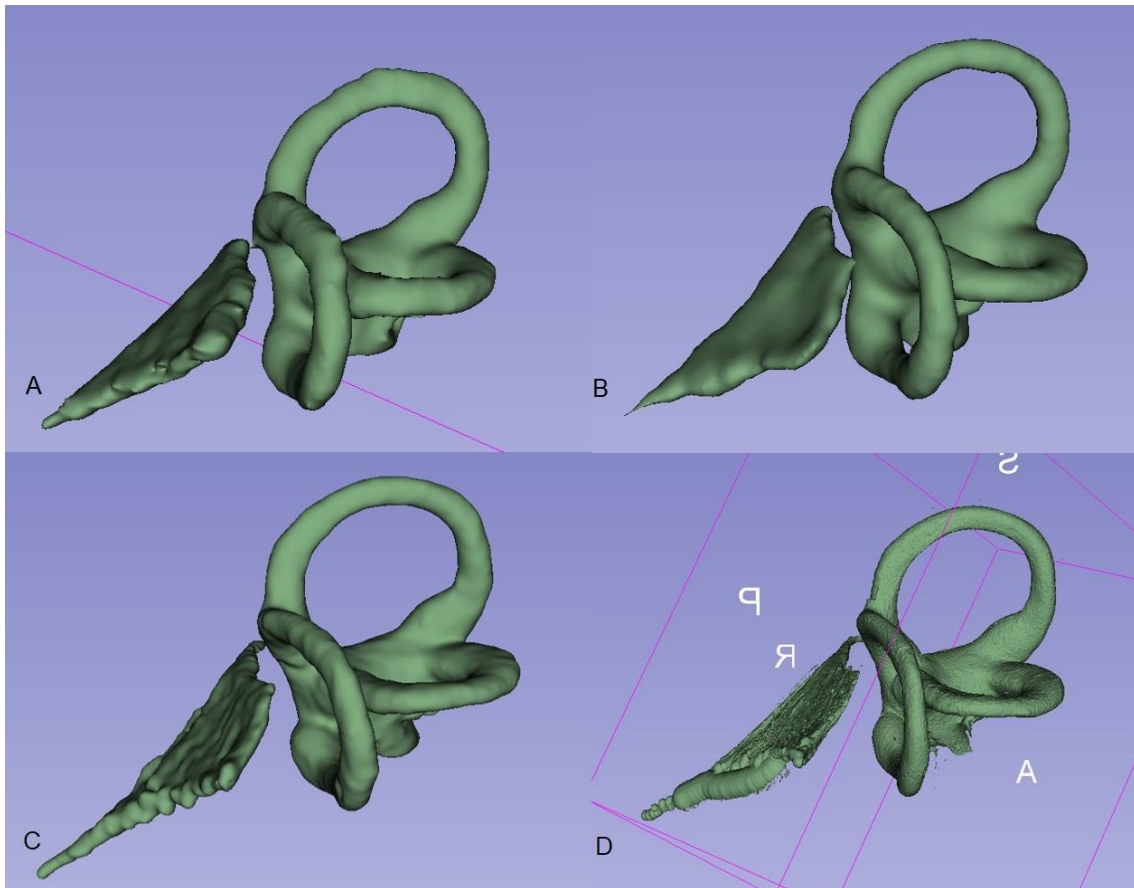


Abbildung 2.1.2 3D-Modell des in Abb. 2.1.2 zu sehenden VA erstellt mit der 3D-Slicer Software (A: CT 600  $\mu\text{m}$  B: fpVCT 466  $\mu\text{m}$  C: mfpVCT 197  $\mu\text{m}$  D: micro-CT 18  $\mu\text{m}$ )

Beim vorhandenen 3D-Modell, konnten nun mit der Erweiterung „Angle Planes“ (Lopinto et al. 2018) zwei Ebenen festgelegt werden und zwischen diesen Ebenen ein Winkel über den „Python Interactor“ (Text Code Angle 3D-Slicer) gemessen werden. Als Ebenen dienten zum einen der VA und zum anderen jeweils einer der Bogengänge. Die Ebene des VA wurde längs zu seinem Verlauf, wie in Abb. 2.1.3 zu sehen, angelegt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Ebene möglichst mittig, wie auch bei den Bogengängen, durch das Volumen verläuft. Die Winkel wurden somit zwischen dem posterioren Bogengang und dem VA, dem lateralen Bogengang und dem VA sowie dem anterioren Bogengang und dem VA gemessen. Die Messungen an den Felsenbeinpräparaten wurden doppelt durchgeführt, um zu zeigen, dass diese reproduzierbar sind.

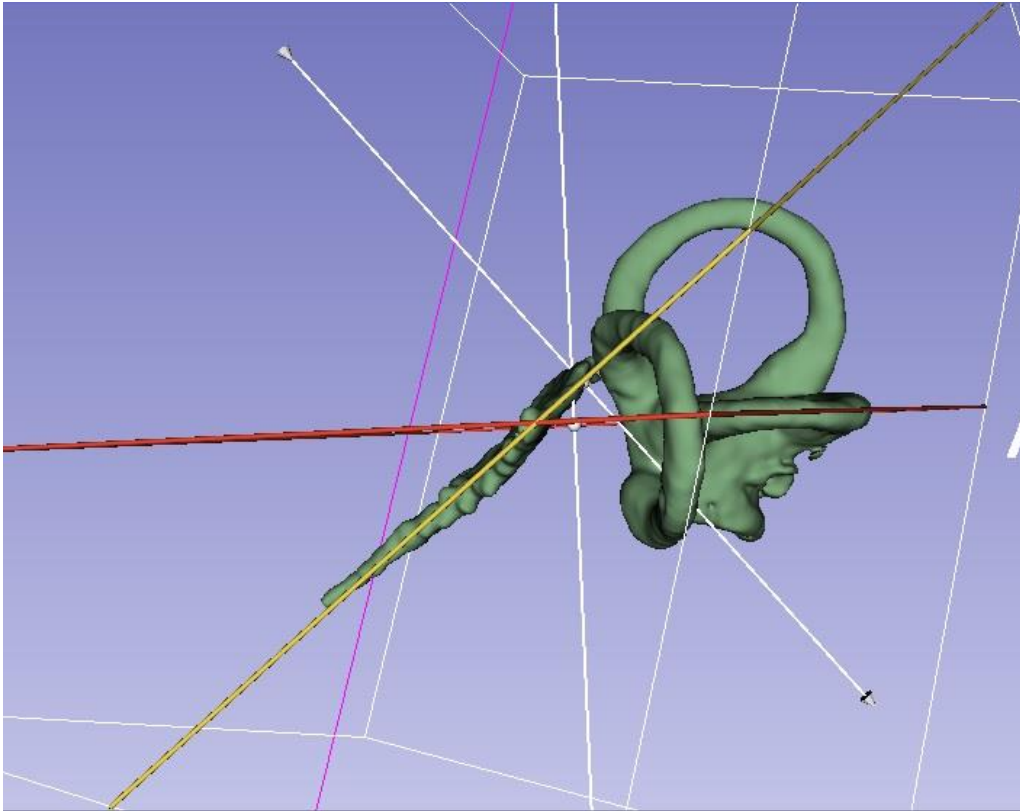


Abbildung 2.1.3 Darstellung der Messung des Winkels zwischen der Ebene des VA (gelb) und des lat. BG (rot) am 3D-Modell erstellt aus mfpVCT-Bildern, mithilfe der Angle Planes-Erweiterung im 3D-Slicer.

## 2.2 Patientenkollektiv

Bei dieser Arbeit wurde sich auf rein retrospektive Daten konzentriert. Die Patienten wurden alle in der Würzburger HNO-Klinik behandelt. Alle Patientendaten wurden anonymisiert. Die Patienten wurden in dem Zeitraum 2009 – 2019 behandelt. Es wurden drei Patientengruppen gebildet. Zwei Gruppen, die nicht an MM erkrankt waren, jedoch trotzdem eine hochauflösende Bildgebung des Innenohrs erhalten hatten. Diese waren Patienten, die mit einem Cochlea-Implantat versorgt worden waren oder Patienten mit einem Akustikusneurinom (AN). Es wurde jeweils die nicht behandelte bzw. betroffene Seite untersucht. Diese retrospektive Studie erfolgte nach Maßgaben der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Universität Würzburg bestätigt (Zeichen der Ethikkommission: 20191127 02).

Die Gruppe der CI-Patienten wurde ausgewählt, da diese zwar eine Hörerkrankung hatten, aber bereits ausführlich untersucht waren und damit ein MM ausgeschlossen werden konnte. Zudem erhielten alle ein fpVCT (466  $\mu\text{m}$ ), CT (600  $\mu\text{m}$ ) und eine MRT. Insgesamt wurden 44 Patienten in diese Gruppe aufgenommen. Die Gruppe bestand aus 23 weiblichen und 21 männlichen Patienten. Die Patienten waren im Schnitt  $58,9 \pm 17,3$  Jahre alt. Die Cochlea-Implantat-Versorgung erfolgte bei 18 Patienten auf der rechten, bei 23 auf der linken und bei 3 auf beiden Seiten.

Die Patienten mit einem Akustikusneurinom auf dem Gegenohr erhielten ein CT (600  $\mu\text{m}$ ). Auch bei diesen war durch eine klinische Untersuchung ein MM ausgeschlossen worden. Insgesamt wurden 42 Patienten in diese Gruppe eingeschlossen (22 weibliche und 20 männliche Patienten) Das Alter betrug im Mittel  $54,8 \pm 9$  Jahre. Das AN wurde bei 18 Patienten rechts und bei 28 Patienten links diagnostiziert.

Die 3. Gruppe bestand aus Patienten, die eine Saccotomie erhalten hatten und eine ausreichende Bildgebung sowie ausführliche Voruntersuchungen aufweisen konnten. Nach den Kriterien der AAO-HNS, dem Gibson-Score oder mithilfe der Elektrocochleaographie (ECOG) war ein MM diagnostiziert worden. Diese erhielten alle eine CT (600  $\mu\text{m}$ ). Bei diesen 52 Patienten wurde jeweils das betroffene und das nicht betroffene Ohr untersucht. Zu diesen Patienten wurden dann die in der Klinik vorhandenen Informationen gesammelt. Hierbei wurden anamnestische Daten wie Geschlecht, Alter, Anzahl und Schwere der Symptome (Schwindel, Tinnitus, Ohrdruck, Hörverlust), Tonaudiogramme, Freiburger Wörtertest, ECOG, Videokopfimpulstest, Videonystagmographie und Einzelheiten zur OP anonym zusammengefasst.

Die Gruppe der MM-Patienten bestand aus 23 weiblichen und 29 männlichen Patienten. Die Patienten waren im Durchschnitt  $60,4 \pm 12,8$  Jahre alt. Die Erkrankung war bei 20 Patienten auf der rechten Seite, bei 29 auf der linken und bei 3 Patienten auf beiden Seiten diagnostiziert worden.

Um eine Vergleichbarkeit zu schaffen, wurden die Daten aus der Anamnese nach dem Schema des Gibson-Score aufgenommen. Zusätzlich wurde zu jedem Punkt des Gibson-Score eingetragen, ob dieser jeweils abgefragt wurde. Anhand der Daten wurde der Gibson-Score erstellt und nach den AAO-HNS Kriterien von 2015 der MM in definitiv, wahrscheinlich oder negativ eingestuft. Außerdem wurde der Gibson-Score modifiziert, sodass, je nachdem wie viele Fragen in der jeweiligen Anamnese abgefragt wurden, man einen Prozentwert erhielt, welcher auch bei weniger abgefragten Punkten eine



Vergleichbarkeit schuf. Da bei den AAO-HNS Kriterien keine Modifikation sinnvoll erschien, wurden die Patienten, bei nicht ausreichend abgefragten Kriterien, in die Kategorie „keine Aussage möglich“ eingeteilt. Um den postoperativen Erfolg der Saccotomie langfristig darzustellen, wurde unterteilt in „bis zur 6. Woche nach der OP“ und „ab der 6. Woche nach der OP“. Dabei wurden Medikamentendosis, Schwindelqualität, Hörqualität, Tinnitus und Ohrdruck erfasst. Zusätzlich wurden, falls vorhanden, der Videokopfpulstest, die Videonystagmographie, der Freiburger Wörkertest und das Tonaudiogramm betrachtet.

### **2.3 Geräte und Materialien**

Die fpVCT wurden mit einem Axiom-Artis-Scanner (Siemens Healthcare AG, Erlangen, Deutschland) am Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Uniklinik Würzburg, mit der dazugehörigen Software (Syngo DynaCT; Siemens) durchgeführt. Für die Aufnahmen wurden folgende Einstellungen benutzt: 20s DCT-Kopf-Protokoll; Röhrenspannung = 109 kV; Röhrenstrom = 21 mA; Pulslänge = 3,5 ms; Drehwinkel = 200°; Rahmenwinkelschritt = 0,5°/Rahmen; Schichtdicke = 466 µm.

Die micro-fpVCT mit 197 µm Schichtdicke wurde mit der gleichen Hard- und Software unter Verwendung der folgenden Parameter durchgeführt: 20s DCT-Kopf-Protokoll; Röhrenspannung = 109 kV; Röhrenstrom = 42 mA; Pulslänge = 3,5 ms; Drehwinkel = 200°; Rahmenwinkelschritt = 0,4°/Rahmen; Schichtdicke = 197µm.

Für die Standard-CT-Aufnahmen wurde der Multi-Slice-Scanner SOMATOM Definition AS+ (Siemens), am Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Uniklinik Würzburg, mit entsprechender Software verwendet (Syngo CT; Siemens). Im Einzelnen wurden die folgenden Parameter der Standardanwendung (Innenohr-Hochauflösungsprogramm) angewendet: Röhrenspannung = 120 kV; Röhrenstrom = 38 mA; Pitch = 0,55; Kollimation = 0,6 mm; Schichtdicke= 600 µm.

Die micro-CT-Aufnahmen wurden am Fraunhofer-Entwicklungszentrum für Röntgentechnik in Würzburg mit folgenden Parametern durchgeführt: Röhrenspannung = 120 kV; Leistung = 4 W; Belichtungszeit = 200 ms; 15 gemittelte Bilder; 2 mm Aluminium- und 0,38 mm Siliziumfilter; Schichtdicke = 18 µm (Baranowskia et al. 2019).

## 2.4 Statistische Methode

Die Ergebnisse der Messung der Felsenbeinpräparate wurde in Microsoft Excel tabellarisch aufgelistet, Mittelwert, 95% Konfidenzintervall (95% KI) und Standardabweichung bestimmt und mit dem gepaarten T-Test ausgewertet. Der Zweistichproben T-Test bei abhängigen Stichproben prüft bei abhängigen Messwertpaaren, ob die beiden Mittelwerte sich voneinander unterscheiden, also die Nullhypothese verworfen werden muss, oder, ob diese gleich sind. Die Nullhypothese gilt als abgelehnt bei  $p < 0,05$ . Als hypothetische Differenz der Mittelwerte wurde 0 und Alpha 0,05 gewählt. Außerdem wurde bei nicht voneinander abhängigen Stichproben der ungepaarte T-Test verwendet. Bei mehr als 3 zu vergleichenden Gruppen wurde eine ANOVA durchgeführt. Zudem wurde in SPSS(IBM) die Intraklassenkorrelation (ICC) durchgeführt. Dieser Test sagt aus, ob sich 2 Messwertpaare ähneln. Zudem kann man Aussagen über den Zusammenhang der Paare und die Reliabilität treffen. Hier gilt nach Koo et al. (2016) eine Korrelation von  $>0,9$  als sehr gut übereinstimmend. Als Testmodell wurde die Einstellung „zweifach-gemischt“ mit absoluter Übereinstimmung und ein Konfidenzintervall von 95% benutzt. Für die Cronbach Alpha gelten Werte von  $\alpha > 0,9$  als exzellent.

Die 3D-Diagramme wurden mit einer Vorlage von Pope (2004), welche frei verfügbar ist, mit Excel erstellt. Die drei Achsen entsprechen je einem Bogengang, die Farbe der Blasen entspricht dem VA-Score.

Um den Erfolg der Saccotomie anhand der postoperativen anamnestischen Daten darzustellen, wurde in Excel eine Formel geschrieben, welche die Patienten in erfolgreiche Behandlung und nicht erfolgreiche Behandlung einteilt. Diese prüft die postoperativen Daten nach der 6. Woche. Jeder Patient, der angab, komplett schwindelfrei zu sein oder nur noch leichten Schwindel und an maximal einem weiteren Symptom litt, wurde als erfolgreich eingestuft. Patienten, die weiterhin an Schwindel litten (gleich oder schlimmer als vor OP), wurden als nicht erfolgreich eingestuft. Zusätzlich wurden Patienten, die angaben, der Schwindel habe sich nur leicht gebessert und noch weitere Symptome (Tinnitus und Ohrdruck) angaben als nicht erfolgreich eingestuft.

Der Hörverlust wurde als PTA<sub>4</sub> dargestellt, dies entspricht dem durchschnittlichen Hörverlust der Frequenzen 500Hz, 1kHz, 2kHz und 4kHz.

Die statistische Auswertung wurde komplett eigenständig durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Auswertung Felsenbeine

##### 3.1.1 Vergleich der Winkel- und Längenmessung bei micro-CT- und mfpVCT-Aufnahmen der Felsenbeine (n = 10)

Zur Etablierung der Methode wurden an Felsenbeinpräparaten-CTs mit 18 µm Auflösung und dann mit 197 µm die Messungen durchgeführt. Dabei wurden alle Messungen doppelt durchgeführt, um die Reliabilität der Methode zu überprüfen. Die Auswertungen des T-Tests bei abhängigen Stichproben der 1. und 2. Testreihe von mfpVCT und micro-CT zeigten durchgängig einen Wert von  $p > 0,05$  (siehe Tab. 3.1.1). Damit kann die Nullhypothese angenommen werden.

Tabelle 3.1.1 Auswertungen des T-Tests bei abhängigen Stichproben und Differenz der Mittelwerte der 1. und 2. Messreihe von micro-CT und mfpVCT

	Lat. BG micro-CT	Post. BG micro-CT	Ant. BG micro-CT	Lat. BG mfpVCT	Post. BG mfpVCT	Ant. BG mfpVCT
Differenz	0,4°	0,5°	0,1°	0,3°	0,2°	0,3°
p-Wert	0,44	0,09	0,84	0,06	0,34	0,54

Im Vergleich der 10 entsprechenden Aufnahmen von micro-CT und mfpVCT zeigte sich auch hier, dass die Nullhypothese angenommen werden kann (1. Messreihe: lat. BG: Differenz = 0,7°,  $p = 0,9$ ; post. BG: Differenz = 1,7°,  $p = 0,11$ ; ant. BG: Differenz = 0,32°,  $p = 0,43$ ) und damit auch die mfpVCT-Aufnahmen als Referenz benutzt werden können. Auch die Intraklassenkorrelation zeigte beim Vergleich der beiden Messreihen und Vergleich von micro-CT zu mfpVCT einen Korrelationskoeffizient von größer 0,9 (ICC = 0,96 - 0,99) und  $\alpha > 0,9$  ( $\alpha = 0,96 - 0,99$ ), was einem sehr guten Ergebnis entspricht. Damit wurde gezeigt, dass diese Methode - auch bei mehreren Messversuchen - zum selben Ergebnis kommt.

Der Vergleich der Längenbestimmung von micro-CT (18 µm) und mfpVCT (197 µm) brachte im T-Test einen p-Wert von 0,09, eine Differenz von 0,5 mm, eine ICC bei 0,95 und  $\alpha = 0,95$  und damit eine Korrelation der Ergebnisse. Die Ergebnisse des micro-CT

sind alle etwas länger als die des mfpVCT, da der Eintritt ins Vestibulum im micro-CT exakter dargestellt wird; dennoch hat sich ergeben, dass das mfpVCT ausreichend genau ist (Abb. 3.1.1).

Bei den 37 FB (mfpVCT) wurde eine Länge des VA von im Mittel  $9,7 \text{ mm} \pm 2,8 \text{ mm}$  (95% KI =  $9 \text{ mm} - 10,8 \text{ mm}$ ) und ein Volumen von  $11,4 \text{ mm}^3 \pm 7,3 \text{ mm}^3$  (95% KI =  $9,2 \text{ mm}^3 - 13,8 \text{ mm}^3$ ) bestimmt. Der längste VA hatte eine Länge von  $14,6 \text{ mm}$  bei einem Volumen von  $19,5 \text{ mm}^3$ . Der kürzeste VA hatte eine Länge von  $2,7 \text{ mm}$  und  $0,3 \text{ mm}^3$  Volumen.

Die Mittelwerte der Winkel in der mfpVCT betragen zum lateralen BG  $49,3^\circ \pm 8,5^\circ$  (Spanne:  $38,3^\circ - 79,3^\circ$ , 95% KI =  $46,3^\circ - 52,2^\circ$ ), zum posterioren  $90^\circ \pm 9,3^\circ$  (Spanne:  $76,8^\circ - 120^\circ$ , 95% KI =  $86,9^\circ - 93,2^\circ$ ) und zum anterioren  $43,8^\circ \pm 6,8^\circ$  (Spanne:  $23,6^\circ - 57,5^\circ$ , 95% KI =  $41,5^\circ - 46,1^\circ$ ). Weitere Werte können der Tabelle 3.1.3 entnommen werden.

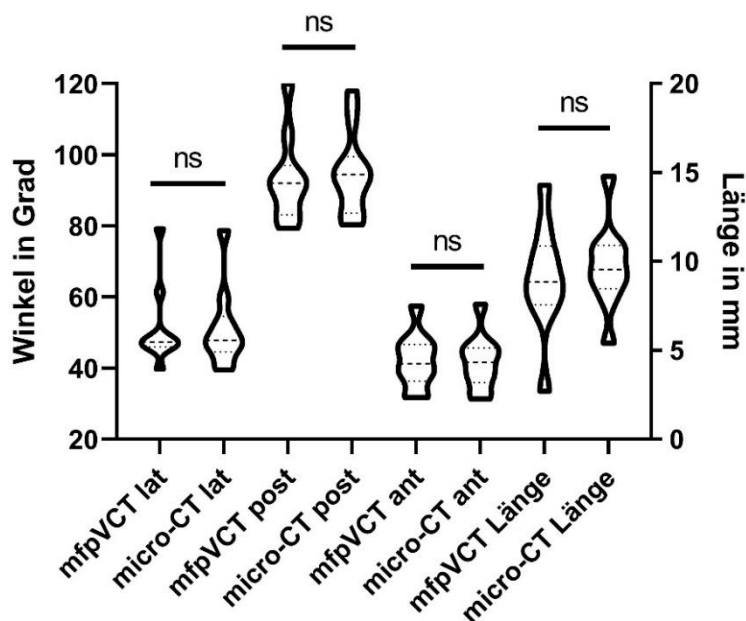


Abbildung 3.1.1 Vergleich micro-CT und mfpVCT (n = 10), jeweils getrennt nach Bogengang und Länge, Unterschiede zwischen den Aufnahmen nicht signifikant (ns)

### 3.1.2 Vergleich der Winkel- und Längenmessung bei mfpVCT, fpVCT und CT- Aufnahmen der Felsenbeine (n = 37)

Da von Patienten nur geringer aufgelöste Aufnahmen (fpVCT und CT) vorhanden waren, wurde noch geprüft, ob die Ergebnisse der hochaufgelösten FB-Aufnahmen, auch bei

geringerer Auflösung übereinstimmen. Auch hier wurden die Messungen doppelt durchgeführt, um die Reliabilität zu gewährleisten.

Beim Vergleich der 1. und 2. Messreihe mithilfe des T-Tests waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen (Tab. 3.1.2).

Tabelle 3.1.2 Auswertung des T-Tests bei abhängigen Stichproben und Differenz der Mittelwerte der 1. und 2. Messreihe bei fpVCT und CT

	Lat. BG fpVCT	Post. BG fpVCT	Ant. BG fpVCT	Lat. BG CT	Post. BG CT	Ant. BG CT
Differenz	0,4°	0,1°	0,3°	0,3°	0,4°	0,2°
p-Wert	0,25	0,81	0,19	0,06	0,14	0,42

Auch beim Vergleich der Aufnahmen von mfpVCT und fpVCT konnte die Nullhypothese angenommen werden (1. Messreihe: lat. BG: Differenz = 1°, p = 0,6; post. BG: Differenz = 1,2°, p = 0,23; ant. BG: Differenz = 0,5°, p = 0,72). Des Weiteren wurden auch die CT-Aufnahmen überprüft. Auch hier zeigte sich mit dem T-Test (lat. BG: Differenz = 0,6°, p = 0,61; post. BG: Differenz = 1,5°, p = 0,27; ant. BG: Differenz = 1,3°, p = 0,33), Cronbach Alpha ( $\alpha = 0,96$ ) und der intraklassen Korrelation (ICC = 0,96), dass die Ergebnisse des CT mit 600  $\mu\text{m}$  Auflösung mit denen des mfpVCT sehr gut korrelieren (Abb. 3.1.3). Auch zur Referenz (micro-CT) konnte gezeigt werden, dass die CT und fpVCT eine ausreichende gute Bildgebung für die Zwecke dieser Arbeit, den Winkelmessungen, darstellen. Hier ergab sich beim T-Test für die CT ein Wert von durchschnittlich p = 0,52 und bei der ICC und Cronbach Alpha 0,96 mit einer Differenz von 0,4°, für die fpVCT, lagen die Werte bei Differenz = 1,1°, p = 0,2, ICC = 0,96 und  $\alpha = 0,96$ .

Die Ergebnisse der Längenmessung von mfpVCT (197  $\mu\text{m}$ ) und CT (600  $\mu\text{m}$ ) brachten im T-Test keine Übereinstimmung, da  $p < 0,05$  (Differenz = 0,7 mm, p = 0,03). Die Nullhypothese konnte damit nicht angenommen werden.

Die Ergebnisse können der Tabelle 3.1.3 entnommen werden.

Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen Länge und Winkel untersucht. Hierbei war vor allem der laterale BG auffällig, bei welchem die kurzen VA eher große Winkel und die langen eher kleine Winkel zeigten ( $r^2 = 0,32$ ; p = 0,0003) (Abb. 3.1.2). Zu den anderen beiden BG ergab sich nur ein weniger eindeutiges signifikantes Ergebnis ( $r^2 = 0,17$ ; p = 0,03).

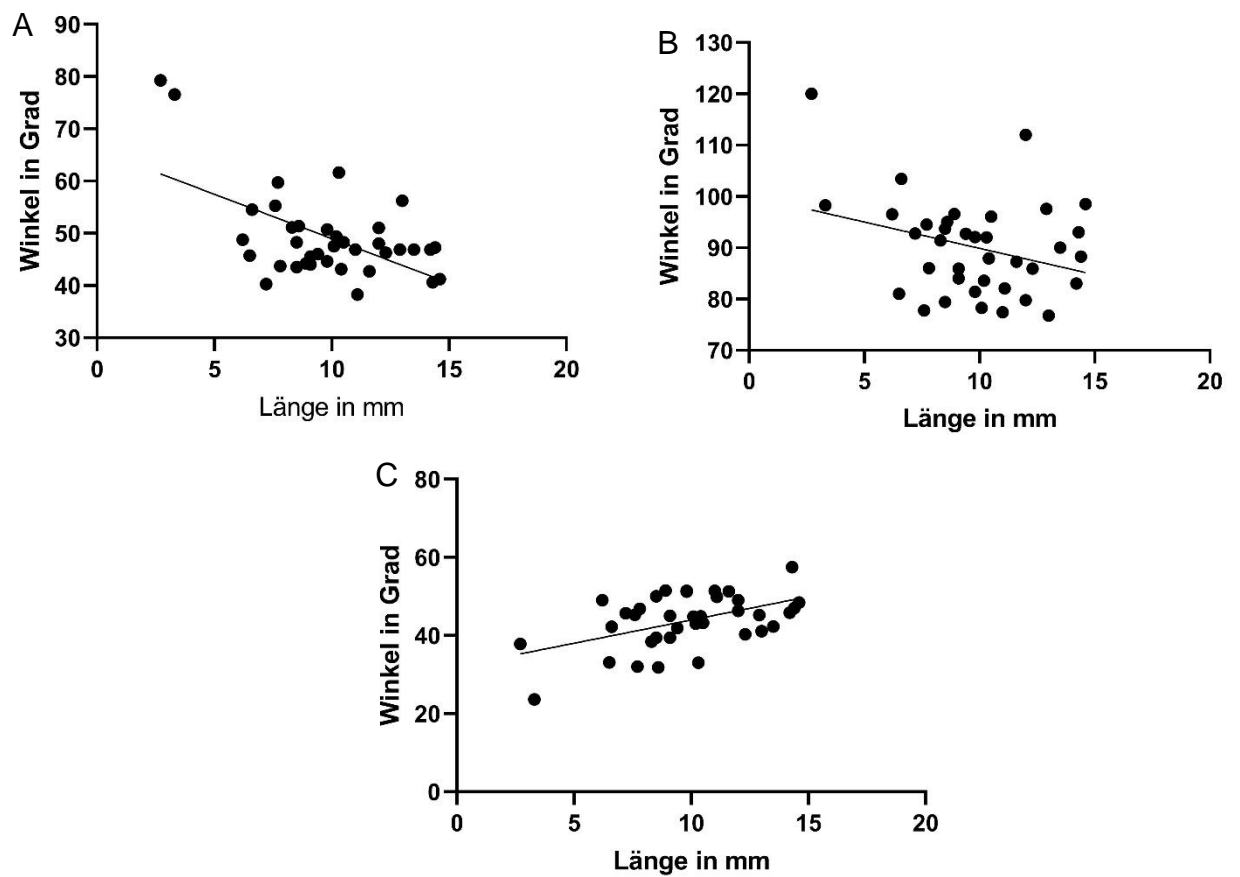


Abbildung 3.1.2 Korrelation von Länge und Winkel der Felsenbeinmessungen zum lateralen (A), posterioren (B) und anterioren (C) Bogengang. Größere Winkel zeigten beim lateralen und posterioren Bogengang einen eher kürzeren VA, beim anterioren hingegen umgekehrt. (n = 37)

### 3.1.3 Gesamtvergleich Ergebnisse Felsenbeine

Tab. 3.1.3 Ergebnisse der Felsenbeine aller Aufnahmearten

Anzahl Untersuchten	n=37			n=10		
	Aufnahmeart	CT 600 µm	fpVCT 466 µm	mfpVCT 197 µm	mfpVCT 197 µm	Micro CT 18 µm
<b>VA Länge [mm]</b>						
Durchschnitt	9,3	-	9,7	9,1	9,8	
Spanne	2,9-13,9	-	2,7-14,6	2,7-14,3	5,4-14,8	
SD	2,5	-	2,8	3,1	2,4	
95%-KI	8,5-10,0	-	9,0-10,8	6,9-11,1	8-11,4	
<b>Winkel lateral BG</b>						
Durchschnitt	49,3°	50,0°	49,3°	51,4°	51,5°	
Spanne	39,3°-82,0°	37,6°-80,6°	38,3°-79,3°	38,0°-79,3°	39,5°-78,8°	
SD	9,1°	8,8°	8,5°	11,2°	11,3°	
95%-KI	46,3°-52,4°	47°-52,9°	46,3°-52,2°	42,8°-60°	43°-59,1°	
<b>Winkel posterior BG</b>						
Durchschnitt	89,0°	89,2°	90,0°	96,3°	96,2°	
Spanne	69,9°-124,9°	67,5°-121,5°	76,8°-120,0°	79,4°-120,0°	31,1° – 29,0°	
SD	9,8°	9,7°	9,3°	10,9°	12,0°	
95%-KI	86,9°-93,2°	86,0°-92,4°	86,9°-93,2°	84,2°-102°	86,1°-103,3°	
<b>Winkel anterior BG</b>						
Durchschnitt	43,0°	44,0°	43,8°	42,2°	42,0°	
Spanne	24,2°-60°	30,5°-57,1°	23,6°-57,5°	31,8°-57,5°	31,4°-58°	
SD	7,0°	6,6°	6,8°	7,6°	7,5°	
95%-KI	40,6°-45,4°	41,8°-46,3°	41,5°-46,1°	36,5°-47,7°	36,3°-47,3°	

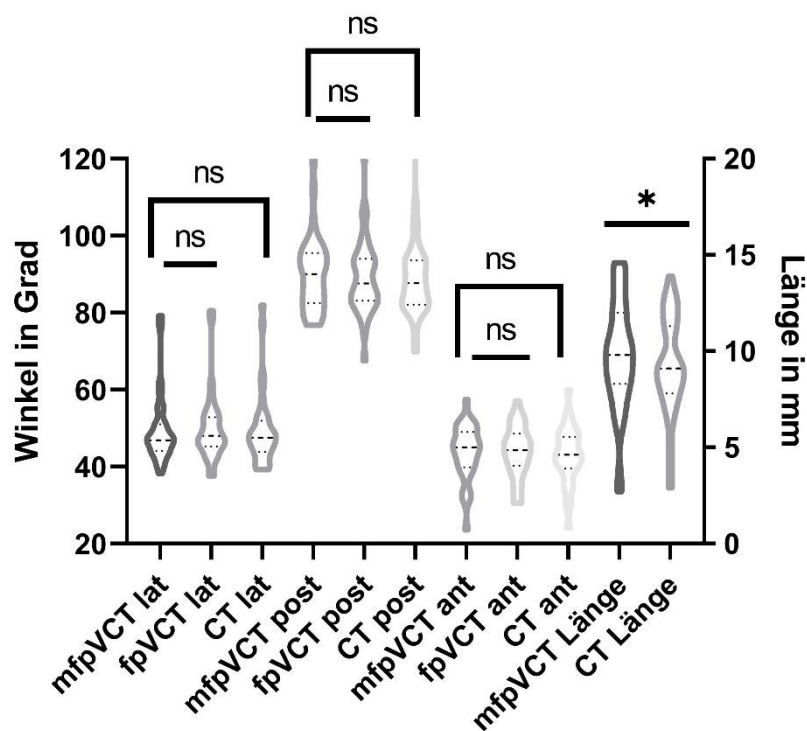


Abbildung 3.1.3 Vergleich Ergebnis Winkelmessung mfpVCT/fpVCT/CT bei FB. Die Winkelmessung zeigte keine signifikanten Unterschiede, die Längenmessung differierte leicht (n = 37).

### 3.2 Auswertung Patientengruppe Cochlea-Implantat (n = 44)

Die Messungen wurden sowohl an fpVCT (466  $\mu\text{m}$ ), als auch CT (600  $\mu\text{m}$ ) durchgeführt, um auch hier die Reliabilität der Methode zu prüfen. Die Auswertung des T-Tests bei abhängigen Stichproben zeigte durchgängig einen Wert von  $p > 0,05$  (lat. BG: Differenz =  $0,6^\circ$ ,  $p = 0,12$ ; post. BG: Differenz =  $0,8^\circ$ ,  $p = 0,08$ ; ant. BG: Differenz =  $0,2^\circ$ ,  $p = 0,7$ ) und damit kann die Nullhypothese angenommen werden. Auch die Intraklassenkorrelation ergab beim Vergleich der Messreihen einen Korrelationskoeffizient von größer 0,9, was einem sehr guten Ergebnis entspricht. Die Länge wurde an den fpVCT Aufnahmen durchgeführt, da diese Messung von der besseren Auflösung, wie bereits an den Felsenbeinen gezeigt, profitiert.

Bei den insgesamt 44 untersuchten VA (fpVCT) wurde eine Länge von  $9,1 \text{ mm} \pm 2,3 \text{ mm}$  mit einem maximalen Wert von 16,9 mm und minimalen Wert von 0,49 mm Länge (95% KI = 8,4 mm – 9,8 mm) gemessen.



Die Winkelmaße (fpVCT) betragen zum lateralen BG  $53,5^\circ \pm 13,0^\circ$  (Spanne:  $38,7^\circ - 113^\circ$ , 95% KI =  $49,5^\circ - 57,4^\circ$ ), zum posterioren BG  $90,6^\circ \pm 13,2^\circ$  (Spanne:  $71,0^\circ - 130^\circ$ , 95% KI =  $86,6^\circ - 94,7^\circ$ ) und zum anterioren BG  $44^\circ \pm 6,1^\circ$  ( $29^\circ - 59,4^\circ$ , 95% KI =  $42,1^\circ - 45,8^\circ$ ) (Abb. 3.2.1).

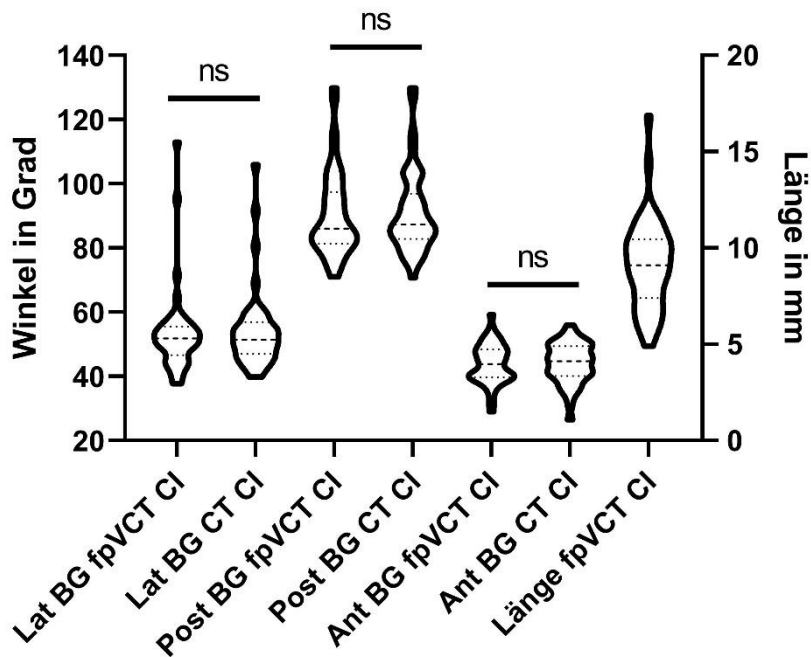


Abbildung 3.2.1 Ergebnisse Messungen der CI-Patienten fpVCT und CT im Vergleich. Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Aufnahmearten (n = 44).

### 3.3 Auswertung Patientengruppe Akustikusneurinom (n = 42)

Bei den insgesamt 42 untersuchten VA (CT) wurde eine Länge von  $9,9 \text{ mm} \pm 2,5 \text{ mm}$  (95% KI =  $8,8 \text{ mm} - 10,4 \text{ mm}$ ) mit einem maximalen Wert von  $16,1 \text{ mm}$  und minimalen Wert von  $5,0 \text{ mm}$  Länge gemessen.

Die Winkelmaße betragen zum lateralen BG  $52,8^\circ \pm 13,2^\circ$  (Spanne:  $35,6^\circ - 71,0^\circ$ , 95% KI =  $52,5^\circ - 60,8^\circ$ ), zum posterioren BG  $92,9^\circ \pm 15,2^\circ$  (Spanne:  $79,6^\circ - 115,2^\circ$ , 95% KI =  $92,6^\circ - 102,1^\circ$ ) und zum anterioren BG  $43,6^\circ \pm 7,3^\circ$  (Spanne:  $30,3^\circ - 59,2^\circ$ , 95% KI =  $41^\circ - 45,6^\circ$ ) (Abb. 3.3.1).

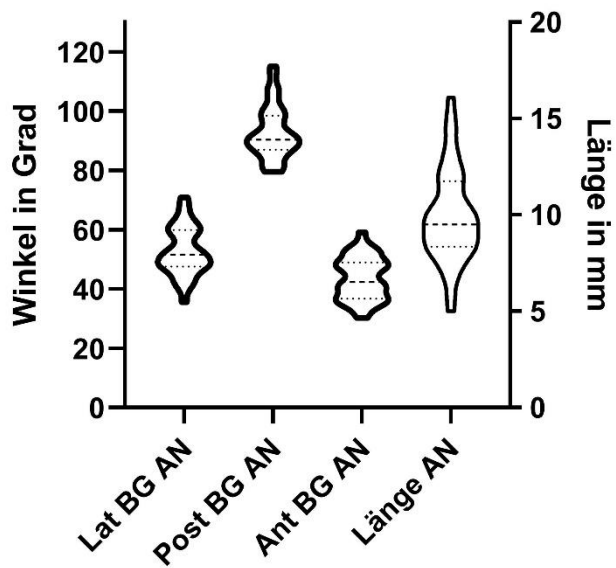


Abbildung 3.3.1 Messergebnisse AN-Patienten CT (n = 42)

### 3.4 Entwicklung des VA-Scores

#### 3.4.1 Erarbeitung des Scores

Um die Ergebnisse der Winkelmessungen von Patienten und Felsenbeinpräparaten optimal darzustellen, wurde eine Klassifizierung entwickelt, mit welcher man die unterschiedlichen Winkel gruppieren kann. Mithilfe des Mittelwerts und der zweifachen Standardabweichung der Messungen wurden die VA in 8 Gruppen unterteilt. Als Mittelwert wurde der gemittelte Wert aller Messungen zum jeweiligen BG von den nicht-

Menière VA genutzt (Abb. 3.4.1). Dies entspricht also den Gruppen FB, AN und CI (n = 123). Zum lat. BG sind dies 51,13°, zum post. BG 92,63° und zum ant. BG 43,77°.

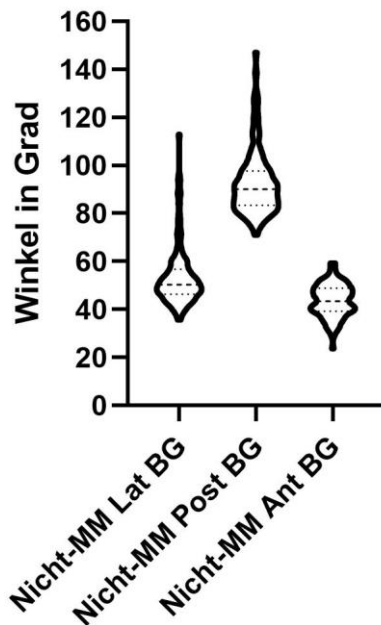


Abbildung 3.4.1 Die nicht-MM-VA zusammengefasst in einer Gruppe, wie sie für den VAS genutzt wurden.

Jede Achse des 3D-Diagramms wurde also in kleiner und größer als der Mittelwert unterteilt, um so die 8 Gruppen zu erhalten (Abb. 3.4.2). Dadurch konnten die Messungen, jeweils zu den 3 Bogengängen, miteinander verknüpft und vergleichbar gemacht werden.

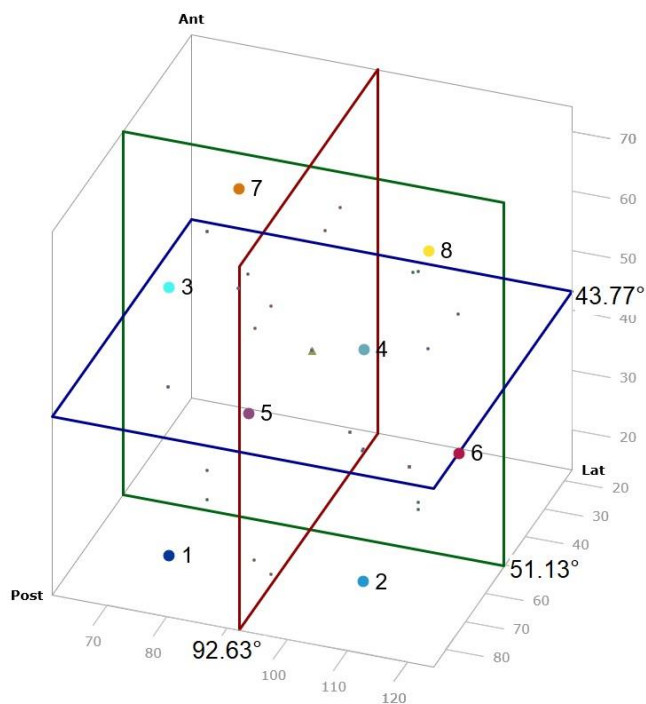


Abbildung 3.4.2 Schema zur Entwicklung des VA-Scores mit seinen 8 Gruppen. Jeder Punkt liegt in einem Quader des Diagramms und entspricht dem VA-Score.

Nach Einteilung in die jeweiligen Gruppen 1-8 des VA-Scores, welcher jeweils die Ergebnisse der Messwerte aller 3 Bogengänge anhand der Mittelwerte miteinander verknüpft, zeigte sich folgende Aufteilung aller in den VAS aufgenommen VA: 1 (18%), 2 (16%), 3 (2%), 4 (3%), 5 (12%), 6 (5%), 7 (26%) und 8 (18%) (Abb. 3.4.3).

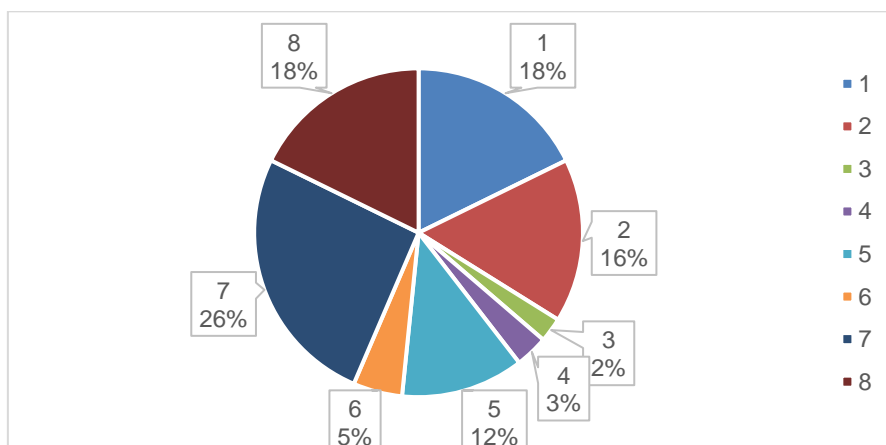
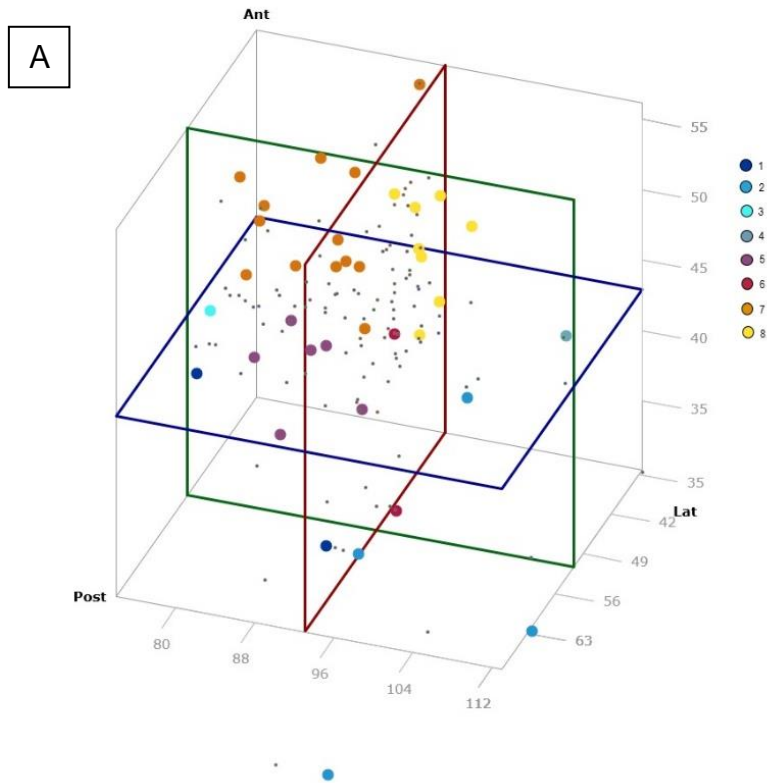


Abbildung 3.4.3 Aufteilung VA-Score aller Nicht-Menière-VA

### 3.4.2 Evaluation des VAS anhand der Felsenbeindatensätze

Bei den Messungen der Felsenbeinpräparate (mfpVCT 197  $\mu\text{m}$ ) zeigte sich folgende Aufteilung: 1 (5%), 2 (16%), 3 (2%), 4 (2%), 5 (14%), 6 (5%), 7 (35%) und 8 (21%) (Abb. 3.4.3). Bei 466  $\mu\text{m}$  Schichtdicke entstand folgende Aufteilung: 1 (8%), 2 (14%), 3 (5%), 4 (5%), 5 (16%), 6 (5%), 7 (39%) und 8 (8%). Mit den 600  $\mu\text{m}$  Aufnahmen entstand folgende Aufteilung: 1 (8%), 2 (8%), 3 (8%), 5 (24%), 6 (14%), 7 (24%) und 8 (14%).

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Aufnahmearten zeigen im 3D-Diagramm ein vergleichbares Bild (Abb. 3.4.4).



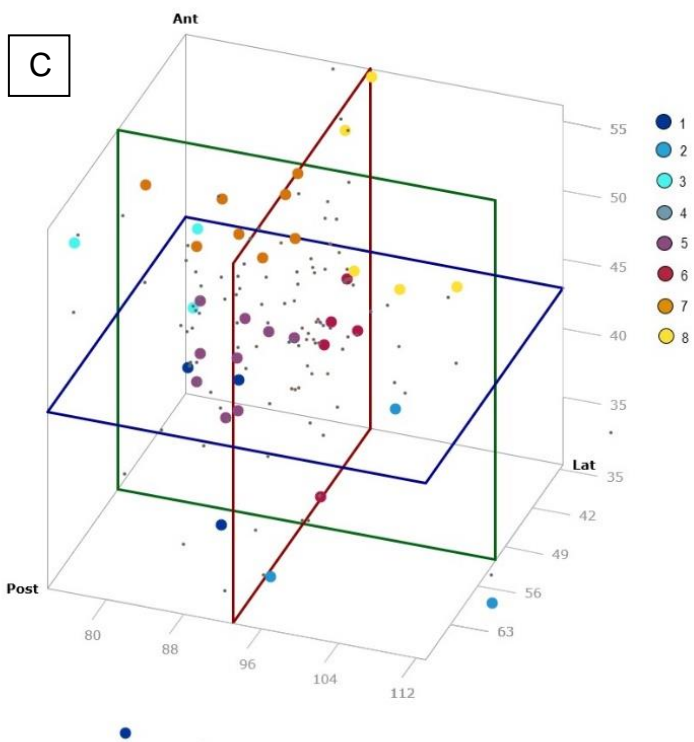
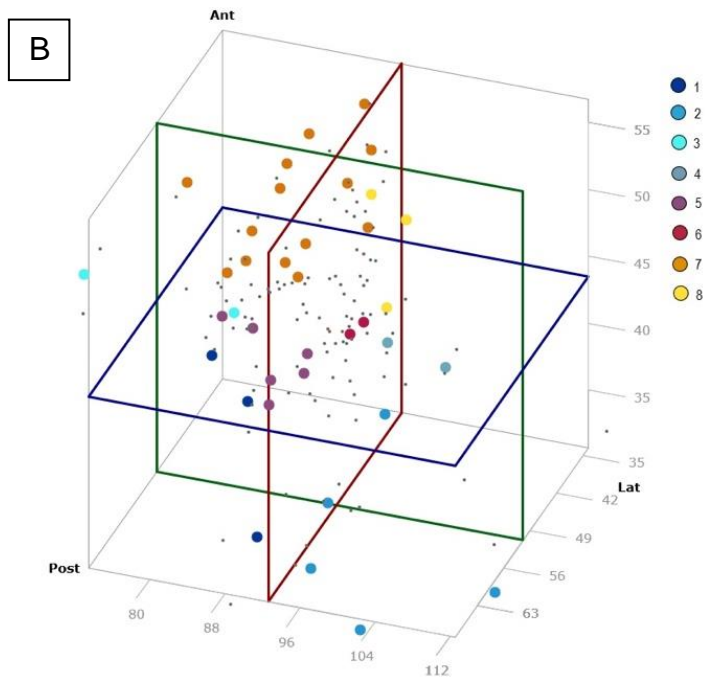


Abbildung 3.4.4 3D-Diagramm Felsenbeine. Darstellung des VA-Scores bei unterschiedlicher Schichtdicke: A = mfpVCT, B = fpVCT, C = CT

Auffällig bei der Messung waren insbesondere 2 VA, welche dem VA-Score 2 zugeordnet wurden und eine deutlich verkürzte Länge sowie verkleinertes Volumen aufwiesen (2,7 mm/2,9 mm und 0,3 mm<sup>3</sup>/1,1 mm<sup>3</sup>) (Abb. 3.4.5).

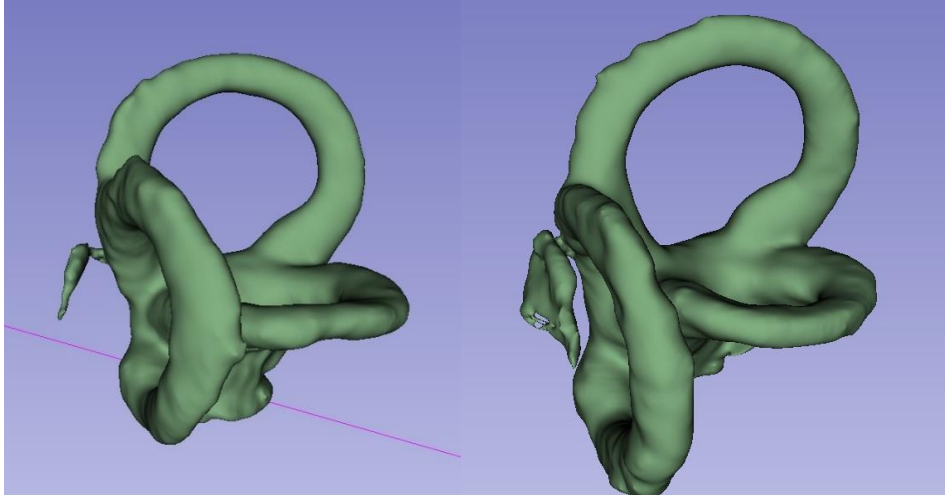


Abbildung 3.4.5 3D-Modell der auffälligen VA mit sehr kleinem Volumen und Länge

Um die Unterschiede der einzelnen VA der jeweiligen Gruppen des VAS darzustellen, wurde aus jeder VAS-Gruppe ein Beispiel ausgewählt und in möglichst gleicher Ausrichtung dargestellt, sodass die unterschiedlichen Winkel von VA zu den Bogengängen erkennbar sind (Abb. 3.4.6).

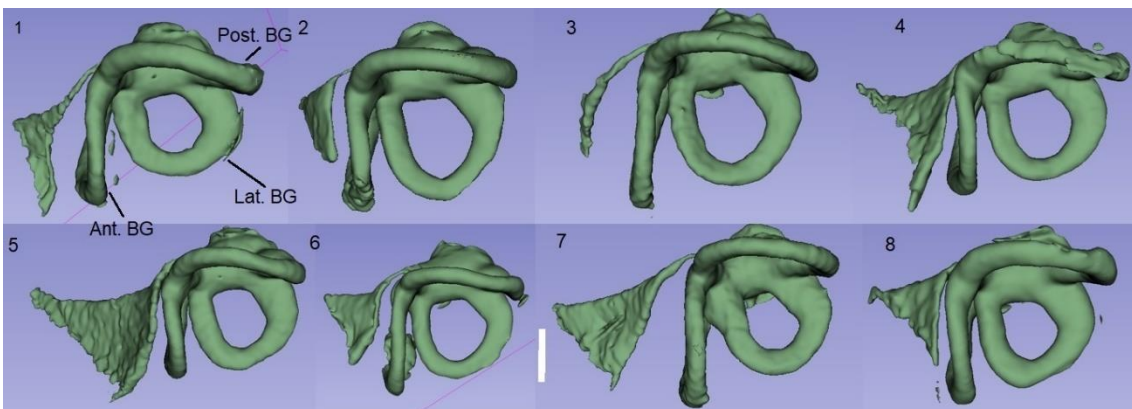
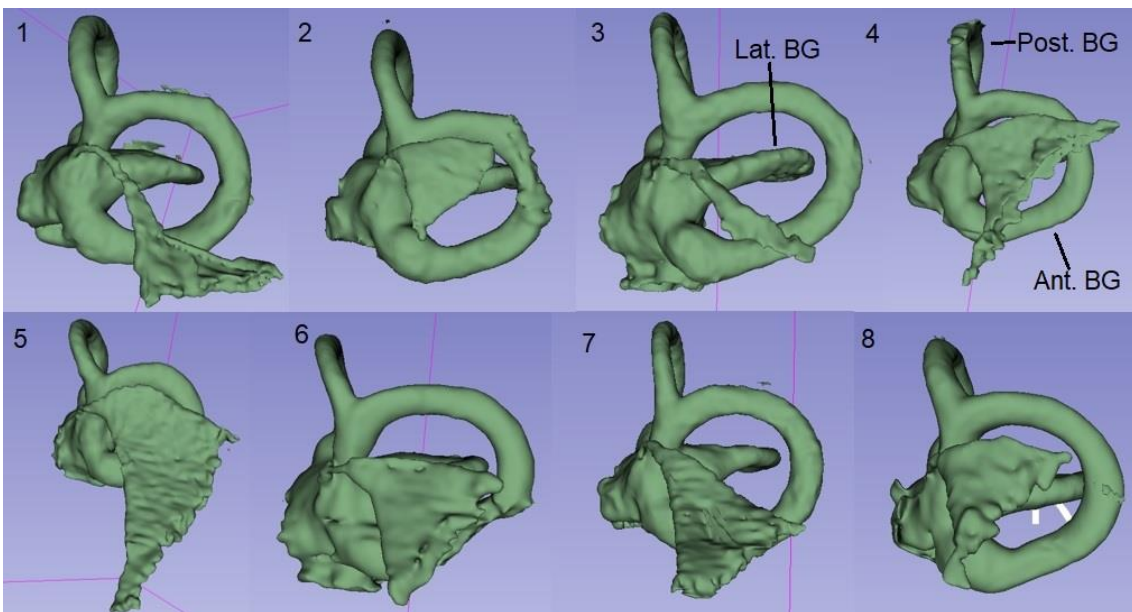
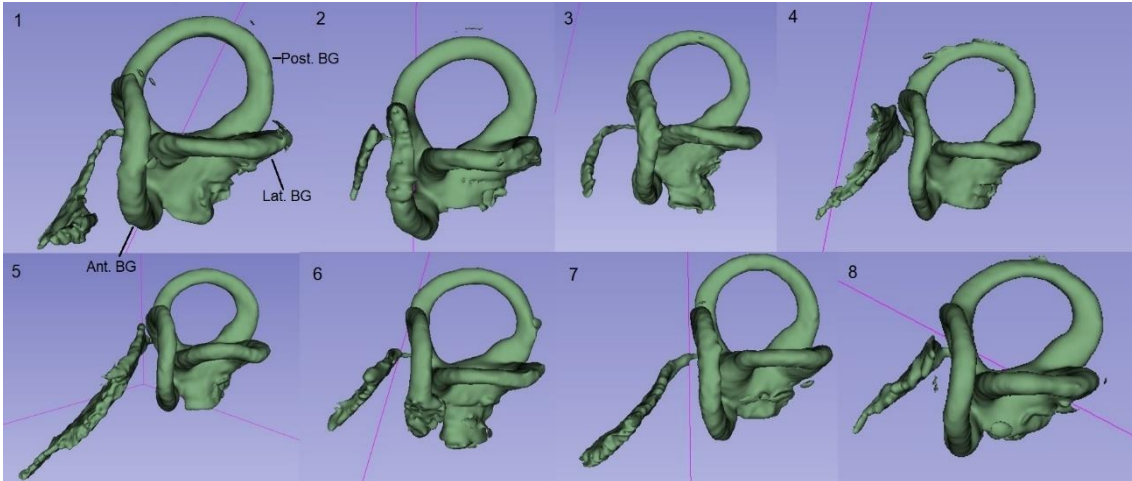


Abbildung 3.4.6 3D-Modelle der Bogengänge und des VA, erstellt aus den Felsenbeinaufnahmen. Drei verschiedene Blickwinkel mit Fokus auf jeweils einen Bogengang. Nummerierung = VAS



## **3.5 Auswertung Patientengruppe Morbus Menière**

### **3.5.1 Ergebnisse der präoperativen Daten**

Von jedem Patienten wurde die Anamnese sowohl präoperativ als auch postoperativ nach Schema des Gibson-Score ausgewertet. Es wurde immer vermerkt, ob das Kriterium abgefragt wurde oder nicht. Bei 26 Patienten wurden alle oder mindestens 9 Kriterien des Gibson-Score abgefragt. Diese hatten einen Gibson-Score von im Mittel 8,1. Damit Patienten, die eine weniger ausführliche Dokumentation aufwiesen, miteinbezogen werden konnten, wurde der modifizierte Gibson-Score erstellt, der den Prozentwert an gestellten Fragen nach Gibson-Kriterien und Punkten darstellt. Bei beispielsweise nur 6 gestellten Fragen, konnte man damit trotzdem den Patienten sicher als MM-Betroffenen einordnen, auch wenn die 7 Punkte des Gibson-Score nicht erreicht wurden. Betrachtet man den Durchschnitt aller untersuchten Patienten, erhielt man über den modifizierten Gibson-Score einen Wert von 84%. Damit zeigte sich, dass der Großteil der Fragen, die bei der Anamnese gestellt wurden und mit den Gibson-Punkten übereinstimmten, positiv beantwortet wurden und somit die Diagnose MM bestätigt werden konnte. Auch die AAO-HNS wurden betrachtet. Hier wurden 24 Patienten mit einer „definitiven“ und 7 mit einer „wahrscheinlichen“ Diagnose eruiert. Für 4 Patienten wurde die Diagnose MM abgelehnt. Bei den übrigen 17 Patienten konnten man keine Aussage treffen, da keine genaue Dauer der Schwindelattacken angegeben war.

98% der Patienten gaben an, Tinnitus zu haben, Ohrdruck kam bei 82% der Patienten vor.

94% der Patienten erhielten zur Diagnose eine ECOG. Diese zeigte bei 81,6% einen sicheren EH, bei 12,2% waren es grenzwertige Hinweise und bei 6,2% wurden keine Hinweise auf einen EH gefunden. Der sichere Hinweis wurde bei 65,9% mit Click Stimulation, bei 62,8% mit 1 kHz Tonburst, bei 59,1% mit 2 kHz Tonburst und bei 27,3% bei 4 kHz Tonburst festgestellt.

Mehr als 90% der Patienten erhielten zusätzlich eine Videonystagmografie. Hier zeigte sich bei 44% ein Spontannystagmus und bei 70% eine kalorische verminderte Erregbarkeit. Diese entsprach zu 80% der erkrankten Seite.

### **3.5.2 Ergebnisse des Hörvermögens**

Auch die Tonaudiogramme der Patienten wurden untersucht. Hier wurde bei der Erstvorstellung, bei Luftleitung und einer Frequenz von 500 Hz, ein Hörverlust von 53

dB, bei 1 kHz 46 dB, bei 2 kHz 39 dB und bei 4 kHz 47 dB festgestellt. Daraus berechnet sich ein  $PTA_4$  von 46 dB. Bei Knochenleitung wurde ein Hörverlust bei 500 Hz von 49 dB, bei 1 kHz 45 dB, bei 2 kHz 38 dB und bei 4 kHz 43 dB gemessen und damit ein  $PTA_4$  von 44 dB. Im Verlauf der Krankheit wurde eine Verschlechterung des Hörens präoperativ (Zeitraum im Schnitt 126 Wochen ab erster Untersuchung) beobachtet. Dies entsprach einem  $PTA_4$  von 67 dB bei der Luftleitung und 60 dB bei der Knochenleitung. Nach der Operation (Zeitraum im Schnitt 154 Wochen postoperativ) wurde eine Verbesserung festgestellt. Im Vergleich zum Wert präoperativ erhielt man dann einen  $PTA_4$  von 58 dB bei der Luftleitung und 54 dB bei der Knochenleitung (Abb. 3.5.1).

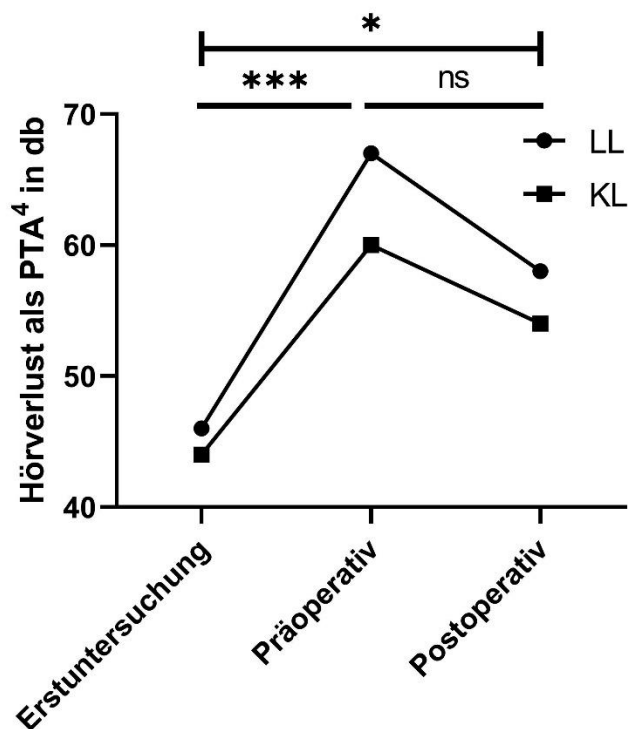


Abbildung 3.5.1 Frequenzabhängige Hörminderung ( $PTA_4$ ) im Vergleich von Anfang der Diagnostik zum späteren Zeitpunkt. Deutlich progressiver Verlauf des Hörverlustes im Laufe der Krankheit. Postoperativ leichte Besserung des Hörens.

Die Auswertung der Daten mit der ANOVA zeigte einen signifikanten Unterschied im Verlauf des Hörverlustes von Erstuntersuchung bis postoperativ ( $p = 0,01$ ). Im Vergleich zwischen Erstuntersuchung und präoperativ war der Unterschied signifikant ( $p = 0,006$ ),

zwischen präoperativ und postoperativ konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,5$ ).

Der VAS zeigt bei getrennter Begutachtung des PTA<sup>4</sup> nach Erstuntersuchung, aufgeteilt auf die jeweilige VAS-Gruppe, keine Auffälligkeiten ( $p = 0,8$ ). Lediglich VAS 7 ergab hier einen geringeren Hörverlust nach PTA<sup>4</sup> (Abb. 3.5.2).

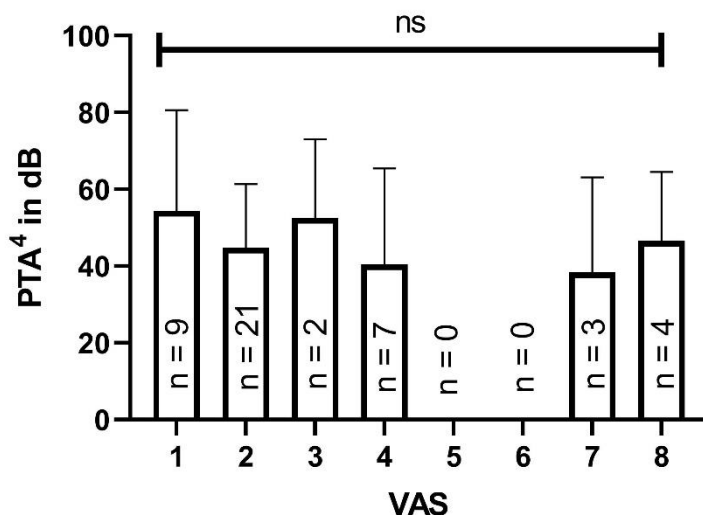


Abbildung 3.5.2 PTA<sup>4</sup>-Score der Erstuntersuchung in dB aufgeteilt nach VAS. Die Gruppen zeigen einen ausgeglichenen PTA<sup>4</sup>. ANOVA zeigt keine signifikanten Unterschiede.

### 3.5.3 Ergebnisse der Winkel- und Längenmessung (erkrankte Seite)

Die Winkelmaße betragen zum lateralen BG  $71,4^\circ \pm 19,4^\circ$  (Spanne:  $29,5^\circ - 125^\circ$ ), zum posterioren BG  $102,7^\circ \pm 20,8^\circ$  (Spanne:  $57,5^\circ - 157,8^\circ$ ) und zum anterioren BG  $37,8^\circ \pm 15,2^\circ$  (Spanne:  $4,4^\circ - 75^\circ$ ) (Abb. 3.5.3).

Bei den 52 untersuchten VA wurde jeweils die erkrankte Seite und die Gegenseite gemessen. Die erkrankte Seite wies eine durchschnittliche Länge von  $7,9 \text{ mm} \pm 2,4 \text{ mm}$  mit einem maximalen Wert von  $13,0 \text{ mm}$  und minimalen Wert von  $3,6 \text{ mm}$  auf (Abb. 3.5.3). Die Längen in Gruppe 2 unterschieden sich signifikant von denen der nicht betroffenen Seite ( $p=0,01$ ).

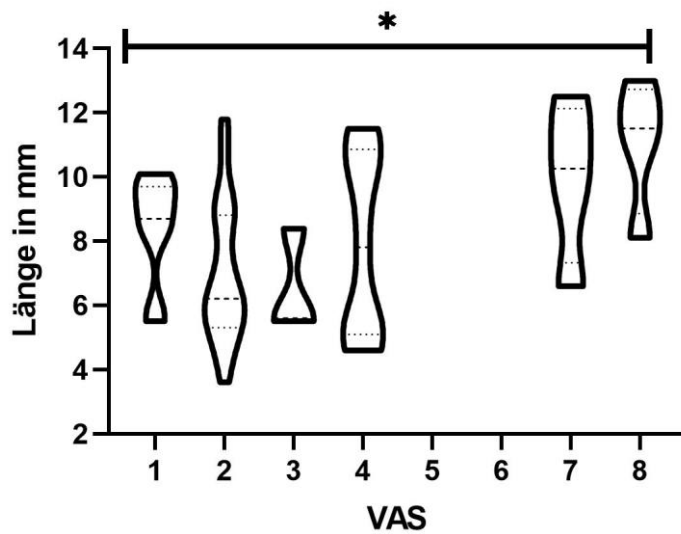


Abbildung 3.5.3 Länge des VA bei MM-Patienten aufgeteilt nach VA-Score. Deutlich verkürzte VA sind vor allem in Gruppe 2 zu finden. Gruppen unterscheiden sich signifikant voneinander.

### 3.5.4 Ergebnisse der Winkel- und Längenmessung (gesunde Gegenseite)

Die Länge der Gegenseite betrug  $8,3 \text{ mm} \pm 2,3 \text{ mm}$  mit einem maximalen Wert von  $13,3 \text{ mm}$  und minimalen Wert von  $5,0 \text{ mm}$ .

Tabelle 3.5.1 Messergebnisse Länge und Winkel zu den 3 BG bei MM-Patienten bei erkrankter und Gegenseite im Vergleich

CT $600 \mu\text{m}$ , n=52	Erkrankte Seite	Gegenseite
Länge	$7,9 \text{ mm} \pm 2,4 \text{ mm}$	$8,3 \text{ mm} \pm 2,3 \text{ mm}$
Lat. BG	$71,4^\circ \pm 19,4^\circ$	$70,2^\circ \pm 15,1^\circ$
Post. BG	$102,7^\circ \pm 20,8^\circ$	$100,9^\circ \pm 16,4^\circ$
Ant. BG	$37,8^\circ \pm 15,2^\circ$	$37,5^\circ \pm 11,2^\circ$

Die Winkelmaße der Gegenseite betragen zum lateralen BG  $70,2^\circ \pm 15,1^\circ$  (Spanne:  $33,0^\circ - 105,4^\circ$ ), zum posterioren BG  $100,9^\circ \pm 16,4^\circ$  (Spanne:  $68,5^\circ - 139^\circ$ ) und zum anterioren BG  $37,5^\circ \pm 11,2^\circ$  (Spanne:  $14,0^\circ - 68,9^\circ$ ) (Tab. 3.5.1).

Die Winkel- und Längenmaße von erkrankter zur Gegenseite zeigten keine signifikanten Unterschiede (lat. BG: Differenz = 1,6°, p = 0,65; post. BG: Differenz = 3°, p = 0,43; ant. BG: Differenz = 0,4°, p = 0,87; Länge: Differenz = 0,3mm, p = 0,5). (Abb. 3.5.4).

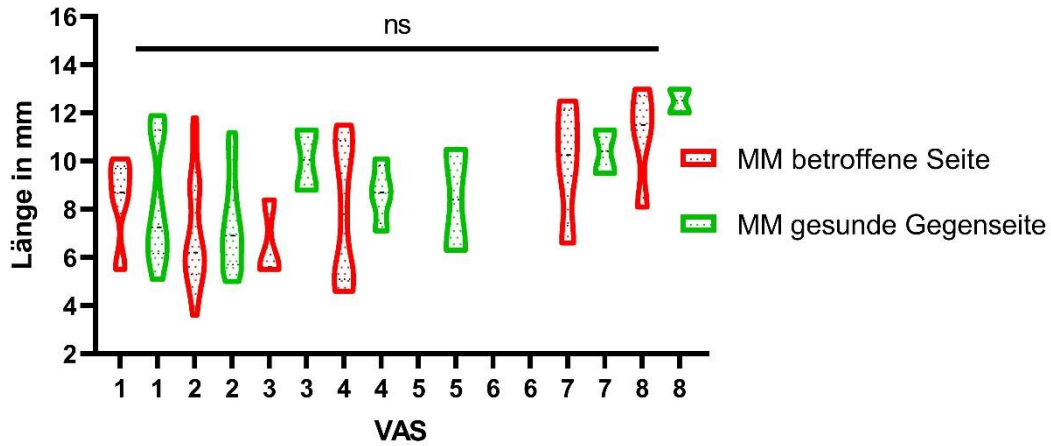


Abb. 3.5.4 Länge des VA von betroffener und gesunder Gegenseite von MM-Patienten im Vergleich. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den VAS-Gruppen.

Auch bei Aufteilung der Ergebnisse nach dem VAS sind keine signifikanten Unterschiede zwischen der gesunden und betroffenen Seite festzustellen (Abb. 3.5.5 – 3.5.7).

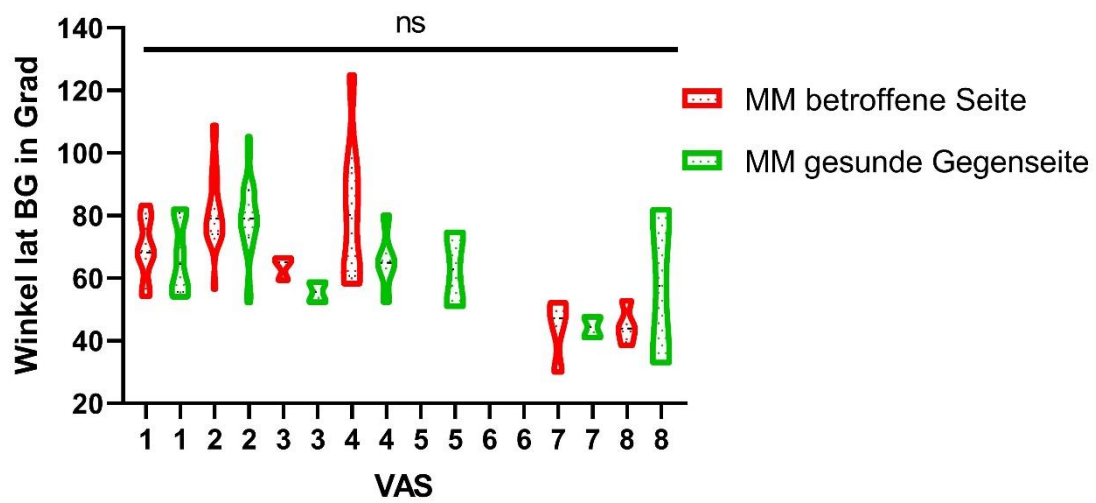


Abb. 3.5.5 Vergleich der Winkel lat. BG aufgeteilt nach VAS. Gesunde und betroffene Seite im Vergleich. Unterschiede nicht signifikant.

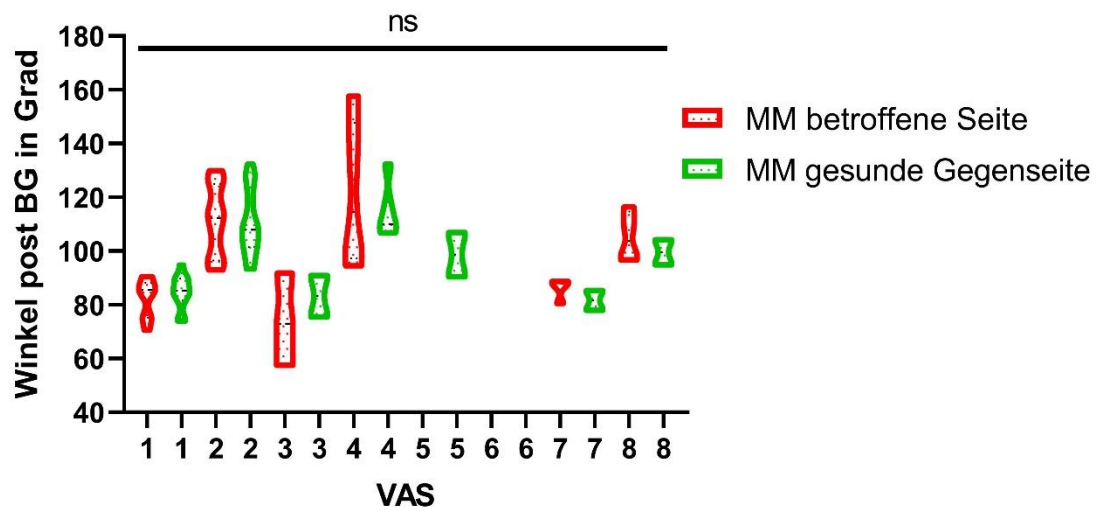


Abb. 3.5.6 Vergleich der Winkel post. BG aufgeteilt nach VAS. Gesunde und betroffene Seite im Vergleich. Unterschiede nicht signifikant.

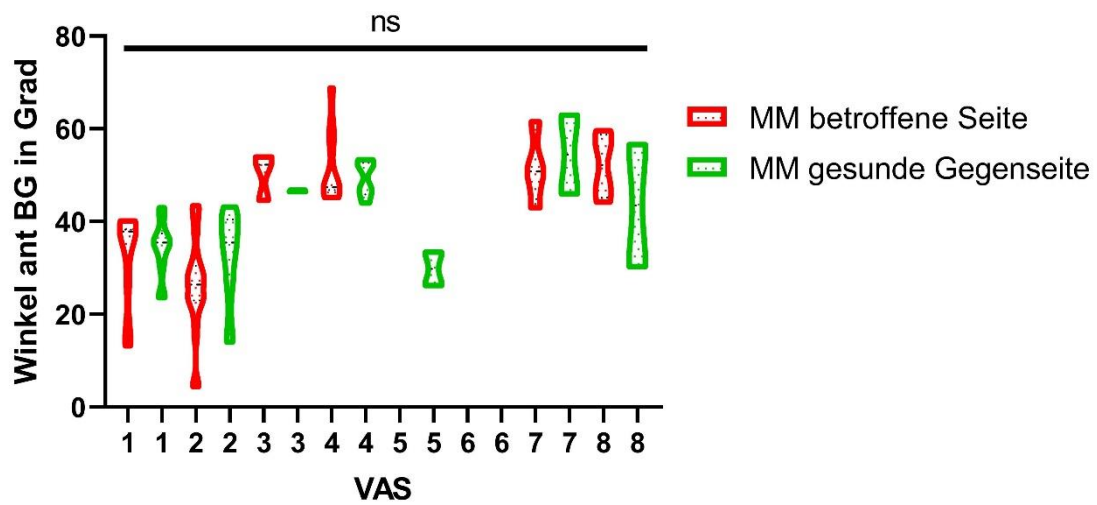


Abb. 3.5.7 Vergleich der Winkel ant. BG aufgeteilt nach VAS. Gesunde und betroffene Seite im Vergleich. Unterschiede nicht signifikant.

Teilt man die Messung der Abweichung zur Gegenseite in Gruppen, je nach Größe der Abweichung auf, so sah man wenige VA, die mehr als 20° bzw. 30° zur Gegenseite abwichen. Außerdem zeigten sich keine Unterschiede bei den Bogengängen (Abb. 3.5.8).

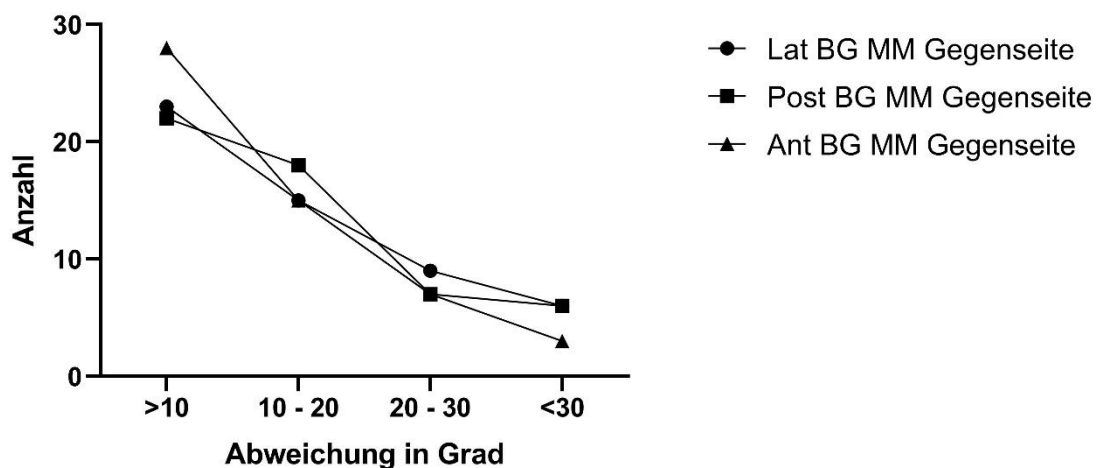


Abbildung 3.5.8 Anzahl der Ergebnisse, die weniger als 10° bzw. zwischen 10° – 20°, 20° - 30° oder über 30° abweichen. Abweichung der Winkel von erkrankter zur Gegenseite, aufgeteilt nach Größe der Abweichung und Bogengang. Der Großteil zeigt nur geringe Abweichung zur Gegenseite.

Beim Vergleich von Gegenseite eines MM-Patienten und des gesunden Referenzkollektiv fiel auf, dass sich diese signifikant voneinander unterschieden (Tab. 3.5.2).

Tabelle 3.5.2 Ergebnisse des unabhängigen T-Test. Untersucht wurde die Gegenseite der MM-Patienten und die Nicht-MM-Patienten. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

	Lat. BG	Post. BG	Ant. BG	Länge
Differenz	17,5°	8,0°	6,6°	1,3 mm
p-Wert	< 0,0001	0,001	< 0,0001	0,003

### 3.5.5 Ergebnisse der postoperativen Daten

Alle Patienten erhielten eine Saccotomie in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen, Universitätsklinikum Würzburg. Bei jeder Operation war es möglich, den Saccus darzustellen. Bei 22% wurde eine Saccusfibrose festgestellt. Die Erfolgskriterien wurden so definiert, dass jeder Patient, der angibt, komplett schwindelfrei zu sein oder nur noch leichten Schwindel mit nur maximal einem weiteren Symptom angibt, als erfolgreich gilt. Patienten, die weiterhin



an Schwindel litten (gleich oder schlimmer als vor OP), wurden als nicht erfolgreich eingestuft. Zusätzlich wurden Patienten, die angaben, der Schwindel habe sich nur leicht gebessert und noch weitere Symptome (Tinnitus und Ohrdruck) hatten, als nicht erfolgreich eingestuft.

Bei den Patienten mit Fibrose war die Erfolgsquote nach den Kriterien dieser Untersuchung bei lediglich 45%. Bei 8 Patienten wurde angegeben, dass der Felsenbeinknochen sehr kompakt war. Hier war die Erfolgsquote bei 33%. Bei allen wurde ein Silikondreieck eingelegt. Insgesamt lag die Erfolgsquote der Saccotomie bei 54%.

Bis zur 6. Woche nach OP gaben 38% der Patienten an, gar keinen Schwindel mehr zu haben, in 30% der Fälle wurde der Schwindel besser und in 32% der Fälle blieb der Schwindel gleich oder verschlechterte sich. Der Tinnitus persistierte noch bei 29% der Patienten, zum Ohrdruck kam es noch bei 23%. In dieser Zeit nahmen noch 29% der Behandelten Medikamente in niedrigerer Dosis als vor OP ein und 24% nahmen Medikamente in derselben Dosis wie vor OP ein.

Ab der 6. Woche postoperativ sank die Anzahl der Patienten, die keinen Schwindel mehr hatten auf 28%. Weitere Werte in Tab. 3.5.3.

Tabelle 3.5.3 Anamnestische Auswertung im Vergleich präoperativ und postoperativ („-“ = keine Symptome; „+“ = besser als vor OP; „=“ = gleich oder schlechter als vor OP)

	Präoperativ		Postoperativ bis 6. Woche	Postoperativ ab 6. Woche
Schwindel	100%	-	38%	28%
		+	30%	36%
		=	32%	36%
Tinnitus	98%	-	71%	60%
		=	29%	40%
Ohrdruck	82%	-	77%	68%
		=	23%	32%
Medikamente	100%	-	47%	35%
		+	29%	43%
		=	24%	22%

Betrachtet man das Alter der Patienten, so wurde kein Zusammenhang zwischen Alter und Länge oder Alter und Winkel zum BG gefunden. Eine leichte Tendenz ist nur bei der Gegenüberstellung zwischen Alter und Erfolg der Saccotomie zu sehen. Patienten die älter als 70 Jahre alt waren, hatten eine Erfolgsquote von 64%, bei Patienten zwischen 50 und 70 Jahre lag diese bei 56% und bei Patienten unter 50 Jahren war diese bei 45%. Die MM-Patienten bestanden aus 56% weiblichen und 44% männlichen Patienten.

Bei Betrachtung des Geschlechts viel auf, dass männliche Patienten im Schnitt eine geringere Erfolgsquote (48%) als weibliche Patienten (64%) aufwiesen.

**Auffälligkeiten beim VAS:**

Der VAS konnte zeigen, dass sich der VA von MM-Patienten zu 44 % der Gruppe 2 des VAS zuordnen lässt. Im Vergleich wurden bei den Nicht-MM-VA nur 16% der Gruppe 2 zugeteilt. Wenige VA sind in 7 und 8 und keine VA in 5 und 6 vorhanden. Im Gegensatz dazu, sind Nicht-MM-VA häufiger in Gruppe 7 und 8 anzutreffen (Abb. 3.5.9).

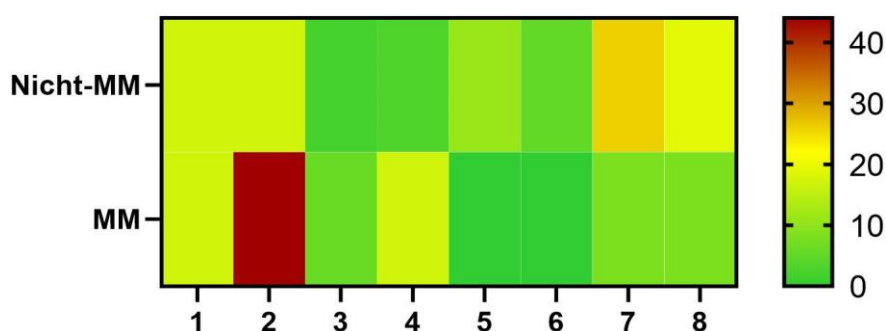


Abbildung 3.5.9 Heat-Map der VA-Score Aufteilung im Vergleich mit den Gruppen.

Gleichmäßige Verteilung in der Nicht-MM-Gruppe. Deutlich zu erkennen, die Häufung der MM-Patienten in Gruppe 2 mit 44%.

Um den VAS in Korrelation zu den Ergebnissen der Saccotomie zu setzen, wurde der Prozentwert an erfolgreichen Behandlungen, der jeweiligen Gruppe des VAS, berechnet (Abb. 3.5.10).

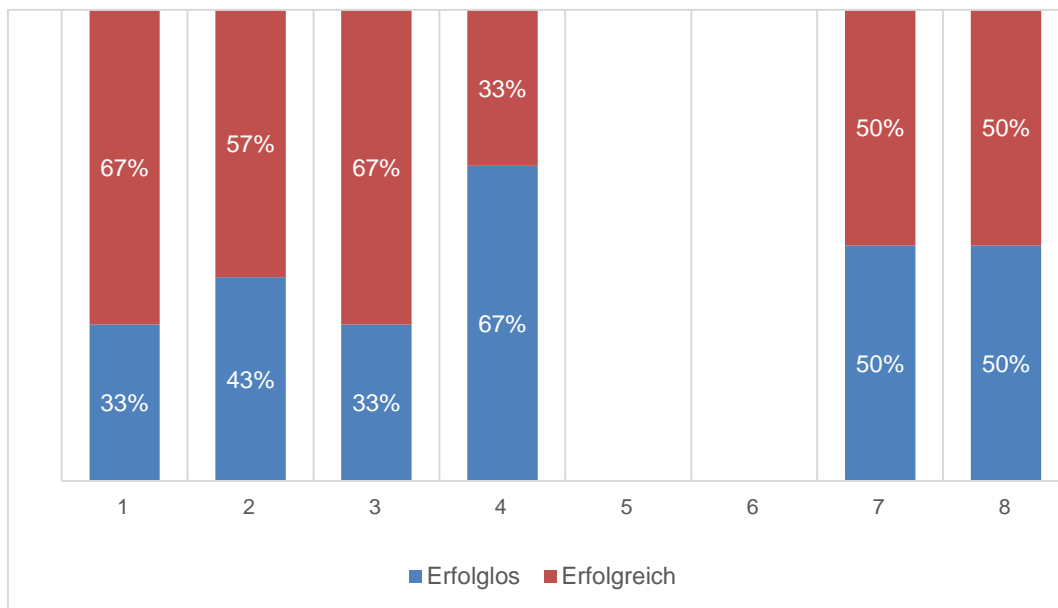


Abbildung 3.5.10 Erfolg der Saccotomie aufgeteilt nach VA-Score. Besonders VA-Score 4 hat eine schlechtere Erfolgsquote.

#### Auffälligkeiten bei Winkel- und Längenmessung:

Die Auswertung der Messergebnisse ergab zusätzlich noch, in Kombination mit den Saccotomie Erfolgszahlen, eine Auffälligkeit in Bezug auf den gemessenen Mittelwert des jeweiligen Bogengangs. Gruppiert man die VA nach Abweichung vom Mittelwert in über 15° und unter 15° Abweichung vom Mittelwert, so zeigte sich, dass bei VA, welche mehr als 15° aufwiesen, die Erfolgsquote deutlich verschlechtert war (Abb. 3.5.11). Die Abweichung von 15° wurden so definiert, dass sie der Standardabweichung der Winkelmessung entsprach.

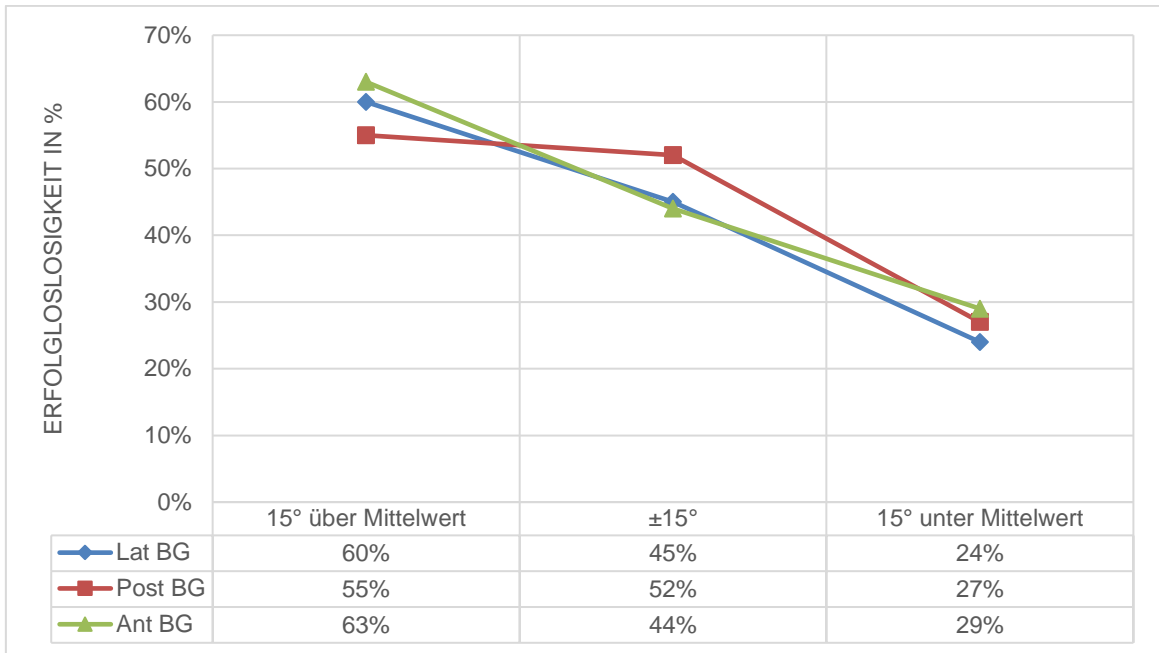


Abbildung 3.5.11 Erfolglosigkeit der Saccotomie nach Abweichung vom Mittelwert um +/-15°. Hier zeigt sich, dass erhöhte Winkel, die mehr als 15° vom Mittelwert abweichen, eine deutlich schlechtere Prognose haben, hingegen kleine Winkel eine sehr gute.

Die weitere Auswertung ergab, dass fast alle Patienten, bei denen der VA stark verkürzt war, eine erfolglose Saccotomie (89%) hatten (Abb. 3.5.12). Als stark verkürzt galt ein VA, wenn die Länge kleiner als 5,5 mm war. Dies wurde so definiert, da die Standardabweichung der Längenmessung bei MM-Patienten  $\pm 2,4$  mm betrug und diese vom Mittelwert (7,9 mm) abgezogen wurde, um diesen Grenzwert zu erhalten.

Außerdem waren diese VA alle in den Gruppen 2 oder 4 des VA-Scores. Insgesamt entsprachen 9 VA diesen Kriterien, davon 7 in Gruppe 2 und 2 in Gruppe 4. Bei Betrachtung des Hörverlustes dieser Patienten fiel auf, dass sich bei diesen 9 der Hörverlust postoperativ um ca. 20 dB von im Schnitt (Luftleitung) 66,6 dB kurz vor OP auf 86,4 dB postoperativ verschlechterte.

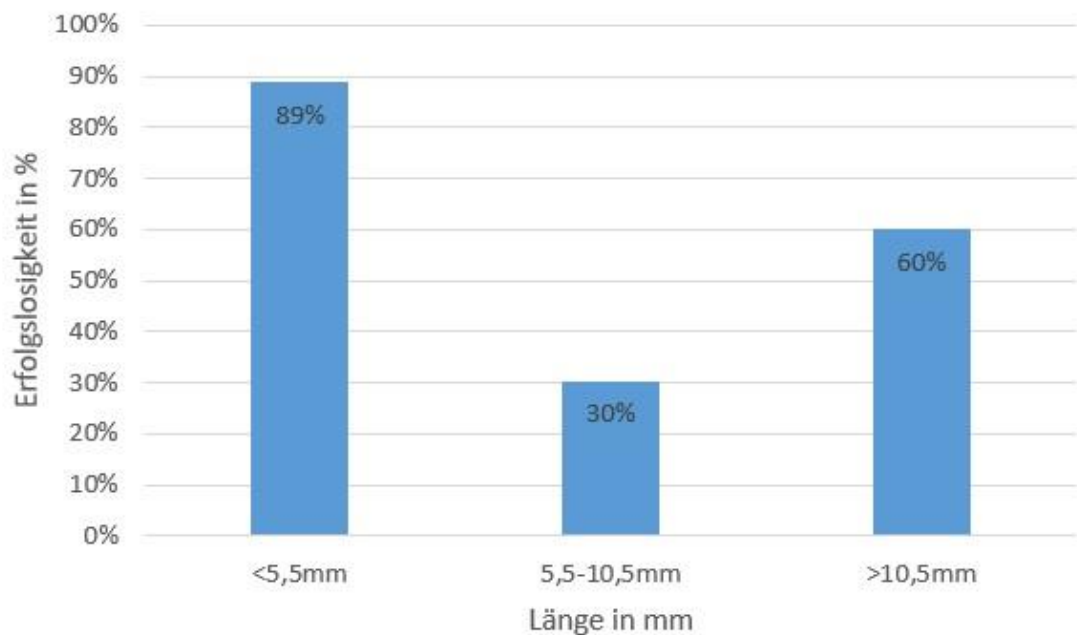


Abbildung 3.5.12 Ergebnisse der Längenmessung korreliert mit der Erfolglosigkeit der Saccotomie. Kurze VA haben hier eine deutlich erhöhte Erfolglosigkeitsquote als VA im Normalbereich.

### 3.6 Vergleich der Messergebnisse aller Gruppen

Die Messungen aus den verschiedenen Gruppen wurden miteinander verglichen. Die Ergebnisse der Felsenbeine zeigten zu denen der CI-Patienten keine signifikanten Unterschiede. Auch zwischen CI- und AN-Patienten wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt (Tab. 3.6.1). Somit werden diese 3 Gruppen als Nicht-MM-VA zusammengefasst.

Tab. 3.6.1 Auswertung des unabhängigen T-Test. Vergleich der Nicht-MM-VA. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Gruppen.

		mfpVCT zu CI	mfpVCT zu AN	AN zu CI
Länge	Differenz	0,6 mm	0,2 mm	0,8 mm
	p	0,2	0,8	0,1
Lat. BG	Differenz	4,2°	3,5°	0,7°
	p	0,1	0,08	0,8
Post. BG	Differenz	0,6°	2,9°	2,2°
	p	0,8	0,2	0,4
Ant BG.	Differenz	0,2°	0,2°	0,3°
	p	0,9	0,9	0,8

Bei der Evaluation der Unterschiede von MM zu Nicht-MM-VA zeigte sich sowohl zu allen BG als auch zur Länge signifikante Unterschiede von MM zu Nicht-MM-VA (Länge: Differenz = 1,6 mm;  $p = 0,0002$ ; lat. BG: Differenz = 19,0°;  $p = <0,0001$ ; post. BG: Differenz = 11,0°;  $p = <0,0001$ ; ant. BG = 6,2°;  $p = 0,0003$ ) (Abb. 3.6.1) (Tab. 3.6.2).

Tab. 3.6.2 Ergebnisse aller Gruppen

Anzahl Untersuchten	n = 37	n = 44	n = 42	n = 52	n = 123
Gruppe	Felsenbeine	CI-Patienten	AN-Patienten	MM-Patienten	Nicht-MM-VA
<b>VA Länge [mm]</b>					
Durchschnitt	9,7	9,1	9,9	7,9	9,5
Spanne	2,7-14,6	4,9-16,9	5-16,1	3,6-13,0	2,7-16,9
SD	2,8	2,3	2,5	2,4	2,6
95%-KI	9,0-10,8	8,4-9,8	8,8-10,4	7,3-8,6	9,0-10,0
<b>Winkel lateraler BG</b>					
Durchschnitt	49,3°	53,5°	52,8°	71,4°	53,3°
Spanne	38,3°-79,3°	38,7°-113°	35,6°-71,0°	29,5°-125°	35,6°-113°
SD	8,5°	13,0°	13,2°	19,4°	12,3°
95%-KI	46,3°-52,2°	49,5°-57,4°	52,5°-60,8°	67,1°-77,5°	51,1°-55,5°
<b>Winkel posteriorer BG</b>					
Durchschnitt	90,0°	90,6°	92,9°	102,7°	92,8°
Spanne	76,8°-120,0°	71,0°-130,0°	79,6°-115,2°	57,5°-157,8°	71°-147,1°
SD	9,3°	13,2°	15,2°	20,8°	13,4°
95%-KI	86,9°-93,2°	86,6°-94,7°	92,6°-102,1°	97,9°-109,6°	90,4°-95,1°
<b>Winkel anteriorer BG</b>					
Durchschnitt	43,8°	44,0°	43,6°	37,8°	43,7°
Spanne	23,6°-57,5°	29°-59,4°	30,3°-59,2°	4,4°-75°	23,6°-59,4°
SD	6,8°	6,1°	7,3°	15,2°	6,8°
95%-KI	41,5°-46,1°	42,1°-45,8°	41°-45,6°	33,2°-41,7°	42,5°-44,9°

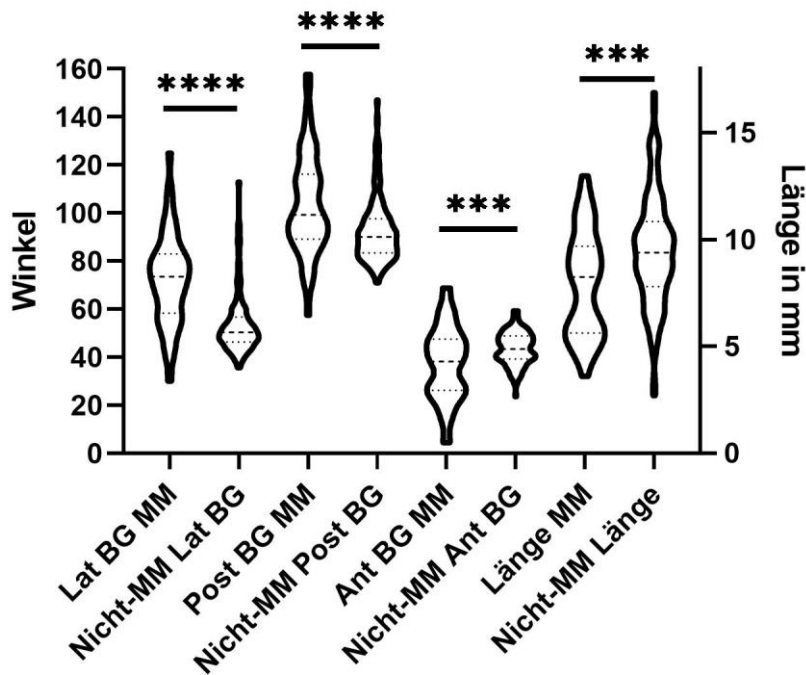


Abbildung 3.6.1 Vergleich der Ergebnisse der Winkel- und Längenmessung von MM und Nicht-MM-Patienten, Auswertung des Unterschieds beider Gruppen mithilfe des ungepaarten T-Test

Um die Korrelation der Länge und Winkel des lat. BG nochmals zu überprüfen, wurden hier alle Messungen, die den lat. BG betreffen, mit der jeweiligen Länge korreliert. Größere Winkel brachten dabei tendenziell eher kleinere Längen. Auch hier zeigt sich ein signifikantes Ergebnis bei den Nicht-MM-Patienten ( $r^2 = 0,09$ ;  $p = 0,0007$ ). Auch zum posterioren ( $r^2 = 0,06$ ;  $p = 0,007$ ) und anterioren BG ( $r^2 = 0,03$ ;  $p = 0,05$ ) zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Länge und Winkel. Beim anterioren BG sind es hingegen größere Winkel, die längere VA zeigen (Abb. 3.6.2).



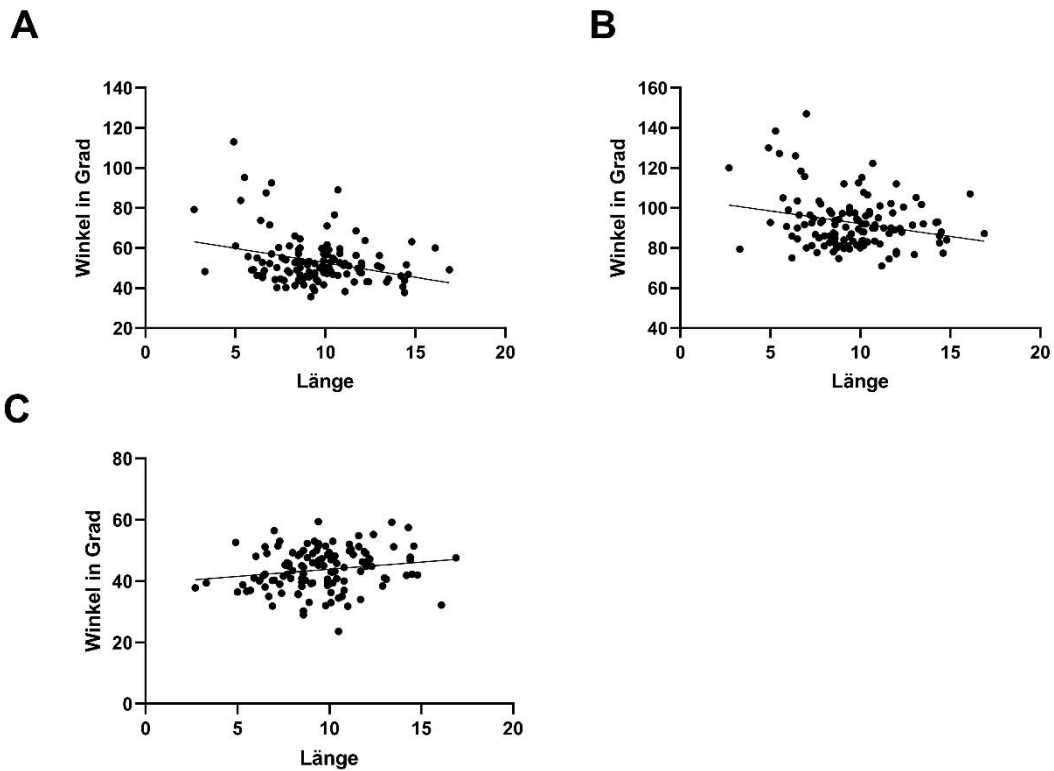


Abbildung 3.6.2 Korrelation der Länge aller Nicht-MM-Messungen in Bezug zum Winkel des lat. BG (A), post. BG (B) und ant. BG (C). Länge und Winkel des lat. BG zeigten hier die stärkste Korrelation.

Auch bei den MM-Patienten wurde eine signifikante Korrelation beim lat. BG ( $r^2 = 0,33$ ;  $p = 0,0001$ ), post. BG ( $r^2 = 0,21$ ;  $p = 0,0006$ ), ant. BG ( $r^2 = 0,05$ ;  $p = 0,13$ ) festgestellt (Abb. 3.6.3).

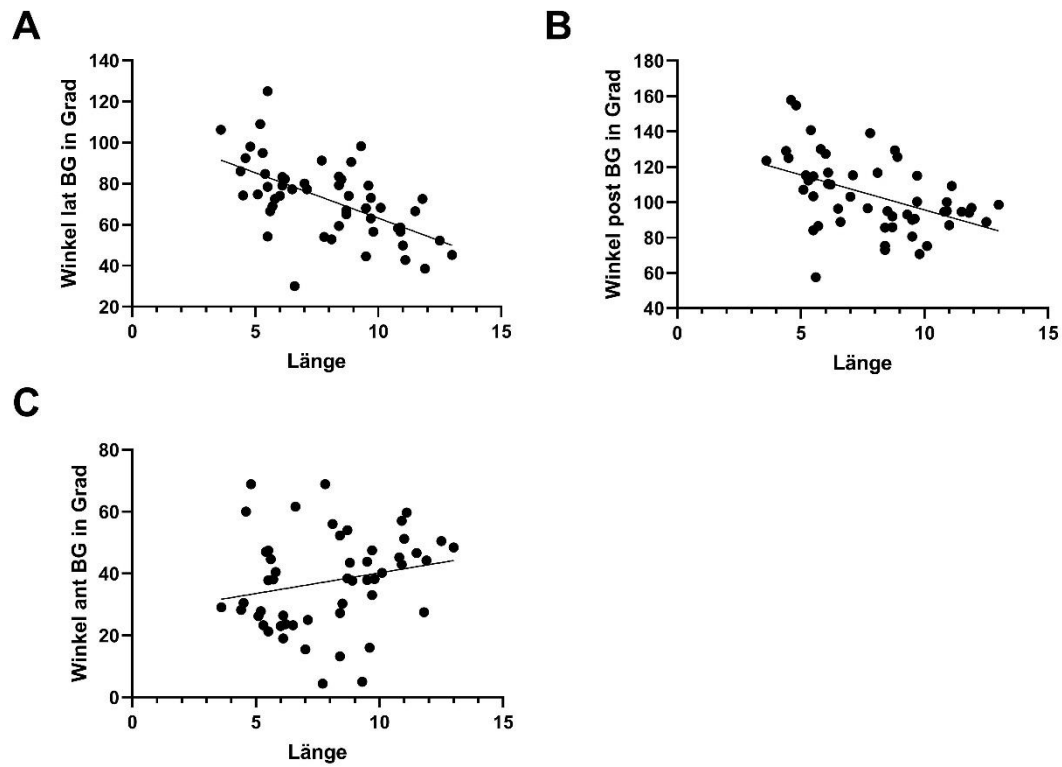


Abb. 3.6.3 Korrelation der Länge aller MM Messungen in Bezug auf Winkel zum lat. BG (A), post. BG (B) und ant. BG (C). Auch hier zeigt Länge und Winkel des lat. BG die stärkste Korrelation.

Die Länge des VA bei MM-Patienten war durchschnittlich 1,6 mm kürzer als die der nicht-MM-Patienten und unterschied sich damit signifikant. Abb. 3.6.4 zeigt die durchschnittliche Länge der MM- und Nicht-MM-VA, aufgeteilt nach dem VAS. Innerhalb des MM-Patienten VAS ergaben sich mittels ANOVA signifikante Unterschiede unter den Gruppen ( $p = 0,01$ ). Auch die Nicht-MM-VA besaßen signifikante Unterschiede zwischen den VAS-Gruppen ( $p = 0,02$ ).

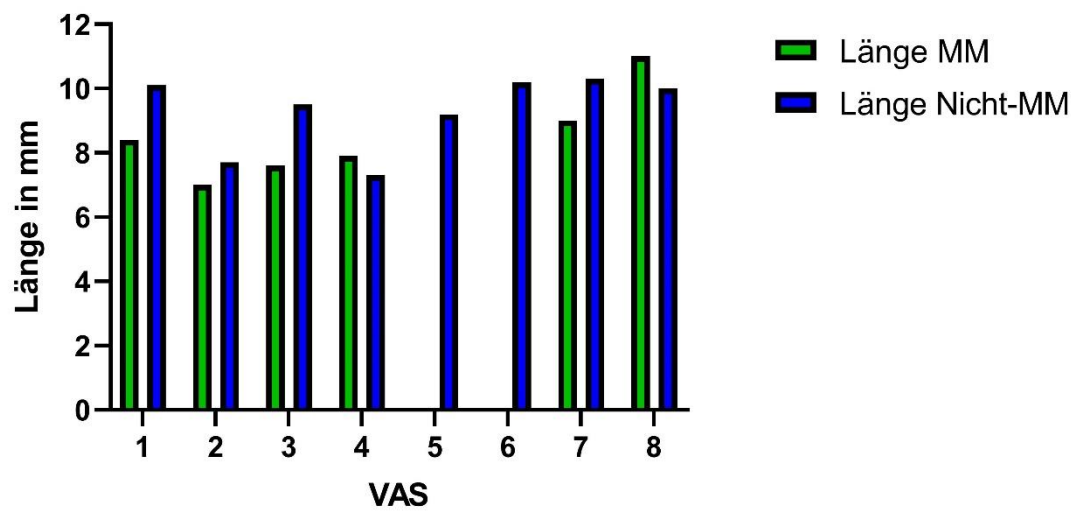


Abbildung 3.6.4 Durchschnittliche Länge aller Messungen von Menière und Nicht-Menière Patienten aufgeteilt nach VA-Score, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

## 4. Diskussion

In vielen Arbeiten wurde bereits versucht, die Erkrankung MM besser diagnostizieren und den Patienten somit eine bessere Behandlung bieten zu können. In der vorliegenden Arbeit wurde der Ansatz des 3D-Modells genutzt, um neue Erkenntnisse über die pathoanatomischen Assoziationen des MM zu gewinnen. Methode und Ergebnisse wurden zunächst an radiologischen Bildgebungen von Felsenbeinpräparaten etabliert, um diese dann auf Patienten übertragen zu können. Durch Bachinger et al. (2019) war bereits gezeigt worden, dass der VA bei MM-Patienten eine andere anatomische Form und Lage haben kann. Daraufhin wurden diese in hypoplastisch und degenerativ unterteilt. Hier waren vor allem die VA vom hypoplastischen Typ auffällig, welche eindeutig MM-Patienten zugeordnet werden konnten. Und auch andere Arbeiten, wie die von Gibson (2019) oder Eckhard et al. (2019) konnten belegen, dass enge knöcherne VA einen EH eher begünstigen und damit die Morphologie des VA eine Rolle in der Ausprägung des MM spielt. Auch Valvassori et al. (1984) beschrieben, dass enge hypoplastische VA ein prädisponierender Faktor ist.

Die Messung der Winkel des VA zu den 3 Bogengängen wurde bisher in keiner anderen Arbeit durchgeführt. Die BG wurden gewählt, da diese in einem konstanten Winkel zu den Achsen des Körpers stehen und in der Regel auf CT-Aufnahmen gut sichtbar sind. Schon 1974 bestimmten Wilbrand et al. den Winkel zwischen anteriorem BG und VA. Sie nahmen an, dass „der anteriore BG senkrecht zur Längsachse der Felsenbeinpyramide und mit einer Neigung von 45° zur sagittalen Ebene der Schädelbasis steht.“ (Wilbrand et al. 1974). Es wurden 35 nicht selektierte Felsenbeine untersucht, diese hatten im Mittel einen Winkel von 45° zwischen VA und anterioren BG. Damit stimmt dies mit den Ergebnissen dieser Untersuchung (Ergebnis FB-Messungen 44°) sehr gut überein. Dies ist eine weitere Bestätigung, dass die hier verwendete Methode zuverlässige Ergebnisse erbringt. Eine weitere Beobachtung, die die Gruppe traf, war, dass bei längeren Aquädukten ein kleinerer Winkel zwischen Ein- und Austrittsbahn des VA, als bei kleinen Aquädukten vorliegt. Auch die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eine Tendenz zwischen Größe des Winkels und Länge des VA (Abbildung 3.6.2). Bei den Winkeln des lateralen BG war die deutlichste Tendenz zu erkennen. Hier haben kurze VA einen eher großen Winkel und lange VA einen kleinen Winkel zum lateralen BG.

Der erstellte VA-Score bietet eine gute Möglichkeit, verschiedene Formen des VA zu unterteilen. Anhand der Ergebnisse an den FB wurde belegt, dass auch CT-Aufnahmen

mit höherer Schichtdicke (600  $\mu\text{m}$ ), welche in der Regel in der Klinik durchgeführt wurden, genutzt werden können, um ein 3D-Modell zu erstellen und daran die Winkelmessungen durchzuführen. Dies bewies die statistische Auswertung, mithilfe des gepaarten T-Tests und der Intraklassenkorrelation, bei der alle Ergebnisse unterschiedlicher Aufnahmen derselben FB miteinander verglichen wurden. Sowohl die Ergebnisse des hochauflösenden mfpVCT mit 197  $\mu\text{m}$  Schichtdicke als auch die bei Patienten benutzten fpVCT mit 466  $\mu\text{m}$  und CT mit 600  $\mu\text{m}$  Schichtdicke, entsprachen der Referenz des micro-CT (18  $\mu\text{m}$ ). Auch bei Standard-CTs können die Messungen exakt durchgeführt werden, da nicht der komplette VA zu detektieren sein muss, sondern schon Stücke reichen, um die Ebene für die Winkelmessungen vorzugeben. Zur Messung der Länge des VA sind, wie die Ergebnisse der CT-Längenmessung zeigen, hingegen geringere Schichtdicken notwendig, da sonst Partialvolumeneffekte die Darstellung der vollen Länge des VA verhindern. Dieses Problem wurde bereits in der Arbeit von Schendzielorz et al. (2020) beschrieben. Sie untersuchten die Länge der Cochlea mit derselben Methode und CT-Aufnahmen wie in dieser Arbeit. Für diese Arbeit war allerdings die exakte Längenbestimmung nicht primär von höchster Bedeutung, da lediglich sehr kurze VA damit herausgefiltert werden sollten und dafür die CT-Aufnahmen mit 600  $\mu\text{m}$  Schichtdicke ausreichend Genauigkeit boten. Für die Messungen wurde immer das Bild der axialen Ebene benutzt, da dort der VA gut sichtbar war und dies auch in der Literatur so üblich ist. In der Arbeit von Miyashita et al. (2012) unterschieden sich die Ergebnisse in anderen Ebenen von denen in der axialen. Schon 1983 wurden radiologische Aufnahmen genutzt, um Längenmessung durchzuführen wie bei Stahle et al. (1983), welche belegen konnten, dass bei MM der VA deutlich verkürzt ist. Auch neuere Untersuchungen setzten auf radiologische Messungen mithilfe der 3D-Curved-MPR (Multi-Planar-Reconstruction) (Schurzig et al. 2018; Schendzielorz et al. 2020). Sie führten Messungen der Cochlea durch und konnte die Genauigkeit dieser Methode bestätigen.

Der VA hat eine durchschnittliche Länge von ca. 6,95 - 11,86 mm (Stahle et al. 1983; Rizvi et al. 1981) bei einem durchschnittlichen Volumen von  $7,8 \text{ mm}^3 \pm 2,0 \text{ mm}^3$  (Masutani et al. 1991). Damit stimmt die gemessene Länge von  $9,7 \text{ mm} \pm 2,8 \text{ mm}$  sehr gut mit denen aus der Literatur bekannten überein. Beim Volumen sind die Ergebnisse im Vergleich zur Literatur erhöht ( $11,4 \text{ mm}^3 \pm 7,3 \text{ mm}^3$ ). Dies könnte daran liegen, dass bei der Messung des Volumens die Minimum Intensity Projection (minIP) benutzt wurde, welche Bereiche mit geringer Dichte und damit den VA in CT-Bildern besser darstellt. Dadurch konnte es zu einer vergrößerten Darstellung des VA kommen, die jedoch nötig

war, um auch bei VA mit kleinerem Volumen noch den kompletten VA markieren zu können. Trotzdem gab das Ergebnis einen guten Hinweis auf die Größe und Ausdehnung des Aquädukts. Diese Volumenmessung benötigte jedoch geringere Schichtdicken und stellte sich bei normalen CT-Patientenaufnahmen als nicht durchführbar heraus.

Wie in Abbildung 3.1.3 und im 3D-Diagramm (Abb. 3.4.4) zu sehen, blieben die Werte zum Großteil im Bereich der Standardabweichung; auffällig sind hier vor allem die zwei kürzesten VA, welche sehr flache Winkel zum lateralen ( $> 74^\circ$ ) und posterioren BG ( $> 125^\circ$ ) einnahmen, jedoch steil zum anterioren BG standen. Diese könnten mit den von Bachinger (Bachinger et al. 2019) gezeigten hypoplastischen VA übereinstimmen. In dieser Arbeit wurde der Winkel zwischen Ein- und Austritt des VA gemessen und diese, anhand der Ergebnisse, in hypoplastisch und degenerativ eingeteilt. Eine Aussage über den Schweregrad wurde jedoch nicht getroffen. Außerdem konnte nur die Gruppe der hypoplastischen VA eindeutig einem MM erkrankten zugeordnet werden, da der Bereich mit der degenerativen Form mit dem gesunden Normkollektiv übereinstimmt. In einer aktuelleren Arbeit wurde die bilaterale Ausprägung beim hypoplastischen Typ untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass diese, in allen untersuchten Fällen, bei denen ein hypoplastischer Typ diagnostiziert wurde, nach längerer Beobachtungszeit von über 31 Jahren, eine bilaterale Ausprägung hatten (Bachinger et al. 2021).

Es wurde dargestellt, dass es VA gibt, die stark von der Norm abweichen. Um überprüfen zu können, ob diese speziellen VA auch symptomatisch auffällig sind, wurden Patienten ausgewählt, welche eine suffiziente Bildgebung aufwiesen, daraufhin die Messungen durchgeführt und erhobene anamnestische Daten ausgewertet. Daraus sollten Aussagen über die Prognose nach einer Saccotomie möglich werden, indem man die postoperativen Daten auswertet und diese anhand des erstellten VA-Scores und der Länge des jeweiligen Aquädukts aufteilt.

Die Auswahl der Kontrollgruppen wurde aufgrund der vorhandenen Aufnahmen getroffen. Jeder CI-Patient hat ein CT mit 600  $\mu\text{m}$  Schichtdicke oder ein fpVCT mit 466  $\mu\text{m}$  des Felsenbeins bekommen. Zusätzlich wurde bei diesen Patienten ein MM ausgeschlossen. Daher war es mit dieser Gruppe möglich, die Methode am Patienten zu evaluieren. Darüber hinaus wurden Patienten mit Fehlbildungen des Innenohrs von den Untersuchungen ausgeschlossen, weil diese sich als fehleranfällig erwiesen hätten. Die statistische Auswertung bestätigte, dass bei beiden Aufnahmearten nahezu identische Ergebnisse vorlagen (Durchschnitt:  $p = 0,3$ ). Wie in Tabelle 3.6.2 zu sehen,

entsprechen die Ergebnisse sowohl der Winkelmessung als auch der Längenmessung der CI-Patienten denen der Felsenbeine. Die statistische Auswertung legte keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,5$ ) dar. Um dies anhand einer weiteren Gruppe mit nicht an MM erkrankten Ohren zu überprüfen, wurde im nächsten Schritt die Gruppe der AN-Patienten untersucht. Auch bei diesen Patienten war ein MM durch die erfolgte ausführliche Voruntersuchung und Bildgebung ausgeschlossen. Die Ergebnisse der Messungen entsprachen auch hier wieder sehr gut denen der FB und damit auch denen der CI-Patienten ( $p = 0,5$ ).

Als Kriterium für die Auswahl der MM-Patienten, wurden Patienten aufgenommen, bei denen eine Saccotomie durchgeführt wurde. Bei diesen war also bereits ein sicherer MM diagnostiziert worden. Um für diese Arbeit möglichst viele Daten mit einzubeziehen, wurden alle vorhandenen anamnestischen Parameter aufgenommen und daraus der Gibson-Score (Tab. 1.2.2) erstellt und nach den AAO-HNS-Kriterien (Tab. 1.2.1) eingeteilt. Diese sind beide in der Literatur weit verbreitet und werden auch im klinischen Alltag häufig eingesetzt. Probleme dieser Richtlinien für die Diagnostik sind jedoch die Auslegung der Punkte und die Abhängigkeit von den Angaben der Patienten, da nicht alle Parameter klinisch gemessen werden können. Außerdem wird das Vorhandensein eines EH in diesen Kriterien nicht berücksichtigt. Daher sind diese Richtlinien allein nicht ausreichend, um eine sichere Diagnose stellen zu können.

Damit die unterschiedlichen Patientengruppen miteinander vergleichbar gemacht werden konnten, wurde ein Schema entwickelt bei welchem, die Lage des VA zu den drei BG zusammengefasst wurde. So konnte man diese in Gruppen einteilen und lage- und formabhängig vergleichen. Die gemessenen Werte der drei Nicht-MM-Gruppen waren nicht signifikant unterschiedlich. Damit war es möglich, die Werte als Nicht-MM-VA zusammenzufassen und für die Entwicklung des VA-Scores zu nutzen. Die Mittelwerte der Ergebnisse dienten als Begrenzung für die jeweiligen Gruppen des VA-Scores. Der VAS sollte damit die Ergebnisse der drei BG zusammenfassen, um so eine Vergleichbarkeit der räumlichen Lage der VA zu schaffen.

Nach Aufteilung aller Nicht-MM-VA auf die verschiedenen Gruppen des VA-Scores, wurden die meisten VA den Gruppen 1, 2, 7 und 8 zugeteilt. Im Gegensatz dazu wurden bei den MM-Patienten die meisten VA der Gruppe 2 zugeordnet (44%) (s. Abb. 3.5.9). Kein MM-Patient wurde den Gruppen 5 und 6 zugeteilt. Da die Fallzahlen jedoch zu gering sind, kann man nicht ausschließen, dass auch Menière-Patienten den Gruppen 5-6 zugehörig sein könnten.

Dazu bedarf es weiterer Untersuchungen, ob man den VAS als Kriterium für die Diagnostik der MM-Erkrankung nutzen könnte. Anhand der Winkelmessungen wurde dargelegt, dass die Winkel bei diesen Patienten eine sehr weite Spanne umfassten (s. Abb. 3.6.1). Dies könnte auch eine mögliche Ursache für die unterschiedlich starke Ausprägung und die damit einhergehende schwierige Diagnostik des MM sein. Dieses Problem konnte mit dem VA-Score nicht gelöst werden, da es keine Gruppe gibt, in die ausschließlich MM-Patienten zugeteilt werden konnten. Es ließen sich nur Tendenzen erkennen. Patienten mit Schwindelsymptomatik und Verdacht auf MM, die den Gruppen 5 - 8 zugeordnet wurden, sind nicht so wahrscheinlich an MM erkrankt, als dies bei Zuteilung zu den Gruppen 1 - 4 der Fall ist, da, wie in Abb. 3.5.9 zu sehen, in diesen Gruppen die Anzahl der MM-Patienten erhöht ist. Wie in Abbildung 3.6.4 ersichtlich, sind gerade in den Gruppen 2, 3 und 4 des VA-Scores viele verkürzte VA mit durchschnittlich 7,5 mm Länge vorhanden.

Im Vergleich mit Wilbrand et al. (1974) wurden vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf den Winkel zum anterioren BG erzielt. Davon wichen die Menière-Patienten deutlich ab, da sich bei diesen ein geringerer Mittelwert und eine höhere Standardabweichung darbot. Hier waren die MM-Patienten insgesamt sehr auffällig, da alle Winkel und auch die Länge zu den anderen Gruppen abwichen (Abb. 3.6.1). Im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen Längen, stimmten die Längen der VA, trotz der bereits an den Felsenbeinen gezeigten leichten Messungenauigkeit, sehr gut mit diesen Angaben überein. Wie auch bereits aus der Literatur bekannt ist, sind die VA der MM-Patienten gegenüber einem gesunden Referenzkollektiv deutlich verkürzt. Hier entspricht die Differenz zwischen den nicht an Menière erkrankten und Menière erkrankten Patienten durchschnittlich 1,5 mm. Stahle et al. (1983) hatte in seiner Untersuchung eine Differenz von 3,4 mm, bei Rizvi et al. (1981) wurden 1,3 mm bestimmt. Dies belegt auch, dass die Länge zwar ein Faktor in der Ausprägung von MM ist, jedoch nicht allein dafür verantwortlich sein kann. Die verkürzten VA entstehen vermutlich durch Störungen in der frühen fetalen Entwicklungsphase, wie bereits von Eckhard et al. (2019) beschrieben, und stellen damit einen prädisponierenden Faktor dar, bei dem jedoch noch zusätzliche Gesichtspunkte eine Rolle spielen, die noch nicht genau geklärt sind. Eine Untersuchung von Kodama et al. (1982) hatte ergeben, dass 21,5% der untersuchten normalen FB einen hypoplastischen VA aufwiesen. Somit spielen höchstwahrscheinlich weitere Faktoren eine Rolle. Hier könnte auch der Winkel des VA zum BG einen entscheidenden Platz einnehmen.



Bei Mittelung der Winkel von nicht an MM betroffenen Ohren erhält man einen Normbereich zum lateralen BG von  $51,1^\circ$ , zum posterioren BG von  $92,6^\circ$  und zum anterioren BG von  $43,3^\circ$ . Davon wich die Gruppe der MM-Patienten deutlich ab. Auch die Gegenseite zeigte eine deutliche Abweichung zu den Werten der Nicht-MM-VA und eine variable Abweichung zum erkrankten Ohr (Tab. 3.5.1). Die Abweichung zum erkrankten Ohr erwies sich im T-Test als nicht signifikant, zum gesunden Normkollektiv unterschieden sich die Werte jedoch signifikant (Tab. 3.5.2). Hier könnte ein Zusammenhang bestehen, sodass bei MM-Patienten, bei denen eine geringere Abweichung zur Gegenseite festgestellt wurde, die aber bisher nur einseitig erkrankt waren, eine spätere Ausdehnung der Erkrankung auf die Gegenseite wahrscheinlich ist. Nach Aufteilung der Ergebnisse nach dem VAS und Vergleich der beiden Seiten konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Abb. 3.5.4 – 3.5.8). Hier war keine VAS-Gruppe auffällig. Der Großteil der Messungen unterschied sich nur geringfügig ( $<10^\circ$ ) zur erkrankten Seite (Abb. 3.5.8). Eine Untersuchung von Stahle et al. (1967) konnte aufdecken, dass innerhalb von 10 Jahren die Zahl der an bilateral erkrankten Patienten von 14 auf 25% stieg. Aufgrund der geringen Anzahl an beidseits Erkrankten in der vorliegenden Studie lässt sich dies jedoch nicht verifizieren. Die Länge der Gegenseite war im Vergleich mit den Nicht-Menièr-Patienten signifikant verringert (Tab. 3.5.2). Bei Patienten, die hier abnorme Winkel und Längen aufwiesen, könnte die Krankheit sich also durchaus im Laufe der Zeit auf die Gegenseite ausweiten und damit die Symptomatik wieder verstärken. Hier bedarf es noch weiterer Untersuchungen, an bilateralen Fällen, um zu eruieren, bei welchen Patienten dies am wahrscheinlichsten ist und eine möglichst frühe Intervention sinnvoll sein könnte.

Eine weitere Beobachtung, die aus der Datenauswertung der MM-Patienten entnommen werden konnte, war die Erfolgsbeurteilung der Behandlung. In dieser Arbeit wurden der Literatur angepasste Kriterien für Erfolg nach einer Saccotomie verwendet. In der Arbeit von Wilschowitz et al. (2001) wurde die Saccotomie bereits als Erfolg gewertet, wenn der Patient eine Besserung des Schwindels angab. Dies wurde für diese Studie übernommen. Als erfolglos galt eine Saccotomie, wenn der Patient gleich oder stärkeren Schwindel angab, oder, um die weiteren Symptome mit in diesen Wert zu integrieren, wenn sich der Schwindel nur wenig gebessert hatte und zusätzlich Tinnitus und Ohrdruck noch vorhanden waren. Der Hörverlust wurde bei der Erfolgsbeurteilung bewusst nicht beachtet, da dieser sich in der Regel progressiv verschlechtert und nach einer Saccotomie keine signifikante Verbesserung zeigt. Dies konnte auch Wilschowitz et al. (2001) in seiner Studie belegen. Hier wurde nur bei 14,1% aller Patienten eine

Verbesserung des Hörens bemerkt. Auch bei den Patienten dieser Untersuchung hat sich, wie in Abbildung 3.5.1 zu sehen, der Hörverlust insgesamt nicht signifikant nach der Operation verbessert und zeigte den Verlauf eines progressiven Hörverlustes. Um eine Abhängigkeit des Ausmaßes des Hörverlustes bei bestimmten Patientengruppen festzustellen, wurden diese nach dem VAS aufgeteilt, hier war jedoch abgesehen von Gruppe 7, welche einen leicht geringeren Hörverlust aufwies, keine Auffälligkeiten festzustellen (Abb. 3.5.2).

Die Erfolgsquote war mit 54% im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Angaben etwas geringer. Gründe hierfür könnten die strengeren Kriterien bei der Auswahl sein und dadurch, dass bei 22% der Patienten eine Saccusfibrose vorhanden war. Hier sind jedoch große Unterschiede zu finden, da dies auch stark abhängig davon ist, in welchem Nachbeobachtungszeitraum dies überprüft wurde. Studien mit längerem Zeitraum (bis 9 Jahre), wie im Review von Pullens et al. (2010) zusammengefasst, sehen den Erfolg der Saccotomie als kritisch an, da sie in ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied im Schwindelverlauf zwischen Placebo- und Saccotomiegruppe sehen konnten.

Wie in Abbildung 3.5.10 zu sehen, sind die Patienten der Gruppe 4 mit 67% erfolgloser Behandlungen die Patientengruppe mit der höchsten Erfolgslosigkeit. Patienten der Gruppen 1 und 3 hingegen mit 33% die mit der geringsten. Besonders auffällig ist die Abhängigkeit des Erfolgs vom Winkel zum BG. Aus Abbildung 3.5.11 kann entnommen werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer erfolglosen Saccotomie bei erhöhtem Winkel, insbesondere dem zum ant. BG, deutlich erhöht ist. Eine Abweichung von  $+15^\circ$  zum Mittelwert der Ergebnisse der Menière-Patienten, spiegelt sich hier in einer 55-63%igen Erfolgslosigkeitsquote wider. Die Abweichung von  $15^\circ$  stellt die gerundete durchschnittliche Standardabweichung aller Patienten dar.

Auch bei den stark verkürzten VA ( $< 5,5$  mm), die alle in Gruppe 2 oder 4 des VA-Scores vorkamen, zeigte sich eine deutlich reduzierte Erfolgsquote bei der Saccotomie (11%). Im Gegensatz dazu hatten, wie in Abb. 3.5.12 zu sehen, VA der Länge im Bereich der Standardabweichung eine gute Erfolgsquote von 70%. Bei längeren VA wurde eine schlechtere Erfolgsquote festgestellt (40%), als bei den Aquädukten mit normaler Länge, diese fällt jedoch nicht so gravierend, wie bei den kurzen VA aus. Damit könnte ein Zusammenhang zwischen der Länge des VA, der Einteilung in eine Gruppe des VA-Scores und dem Ergebnis der Saccotomie bestehen.

Bei Patienten, bei denen ein erhöhter Winkel oder eine stark verkürzte Länge des VA festgestellt wurde, sollte man also genau abwägen, ob eine Saccotomie sinnvoll ist. Hieraus könnten also Risikobewertungen durchgeführt und damit auch Patienten besser über ihre Behandlungsoptionen beraten werden.

Ein Grund dafür konnten Ikeda et al. (1985b) in ihrer Arbeit darstellen. Sie beschrieben, dass die Blutversorgung des Saccus, vor allem des aktiven Teils der Pars rugosa, bei MM-Patienten reduziert war und damit einen wichtigen Faktor in der Entstehung eines EH spielt. Außerdem hatte Kimura (1967), wie einleitend bereits erwähnt, erwiesen, dass durch Obstruktion des DE ein EH ausgelöst werden kann. Solch eine Obstruktion ist bei engen und kurzen knöchernen VA wahrscheinlicher. Bei diesen ist, bedingt durch die verringerte Größe, zugleich auch weniger Fläche an Epithel vorhanden, was dazu führt, dass die Funktion eingeschränkt sein könnte. Mit der Zeit kommt es zu einer Veränderung im Epithel des DE und SE. Das Gewebe kann ödematös aufquellen, degenerieren, kalzifizieren und/oder fibrosieren. Vor allem die langsam voranschreitende Fibrosierung, ist bei MM besonders ausgeprägt und könnte ein Grund für das meist erst spätere Auftreten von Symptomen sein. Auch wurden Felsenbeine mit Zustand nach multiplen Entzündungen untersucht und dargestellt, dass auch diese zu einer weiteren Obstruktion dieses Abschnitts führen kann (Zechner et al. 1969).

Betrachtet man die Zahlen dieser Arbeit im Krankheitsverlauf einzeln (Tab. 3.5.3), so sieht man doch eine deutliche Besserung der Beschwerden der Patienten. So ist bei 36% eine Besserung des Schwindels eingetreten und damit, wenn man diese Daten genau nach den Kriterien von Wilschowitz et al. (2001) bewertet, eine Erfolgsquote von 64% gegeben. Und auch die Anzahl an Patienten mit weiteren Symptomen wie Tinnitus und Ohrdruck, konnten deutlich verringert werden. Hier waren nach anfänglichen 98% bzw. 82% nur noch 40% bzw. 32% davon betroffen. Ebenso sank auch die Anzahl an eingenommenen Medikamenten. Nur noch 12% mussten Medikamente in gleicher oder höherer Dosis wie vor der OP einnehmen.

Intraoperativ kann zudem auch noch eine weitere Risikobewertung stattfinden, hier sollte vor allem bei kompaktem Felsenbeinknochen zurückhaltender operiert werden, da, wie aus den Daten zu entnehmen, die Erfolgsquote mit 33% deutlich geringer ist. Auch bei Vorfinden einer Saccusfibrose, wie auch Wilschowitz et al. (2001) berichtete, besteht mit 36% eine deutlich geringere Chance auf Erfolg.

Zur weiteren Voruntersuchung gehören auch die ECOG und Videonystagmografie. Die ECOG ist ein wichtiges Untersuchungsinstrument, um einen EH zu diagnostizieren und die Diagnose MM zu sichern. Hier konnte jedoch für diese Arbeit kein Zusammenhang mit der Lage oder Morphologie des VA gefunden werden. Auch die Videonystagmografie zum Zwecke der Identifizierung der betroffenen Seite, welche nach der Auswertung zu 80% mit der erkrankten Seite übereinstimmte, konnte keine Auffälligkeiten bei bestimmten VA-Mustern darstellen.

Als weiteres Kriterium wurden noch das Alter und Geschlecht der Patienten betrachtet. Hier wurde festgestellt, dass bei den jüngeren (< 50 Jahre) Patienten der Erfolg deutlich geringer war als bei älteren. Eine Rolle spielen könnte dabei wieder die Art des VA, hypoplastisch oder degenerativ. Hypoplastische VA sind entwicklungsbedingt entstanden und würden daher möglicherweise früher zu behandlungsbedürftigen Symptomen führen. Bei dieser Pathologie kann jedoch dann eine Saccotomie nicht ausreichend für Entlastung sorgen.

Die männlichen Patienten hatten im Schnitt eine leicht verringerte Erfolgsrate gegenüber den Frauen (48% zu 64%). Ob dies ein generelles Problem ist, lässt sich jedoch erst mit höherer Fallzahl sagen. Eine Erklärung dafür wurde nicht gefunden. Allgemein ist das weibliche Geschlecht etwas häufiger von dieser Erkrankung betroffen (Nakashima et al. 2016), was auch auf hormonelle Gründe schließen lassen könnte.

Eine mögliche Einschränkung dieser Studie ist die Schichtdicke und damit Qualität der Aufnahmen. Gerade bei höherer Schichtdicke war ein schmaler VA oft nicht gut oder gar nicht zu erkennen. Auf dieses Problem deuteten auch Stahle et al. (1983) in ihrer Untersuchung hin, welche planare Röntgenbilder nutzten, um die Länge des VA zu bestimmen. Dabei waren an MM erkrankten Ohren nur 65% der VA sichtbar, hingegen beim nicht an MM erkrankten Ohren 81%. Bei diesen Patienten wäre also eine bessere Aufnahmetechnik notwendig, um eine Untersuchung durchzuführen. Daher sollte bei Verdacht auf MM, bevorzugt Aufnahmen mit niedrigerer Schichtdicke gewählt werden. Hier muss zwischen höherer Strahlenbelastung und geringerer Schichtdicke abgewogen werden.

Weiterer Nachteil der vorgestellten Methode ist die Verwendung im klinischen Alltag. Da die Software 3D-Slicer keine klinische Zulassung besitzt, sondern nur für wissenschaftliche Zwecke geeignet ist, kann diese Methode in jetziger Form noch nicht als klinisches Diagnostikum verwendet werden. Außerdem wäre dies auch sehr

aufwendig, da die Markierung des VA für die Erstellung eines 3D-Modells aufgrund seiner geringen Größe manuell erfolgen muss. Hier bedarf es noch einer Technik, welche die BG und den VA automatisch markiert und in 3D darstellen kann, und damit auch im Klinikbetrieb verwendet werden könnte. Jedoch lassen sich die sehr auffälligen VA in der Regel auch gut ohne Messung im CT durch eine Blickdiagnose und mit dem Wissen aus dieser Arbeit identifizieren. Dies kann somit einen ersten Anhalt geben, ob die Person an einem MM mit einem ausfälligen VA leidet. Daraus ließe sich dann ableiten, welche Behandlungsform gewählt werden sollte, da Patienten mit diesen VA durch die Saccotomie nicht mit hoher Erfolgsrate therapiert werden können.

Daher sollte bei Verdacht eines MM, wie bereits erwähnt, immer ein möglichst hochauflösende CT gewählt werden, um die Diagnostik des MM in Bezug auf die auffälligen VA zu komplettieren. So könnte auch die Prognose der Therapie verbessert werden, insbesondere vorhergesagt werden, ob die Saccotomie erfolgreich sein wird. Darüber hinaus sollte, um die Strahlenbelastung so gering wie möglich zu halten, auch untersucht werden, ob es möglich ist, anhand von MRT-Aufnahmen den VA und die BG suffizient darzustellen, um den VAS zu bestimmen.

## 5. Zusammenfassung

Trotz langjähriger klinischer Erfahrung, vielen Untersuchungen und Studien, ist die korrekte Diagnosestellung eines Morbus Menière immer noch schwierig. Diagnostische Mittel sind vor allem eine ausführliche Anamnese, die ECOG, Tonaudiogramm und der Ausschluss anderer Innenohrerkrankungen. Betroffene erleiden häufig Schwindelanfälle, Tinnitus, Ohrdruck und verlieren an Hörvermögen. Der progressive Verlauf dieser Erkrankung lässt sich meist nur verlangsamen. Häufig startet die Therapie funktionserhaltend-medikamentös mit Betahistin und Antiemetika, im weiteren Verlauf sind meist operative Eingriffe wie die Saccotomie nötig. Dabei wird der Saccus endolymphaticus aufgesucht, geschlitzt und mittels Silikondreieck offengehalten, um damit eine Entlastung des endolymphatischen Systems zu schaffen. Zeigt sich nur wenig Besserung kann destruierend fortgefahren werden. Hierbei sind vor allem die Gentamycin-Therapie und die Neurektomie oder Labyrinthektomie Mittel der Wahl.

Diese Untersuchung hatte das Ziel eine weitere diagnostische Methode zu finden, um die MM-Diagnose zu sichern und eine Prognose in Bezug auf die Therapie mittels Saccotomie zu liefern. Im Fokus stand hierbei der vestibuläre Aquädukt, welcher bereits in vielen Arbeiten auffällig in Form und Lage bei MM-Patienten gewesen war. Vor allem der Bezug des Aquäduktes zu den Bogengängen und dessen Länge wurden in der vorliegenden Studie genauer betrachtet. Dies geschah durch Messungen anhand von CT-Bildern. Der Winkel zwischen den Bogengängen und dem VA und die Länge des VA wurde gemessen und ausgewertet. Dies wurde zur Bestätigung der Methode, sowohl an menschlichen Felsenbeinpräparaten mit qualitativ unterschiedlichen CT-Aufnahmen als auch an Patienten durchgeführt. Dabei konnte man keine signifikanten Unterschiede innerhalb der verschiedenen CT-Aufnahmen der Felsenbeinpräparate feststellen.

Mit Bestätigung der Reliabilität dieser Methode wurden dann Patienten untersucht. Dabei wurden zwei Gruppen gebildet, Nicht-MM- und MM-Patienten. Die Nicht-MM bestanden aus Patienten mit einem Akustikusneurinom der Gegenseite oder einem Cochlea-Implantat, welche keinen MM aufwiesen. Die MM-Patienten wurden alle mit einer Saccotomie behandelt und hatten damit einen gesicherten MM. Die Auswertung der Messergebnisse stellte dar, dass bei MM-Betroffenen die Länge mit durchschnittlich 7,9 mm im Vergleich mit Nicht-Betroffenen-VA (9,5 mm), signifikant reduziert war. Auch die Ergebnisse der Winkelmessung zeigte bei allen Bogengängen signifikante Unterschiede.

Um die Ergebnisse der Winkelmessung besser zu kategorisieren, wurde der VA-Score erstellt. Dieser vereinigt die Ergebnisse der drei Bogengänge zu einem Wert von 1 bis 8. Auch hier erwiesen sich die MM-Patienten als auffällig, da sich diese im VA-Score 2 mit 44% häuften. Im Gegensatz dazu waren die Ergebnisse der nicht Erkrankten breiter verteilt.

Zur weiteren Auswertung zählten außerdem die anamnestischen Daten und der Verlauf der Saccotomie. Dadurch konnte der Erfolg der Behandlung bestimmt und diese mit den Untersuchungen des VA des jeweiligen Patienten korreliert werden. Dabei stellte sich heraus, dass vor allem bei VA mit hohen Winkeln und sehr kurzen VA die Erfolgsquote geringer war.

Damit könnte also ein Zusammenhang zwischen Form und Lage des VA und Therapie bestehen. Um dies sicher zu bestätigen, braucht es noch mehr Patienten und eine klinisch zugelassene Software, die diese Messungen durchführen kann. Hierbei ist vor allem eine gute Bildgebung des Innenohrs wichtig, um den VA optimal messen zu können. Um die Messungen schnell und zuverlässig durchführen zu können, wäre eine Software, welche die Messungen automatisch durchführen kann, ein möglicher Ansatz. Die ausführliche Voruntersuchung wird jedoch weiterhin notwendig sein, um MM sicher zu diagnostizieren.

## 6. Literaturverzeichnis

- Altmann, F., and M. Kornfeld. 1965. 'Histological studies of Meniere's disease', *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 74: 915-43.
- Attye, A., M. Eliezer, N. Boudiaf, I. Tropres, D. Chechin, S. Schmerber, G. Dumas, and A. Krainik. 2017. 'MRI of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease: a case-controlled study with a simplified classification based on saccular morphology', *Eur Radiol*, 27: 3138-46.
- Bachinger, D., N. N. Luu, J. S. Kempfle, S. Barber, D. Zurrer, D. J. Lee, H. D. Curtin, S. D. Rauch, J. B. Nadol, Jr., J. C. Adams, and A. H. Eckhard. 2019. 'Vestibular Aqueduct Morphology Correlates With Endolymphatic Sac Pathologies in Meniere's Disease-A Correlative Histology and Computed Tomography Study', *Otol Neurotol*, 40: e548-e55.
- Bachinger, D., B. Schuknecht, J. Dlugaiczyk, and A. H. Eckhard. 2021. 'Radiological Configuration of the Vestibular Aqueduct Predicts Bilateral Progression in Meniere's Disease', *Front Neurol*, 12: 674170.
- Baier, G., and I. Ott. 2008. '[Surgical therapy in Meniere's disease. Historical development and today's state of the art]', *HNO*, 56: 553-64; quiz 65-6.
- Baranowskia, Thomas, Dascha Dobrovolskijbc, Kilian Dremeld, Astrid Hölzingd, Günter Lohfinke, Katja Schladitzc, and Simon Zabler. 2019. 'Local fiber orientation from X-ray region-of-interest computed tomography of large fiber reinforced composite components', *Composites Science and Technology*.
- Bodinier, G. "Portrait of P. Meniere by G. Bodinier." In. <https://wellcomecollection.org/images?query=hzskeuse>.
- Brinson, G. M., D. A. Chen, and M. A. Arriaga. 2007. 'Endolymphatic mastoid shunt versus endolymphatic sac decompression for Meniere's disease', *Otolaryngol Head Neck Surg*, 136: 415-21.
- Carfrae, M. J., A. Holtzman, F. Eames, S. M. Parnes, and A. Lupinetti. 2008. '3 Tesla delayed contrast magnetic resonance imaging evaluation of Meniere's disease', *Laryngoscope*, 118: 501-5.
- '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. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 113: 181-5.
- Conte, G., F. M. Lo Russo, S. F. Calloni, C. Sina, S. Barozzi, F. Di Bernardino, E. Scola, G. Palumbo, D. Zanetti, and F. M. Triulzi. 2018. 'MR imaging of endolymphatic hydrops in Meniere's disease: not all that glitters is gold', *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 38: 369-76.
- de Sousa, L. C., M. R. Piza, and S. S. da Costa. 2002. 'Diagnosis of Meniere's disease: routine and extended tests', *Otolaryngol Clin North Am*, 35: 547-64.
- Dhanasingh, A., A. Dietz, C. Jolly, and P. Roland. 2019. 'Human Inner-ear Malformation Types Captured in 3D', *J Int Adv Otol*, 15: 77-82.
- Eckhard, A. H., M. Zhu, J. T. O'Malley, G. H. Williams, J. Loffing, S. D. Rauch, J. B. Nadol, Jr., M. C. Liberman, and J. C. Adams. 2019. 'Inner ear



- pathologies impair sodium-regulated ion transport in Meniere's disease', *Acta Neuropathol*, 137: 343-57.
- Frazier, CH. 1912. 'Intracranial division of the auditory nerve for persistent aural vertigo', *Surg Gynecol Obstet*: 524-29.
- Gibson, W. P. 2010. 'Hypothetical mechanism for vertigo in Meniere's disease', *Otolaryngol Clin North Am*, 43: 1019-27.
- Gibson, W. P., and I. K. Arenberg. 1997. 'Pathophysiologic theories in the etiology of Meniere's disease', *Otolaryngol Clin North Am*, 30: 961-7.
- Gibson, W. P., D. A. Moffat, and R. T. Ramsden. 1977. 'Clinical electrocochleography in the diagnosis and management of Meneere's disorder', *Audiology*, 16: 389-401.
- Gibson, W. P. R. 2019. 'Meniere's Disease', *Adv Otorhinolaryngol*, 82: 77-86.
- Gibson, WPR. 1991. 'The 10-Point Score for the Clinical Diagnosis of Ménière's Disease', *Surgery of the Inner Ear*.
- Greenberg, S. L., and J. M. Nedzelski. 2010. 'Medical and noninvasive therapy for Meniere's disease', *Otolaryngol Clin North Am*, 43: 1081-90.
- Guneri, E. A., A. Cakir, and B. Mutlu. 2016. 'Validity and Reliability of the Diagnostic Tests for Meniere's Disease', *Turk Arch Otorhinolaryngol*, 54: 124-30.
- Gurkov, R., I. Pyyko, J. Zou, and E. Kentala. 2016. 'What is Meniere's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops', *J Neurol*, 263 Suppl 1: S71-81.
- Gussen, R. 1983. 'Vascular mechanisms in Meniere's disease', *Otolaryngol Head Neck Surg*, 91: 68-71.
- Hallpike, C. S., and H. Cairns. 1938. 'Observations on the Pathology of Meniere's Syndrome: (Section of Otology)', *Proc R Soc Med*, 31: 1317-36.
- Hansen, J. M., K. Qvortrup, and M. Friis. 2011. 'Vestibular tributaries to the vein of the vestibular aqueduct', *Acta Otolaryngol*, 131: 9-13.
- Harner, S. G., C. L. Driscoll, G. W. Facer, C. W. Beatty, and T. J. McDonald. 2001. 'Long-term follow-up of transtympanic gentamicin for Meniere's syndrome', *Otol Neurotol*, 22: 210-4.
- Hornibrook, J., C. Kalin, E. Lin, G. A. O'Beirne, and J. Gourley. 2012. 'Transtympanic Electrocochleography for the Diagnosis of Meniere's Disease', *Int J Otolaryngol*, 2012: 852714.
- House, J. W., J. K. Doherty, L. M. Fisher, M. J. Derebery, and K. I. Berliner. 2006. 'Meniere's disease: prevalence of contralateral ear involvement', *Otol Neurotol*, 27: 355-61.
- Huppert, D., M. Strupp, and T. Brandt. 2010. 'Long-term course of Meniere's disease revisited', *Acta Otolaryngol*, 130: 644-51.
- 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: 540-6.
- . 1985a. 'Paravestibular canaliculus in Meniere's disease. A histopathological study', *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 118: 11-6.
- . 1985b. 'Vascularity of endolymphatic sac in Meniere's disease. A histopathological study', *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 118: 6-10.

- Jackler, R. K., and D. Whinney. 2001. 'A century of eighth nerve surgery', *Otol Neurotol*, 22: 401-16.
- Jahnke, K. 1994. 'Stadiengerechte Therapie der Menièreschen Krankheit', *Dtsch Arztebl* 1994; 91: A 428–434 [Heft 7].
- James, A. L., and M. J. Burton. 2001. 'Betahistine for Meniere's disease or syndrome', *Cochrane Database Syst Rev*: CD001873.
- Jmarchn. 2009. "Labyrinth of ear." In, edited by Labyrinth ear multilingual. Wikimedia Commons.
- Kimura, R. S. 1967. 'Experimental blockage of the endolymphatic duct and sac and its effect on the inner ear of the guinea pig. A study on endolymphatic hydrops', *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 76: 664-87.
- Klockhoff, I., and U. Lindblom. 1966. 'Glycerol test in Meniere's disease', *Acta Otolaryngol: Suppl* 224:449+.
- Kodama, A., and I. Sando. 1982. 'Dimensional anatomy of the vestibular aqueduct and the endolymphatic sac (rugose portion) in human temporal bones. Statistical analysis of 79 bones', *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 96: 13-20.
- Koo, T. K., and M. Y. Li. 2016. 'A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research', *J Chiropr Med*, 15: 155-63.
- Kumagami, H., H. Loewenheim, E. Beitz, K. Wild, H. Schwartz, K. Yamashita, J. Schultz, J. Paysan, H. P. Zenner, and J. P. Ruppertsberg. 1998. 'The effect of anti-diuretic hormone on the endolymphatic sac of the inner ear', *Pflugers Arch*, 436: 970-5.
- Lake, R. 1904. 'Removal of the semicircular canals in a case of unilateral aural vertigo', *Lancet*.
- Lehner, A. A., R. Bonnet, and T. E. Linder. 2016. '[Clinical Aspects of Cochlear Implantation in Meniere's Disease and After Labyrinthectomy]', *Laryngorhinootologie*, 95: 831-36.
- Lenarz, Thomas, and Hans-Georg Boenninghaus. 2012. *HNO* (Springer Lehrbuch).
- Levo, H., E. Kentala, J. Rasku, and I. Pyykko. 2014. 'Aural fullness in Meniere's disease', *Audiol Neurotol*, 19: 395-9.
- Liu, Y. K., C. L. Qi, J. Tang, M. L. Jiang, L. Du, Z. H. Li, S. H. Tan, and A. Z. Tang. 2017. 'The diagnostic value of measurement of cochlear length and height in temporal bone CT multiplanar reconstruction of inner ear malformation', *Acta Otolaryngol*, 137: 119-26.
- Lopez-Escamez, J. A., J. Carey, W. H. Chung, J. A. Goebel, M. Magnusson, M. Mandala, D. E. Newman-Toker, M. Strupp, M. Suzuki, F. Trabalzini, A. Bisdorff, Society Classification Committee of the Barany, Research Japan Society for Equilibrium, Otology European Academy of, Neurotology, Otolaryngology-Head Equilibrium Committee of the American Academy of, Surgery Neck, and Society Korean Balance. 2015. 'Diagnostic criteria for Meniere's disease', *J Vestib Res*, 25: 1-7.
- Lopinto, Julia, and Jean-Baptiste Vimort. 2018. "Angle Planes Extension." In. 3D Slicer: University of Michigan.

- Lüllmann-Rauch, Renate , and Esther Asan. 2019. *Taschenlehrbuch Histologie* (Thieme Verlag).
- Masutani, H., H. Takahashi, I. Sando, and H. Sato. 1991. 'Vestibular aqueduct in Meniere's disease and non-Meniere's disease with endolymphatic hydrops: a computer aided volumetric study', *Auris Nasus Larynx*, 18: 351-7.
- Medicine, WikiJournal of, and Blausen.com. 2014. "Aufbau des Innenohrs beim Menschen." In, edited by 0329 EarAnatomy InternalEa. Medical gallery of Blausen Medical 2014: WikiJournal of Medicine.
- Menière, P. 1861. 'Mémoire sur les lésions de l'oreille interne donnant lieu à des symptômes de congestion cérébrale apoplectiforme.', *Gazette médicale de Paris*: 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?', *Otol Neurotol*, 26: 74-81.
- Michel, O. 1998. *Morbus Meniere und verwandte Gleichgewichtsstörungen* (Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York).
- Mira, E., G. Guidetti, L. Ghilardi, B. Fattori, N. Malannino, L. Maiolino, R. Mora, S. Ottoboni, P. Pagnini, M. Leprini, E. Pallestrini, 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: 73-7.
- Miyashita, T., Y. Toyama, R. Inamoto, and N. Mori. 2012. 'Evaluation of the vestibular aqueduct in Meniere's disease using multiplanar reconstruction images of CT', *Auris Nasus Larynx*, 39: 567-71.
- Nakashima, T., I. Pyykko, M. A. Arroll, M. L. Casselbrant, C. A. Foster, N. F. Manzoor, C. A. Megerian, S. Naganawa, and Y. H. Young. 2016. 'Meniere's disease', *Nat Rev Dis Primers*, 2: 16028.
- Neuhauser, H. K. 2016. 'The epidemiology of dizziness and vertigo', *Handb Clin Neurol*, 137: 67-82.
- Plontke, S. K., and R. Gurkov. 2015. '[Meniere's Disease]', *Laryngorhinootologie*, 94: 530-54.
- Politzer, A. 1867. 'Über Läsion des Labyrinthes', *Arch Ohrenheil*: 88-99.
- Pondugula, S. R., J. D. Sanneman, P. Wangemann, P. G. Milhaud, and D. C. Marcus. 2004. 'Glucocorticoids stimulate cation absorption by semicircular canal duct epithelium via epithelial sodium channel', *Am J Physiol Renal Physiol*, 286: F1127-35.
- Pope, Andy. 2004. '3d XY Scatter Chart'.  
<http://www.andypope.info/charts/3drotate.htm>.
- Portmann, G. 1927. 'The saccus endolymphaticus and an operation for draining the same for the relief of vertigo. 1927', *J Laryngol Otol*, 105: 1109-12.
- Pullens, B., J. L. Giard, H. P. Verschuur, and P. P. van Benthem. 2010. 'Surgery for Meniere's disease', *Cochrane Database Syst Rev*: CD005395.
- Rask-Andersen, H., and J. Stahle. 1979. 'Lymphocyte-macrophage activity in the endolymphatic sac. An ultrastructural study of the rugose endolymphatic sac in the guinea pig', *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 41: 177-92.

- Rauch, S. D., S. N. Merchant, and B. A. Thedinger. 1989. 'Meniere's syndrome and endolymphatic hydrops. Double-blind temporal bone study', *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 98: 873-83.
- Rizvi, S. S., and L. E. Smith. 1981. 'Idiopathic endolymphatic hydrops and the vestibular aqueduct', *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 90: 77-9.
- Salt, A. N., and J. DeMott. 1994. 'Endolymph calcium increases with time after surgical induction of hydrops in guinea-pigs', *Hear Res*, 74: 115-21.
- Schendzielorz, Philipp, Lukas Ilgen, Tassilo Mueller-Graff, Laurent Noyalet, Johannes Völker, Johannes Taeger, Rudolf Hagen, Tilmann Neun, Simon Zabler, Daniel Althoff, and Kristen Rak. 2020. 'Precise Evaluation of the Cochlear Duct Length by Flat-panel Volume Computed Tomography (fpVCT)—Implication of Secondary Reconstructions', *Otology & Neurotology*, Volume Publish Ahead of Print.
- Schuknecht, H. F. 1976. 'Pathophysiology of endolymphatic hydrops', *Arch Otorhinolaryngol*, 212: 253-62.
- Schuknecht, Harold F. 1993. *Pathology of the ear* (Lea & Febiger: Philadelphia).
- Schurzig, D., M. E. Timm, G. J. Lexow, O. Majdani, T. Lenarz, and T. S. Rau. 2018. 'Cochlear helix and duct length identification - Evaluation of different curve fitting techniques', *Cochlear Implants Int*, 19: 268-83.
- Seymour, J. C. 1960. 'The aetiology, pathology and conservative surgical treatment of Meniere's disease', *J Laryngol Otol*, 74: 599-627.
- Silverstein, H., S. Rosenberg, J. Arruda, and J. E. Isaacson. 1997. 'Surgical ablation of the vestibular system in the treatment of Meniere's disease', *Otolaryngol Clin North Am*, 30: 1075-95.
- Stahle, J. 1976. 'Advanced Meniere's disease. A study of 356 severely disabled patients', *Acta Otolaryngol*, 81: 113-9.
- Stahle, J., and B. Bergman. 1967. 'The caloric reaction in Meniere's disease. An electronystagmographical study in 300 patients', *Laryngoscope*, 77: 1629-43.
- Stahle, J., U. Friberg, and A. Svedberg. 1991. 'Long-term progression of Meniere's disease', *Acta Otolaryngol Suppl*, 485: 78-83.
- Stahle, J., and H. F. Wilbrand. 1983. 'The temporal bone in patients with Meniere's disease', *Acta Otolaryngol*, 95: 81-94.
- Strupp, M., T. Brandt, M. von Brevern, M. Dieterich, Dr. A. Eckhardt-Henn, D. Straumann, M. Westhofen, and G. Wiest. 2012. 'Kapitel: Hirnnervensyndrome und Schwindel  
Schwindel – Therapie', *Deutsche Gesellschaft für Neurologie*.
- Swinburne, I. A., K. R. Mosaliganti, S. Upadhyayula, T. L. Liu, D. G. C. Hildebrand, T. Y. Tsai, A. Chen, E. Al-Obeidi, A. K. Fass, S. Malhotra, F. Engert, J. W. Lichtman, T. Kirchhausen, E. Betzig, and S. G. Megason. 2018. 'Lamellar projections in the endolymphatic sac act as a relief valve to regulate inner ear pressure', *Elife*, 7.
- Valvassori, G. E., and J. D. Clemis. 1978. 'The large vestibular aqueduct syndrome', *Laryngoscope*, 88: 723-8.
- Valvassori, G. E., and G. D. Dobben. 1984. 'Multidirectional and computerized tomography of the vestibular aqueduct in Meniere's disease', *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 93: 547-50.

- Vijayasekaran, S., M. J. Halsted, M. Boston, J. Meinzen-Derr, D. M. Bardo, J. Greinwald, and C. Benton. 2007. 'When is the vestibular aqueduct enlarged? A statistical analysis of the normative distribution of vestibular aqueduct size', *AJNR Am J Neuroradiol*, 28: 1133-8.
- Wackym, P. A., M. E. Glasscock, 3rd, F. H. Linthicum, Jr., U. Friberg, and H. Rask-Andersen. 1988. 'Immunohistochemical localization of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase in the human endolymphatic sac', *Arch Otorhinolaryngol*, 245: 221-3.
- Wilbrand, H. F., H. Rask-Andersen, and D. Gilstring. 1974. 'The vestibular aqueduct and the para-vestibular canal. An anatomic and roentgenologic investigation', *Acta Radiol Diagn (Stockh)*, 15: 337-55.
- Wilschowitz, M., M. Sanchez-Hanke, and J. Ussmuller. 2001. '[The value of saccotomy in Meniere disease. A long-term analysis of 42 cases]', *HNO*, 49: 180-7.
- Wurfel, W., H. Lanfermann, T. Lenarz, and O. Majdani. 2014. 'Cochlear length determination using Cone Beam Computed Tomography in a clinical setting', *Hear Res*, 316: 65-72.
- Yamamoto, E., C. Mizukami, and M. Ohmura. 1992. 'Investigation of the external aperture of the vestibular aqueduct in Meniere's disease by three-dimensional image analysis', *Acta Otolaryngol*, 112: 31-5.
- Yazawa, Y., M. Suzuki, M. Hanamitsu, H. Kimura, and I. Tooyama. 2003. 'Detection of viral DNA in the endolymphatic sac in Meniere's disease by in situ hybridization', *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 65: 162-8.
- Yoshida, T., D. Stephens, E. Kentala, H. Levo, Y. Auramo, D. Poe, and I. Pyykko. 2011. 'Tinnitus complaint behaviour in long-standing Meniere's disorder: its association with the other cardinal symptoms', *Clin Otolaryngol*, 36: 461-7.
- Zechner, G., and F. Altmann. 1969. 'Histological studies on the human endolymphatic duct and sac', *Pract Otorhinolaryngol (Basel)*, 31: 65-83.

## Anhang

### I. Abkürzungsverzeichnis

$\alpha$ : Cronbach-Alpha

AN: Akustikusneurinom

AP: Summenaktionspotential

BG: Bogengang

CI: Cochlea-Implantat

DE: Ductus endolymphaticus

ECOG: Elektrocochleografie

EH: Endolymphatischer Hydrops

FB: Felsenbeinpräparat

fpVCT: flat-panel-Volume-CT=Flächendetektor-Volumen-Computertomographie

ICC: Intraklassenkorrelation

KI: Konfidenzintervall

minIP: minimum intensity projection

mfpVCT: micro-flat-panel-Volume-CT

MM: Morbus Menière

MPR: multiplanare Rekonstruktion

MRT: Magnetresonanztomographie

ROI: region of interest

SP: Summationspotential

SURI: Sacculle to utricle ratio inversion

SE: Saccus endolymphaticus

VVA: Vene des vestibulären Aquädukts

VA: Vestibuläres Aquädukt

## II. Abbildungsverzeichnis

1.1 Prosper Menière (Bodinier) aus  
<https://wellcomecollection.org/images?query=hzskeuse>, G. Bodinier (CC BY 4.0) (S.1)

1.1.1 Aufbau Innenohr aus Wikijournal of Medicine (2014), Blausen.com,  
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Innenohr.jpg>, DOI:10.15347/wjm/2014.010 (CC BY 3.0) (S.3)

1.1.2 Darstellung der Bogengänge, Cochlea und Verlauf des VA (Jmarchn 2009) aus  
Wikimedia Commons,  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Labyrinth\\_ear\\_multilingual.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Labyrinth_ear_multilingual.svg) (CC BY-SA 3.0) (S.5)

1.2.1 Tonaudiogramm eines MM-Patienten mit typischer tieffrequenter Senke (linkes Ohr betroffen) (S.15)

2.1.1 Vergleich der CT Aufnahmen unterschiedlicher Schichten vom VA eines FB (A: CT 600 $\mu$ m B: fpVCT 466 $\mu$ m C: mfpVCT 197 $\mu$ m D: micro-CT 18 $\mu$ m) (S.22)

2.1.2 3D-Modell des in Abb. 2.1.2 zu sehenden VA erstellt mit der 3D-Slicer Software (A: CT 600  $\mu$ m B: fpVCT 466  $\mu$ m C: mfpVCT 197  $\mu$ m D: micro-CT 18  $\mu$ m) (S.24)

2.1.3 Darstellung der Messung des Winkels zwischen der Ebene des VA und des lat. BG am 3D-Modell erstellt aus mfpVCT Bildern, mithilfe der Angle Planes Erweiterung im 3D-Slicer (S.25)

3.1.1 Vergleich micro-CT und mfpVCT (n = 10) jeweils getrennt nach Bogengang und Länge, Unterschiede zwischen den Aufnahmen nicht signifikant (ns) (S.30)

3.1.2 Korrelation von Länge und Winkel der Felsenbeinmessungen zum lateralen (A), posterioren (B) und anterioren (C) Bogengang. Größere Winkel zeigen beim lateralen und posterioren Bogengang einen eher kürzeren VA, beim anterioren hingegen umgekehrt. (n = 37) (S.32)

3.1.3 Vergleich Ergebnis Winkelmessung mfpVCT/fpVCT/CT bei FB. Die Winkelmessung zeigte keine signifikanten Unterschiede, die Längenmessung differierte leicht. (n = 37) (S.34)

3.2.1 Ergebnisse Messungen der CI-Patienten fpVCT und CT im Vergleich. Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Aufnahmearten. (n = 44) (S.35)

3.3.1 Messergebnisse AN-Patienten CT (n = 42) (S.36)

3.4.1 Die nicht-MM-VA zusammengefasst in einer Gruppe, wie sie für den VAS genutzt wurden. (S.37)

3.4.2 Schema zur Entwicklung des VA-Scores mit seinen 8 Gruppen. Jeder Punkt liegt in einem Quader des Diagramms und entspricht dem VA Score (S.38)

3.4.3 Aufteilung VA-Score aller Nicht-Menièrè-VA (S.38)

3.4.4 3D-Diagramm Felsenbeine. Darstellung des VA-Scores bei unterschiedlicher Schichtdicke: A = mfpVCT, B = fpVCT, C = CT (S.39/40)

3.4.5 3D Modell der auffälligen VA mit sehr kleinem Volumen und Länge (S.41)

3.4.6 3D Modelle der Bogengänge und des VA erstellt aus den Felsenbeinaufnahmen. Drei verschiedene Blickwinkel, mit Fokus auf jeweils einen Bogengang. Nummerierung = VAS (S.42)

3.5.1 Frequenzabhängige Hörminderung (PTA4) im Vergleich von Anfang der Diagnostik zum späteren Zeitpunkt. Deutlich progressiver Verlauf des Hörverlustes im Laufe der Krankheit zu sehen. Postoperativ leichte Besserung des Hörens. (S.44)

3.5.2 PTA4 Score der Erstuntersuchung in dB aufgeteilt nach VAS. Die Gruppen zeigen einen ausgeglichenen PTA4. ANOVA zeigt keine signifikanten Unterschiede. (S.45)

3.5.3 Länge des VA bei MM-Patienten aufgeteilt nach VA Score. Deutlich verkürzte VA sind vor allem in Gruppe 2 zu finden. Gruppen unterscheiden sich signifikant voneinander. (S.46)

3.5.4 Länge des VA von betroffener und gesunder Gegenseite von MM-Patienten im Vergleich. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den VAS Gruppen. (S.47)



3.5.5 Vergleich der Winkel lat. BG aufgeteilt nach VAS. Gesunde und betroffene Seite im Vergleich. Unterschiede nicht signifikant. (S.48)

3.5.6 Vergleich der Winkel post. BG aufgeteilt nach VAS. Gesunde und betroffene Seite im Vergleich. Unterschiede nicht signifikant. (S.48)

3.5.7 Vergleich der Winkel ant. BG aufgeteilt nach VAS. Gesunde und betroffene Seite im Vergleich. Unterschiede nicht signifikant. (S.49)

3.5.8 Anzahl der Ergebnisse die weniger als  $10^\circ$  bzw. zwischen  $10^\circ - 20^\circ$ ,  $20^\circ - 30^\circ$  oder über  $30^\circ$  abweichen. Abweichung der Winkel von erkrankter zur Gegenseite aufgeteilt nach Größe der Abweichung und Bogengang. Der Großteil zeigt nur geringe Abweichung zur Gegenseite. (S.49)

3.5.9 Heat-Map der VA-Score Aufteilung im Vergleich mit den Gruppen. Gleichmäßige Verteilung in der Nicht-MM Gruppe. Deutlich zu erkennen, die Häufung der MM-Patienten in Gruppe 2 mit 44% (S.53)

3.5.10 Erfolg der Saccotomie aufgeteilt nach VA Score. Besonders VA Score 4 hat eine schlechtere Erfolgsquote. (S.53)

3.5.11 Erfolglosigkeit der Saccotomie nach Abweichung vom Mittelwert um  $\pm 15^\circ$ . Hier zeigt sich, dass erhöhte Winkel die mehr als  $15^\circ$  vom Mittelwert abweichen eine deutlich schlechtere Prognose haben. Hingegen kleine Winkel eine sehr gute. (S.54)

3.5.12 Ergebnisse der Längenmessung korreliert mit der Erfolglosigkeit der Saccotomie. Kurze VA haben hier eine deutlich erhöhte Erfolglosigkeitsquote als VA im Normalbereich. (S.55)

3.6.1 Vergleich der Ergebnisse der Winkel- und Längenmessung von MM und Nicht-MM-Patienten, Auswertung des Unterschieds beider Gruppen mithilfe des ungepaarten T-Test (S.58)

3.6.2 Korrelation der Länge aller Nicht-MM Messungen in Bezug zum Winkel des lat. BG (A), post. BG (B) und ant. BG (C). Länge und Winkel des lat. BG zeigt hier die stärkste Korrelation. (S.59)

3.6.3 Korrelation der Länge aller Messungen der MM-Patienten in Bezug zum Winkel des lat. BG (A), post. BG (B) und ant. BG (C). Auch hier zeigt Länge und Winkel des lat. BG die stärkste Korrelation. (S.60)

3.6.4 Durchschnittliche Länge aller Messungen von Menière und nicht Menière Patienten aufgeteilt nach VA Score. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. (S.60)

### III. Tabellenverzeichnis

1.2.1 „Diagnostic Criteria for Menière’s Disease“ von Lopez-Escamez et al. (S.12)

1.2.2 Gibson-Score nach W.P.R Gibson aus „The 10-point score for the clinical diagnosis“ (S.13)

1.2.3 „Stadiengerechte Therapie der Menièreschen Krankheit“ nach Jahnke (1994) (S.14)

3.1.1 Auswertungen des T-Tests bei abhängigen Stichproben und Differenz der Mittelwerte der 1. und 2. Messreihe von micro-CT und mfpVCT (S.29)

3.1.2 Auswertung des T-Tests bei abhängigen Stichproben und Differenz der Mittelwerte der 1. und 2. Messreihe bei fpVCT und CT (S.31)

3.1.3 Ergebnisse der Felsenbeine aller Aufnahmearten (S.33)

3.5.1 Messergebnisse Länge und Winkel zu den 3 BG bei MM-Patienten bei erkrankter und Gegenseite im Vergleich (S.46)

3.5.2 Ergebnisse des unabhängigen T-Test. Untersucht wurde die Gegenseite der MM-Patienten und die Nicht-MM-Patienten. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. (S.50)

3.5.3 Anamnestiche Auswertung im Vergleich präoperativ und postoperativ („-“ = keine Symptome; „+“ = besser als vor OP; „=“ = gleich oder schlechter als vor OP) (S.51)

3.6.1 Auswertung des unabhängigen T-Test. Vergleich der nicht-MM-VA. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Gruppen. (S.56)

3.6.2 Ergebnisse aller Gruppen (S.57)

#### IV. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Einen besonderen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. med Kristen Rak aussprechen, der mich von Beginn an bei der Planung, Umsetzung und Abschluss dieser Dissertation hervorragend betreut und viel Zeit investiert hat.

Außerdem möchte ich mich für die Zurverfügungstellung und Hilfe bei der Auswertung der ECOG-Daten, bei Frau Prof. Dr. med. Wafaa Shehata-Dieler bedanken.

Des Weiteren muss ich mich für die vielen Stunden am CT, bei Herrn Dr. med. Tilmann Neun, sowie für die Hilfe bei der Auswertung der Daten, bei Herrn Lukas Ilgen bedanken.

Für die Durchsicht danke ich Frau Stefanie und Herr Carsten Dutz.

## VI. Eigene Veröffentlichungen

Noyalet, L., Ilgen, L., Bürklein, M., Shehata-Dieler, W., Taeger, J., Hagen, R., Neun, T., Zabler, S., Althoff, D., Rak, K. (2022). Vestibular Aqueduct Morphology and Meniere's Disease-Development of the "Vestibular Aqueduct Score" by 3D Analysis. *Frontiers in surgery*. 9. 747517. 10.3389/fsurg.2022.747517.