

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Diagnostische Radiologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. R. P. Spielmann)



Radiologische und klinische Aspekte bei Patienten mit erweitertem Ductus und Saccus endolymphaticus und sensorineuraler Schwerhörigkeit

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Beatrice Annett Amaya Carmona
geboren am: 15. September 1969 in Freiberg

Betreuer: Frau PD Dr. med. Sabrina Kösling

Gutachter:
1. PD Dr. med. S. Kösling
2. PD Dr. med. S. Bartel-Friedrich
3. Prof. Dr. med. R. Klöppel (Chemnitz)

Datum der Verteidigung: 10. Juli 2007

urn:nbn:de:gbv:3-000012738

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000012738>]

Referat

Diese Arbeit stellt typische radiologische Befunde, assoziierte Missbildungen und klinische Verlaufsformen bei Patienten mit einem erweiterten Ductus und Saccus endolymphaticus (large endolymphatic duct and sac – LEDS) vor.

Im klinischen und radiologischen Alltag stellt diese, 1791 von Carlos Mondini erstmals histologisch und 1978 von Valvassori und Clemis radiologisch beschriebene, mit einer sensorineuralen Schwerhörigkeit assoziierten Innenohrmissbildung trotz ihres unter den Innenohrfehlbildungen häufigen Auftretens ein in Deutschland unterschätztes Krankheitsbild dar.

Da aus dem deutschsprachigen Raum bisher keine systematischen Untersuchungen zum LEDS vorliegen, erschien es interessant, die Prävalenz der Missbildung am eigenen umfangreichen Patientengut festzustellen und diese Patienten sowohl klinisch als auch radiologisch detailliert zu analysieren.

Aus einem retrospektiven Kollektiv von 169 unter Missbildungsverdacht an zwei Universitätskliniken mit CT und MRT radiologisch untersuchten Patienten identifizierten wir 17 Fälle mit einem LEDS im Zeitraum von 1994-2002.

Es erfolgte die Auswertung des gewonnenen Bildmaterials insbesondere hinsichtlich eines isolierten Vorliegens eines LEDS bzw. des Nachweises von assoziierten Missbildungen. Außerdem wurde eine detaillierte Analyse der klinischen Merkmale der Erkrankung anhand der langjährigen audiometrischen und audiologischen Daten der meist pädiatrischen Patienten durchgeführt.

Auf Grundlage der Ergebnisse konnten wir ein typisches Erkrankungsbild einer schweren sensorineuralen Schwerhörigkeit mit einem hohen Prozentsatz an progredienten Verläufen bei Kindern und jungen Erwachsenen mit radiologisch nachgewiesenen LEDS definieren.

Die radiologischen und klinischen Merkmale, die Pathogenese des LEDS sowie Ansätze zur Früherkennung, Beratung der betroffenen Patienten und ihrer Angehörigen werden zum Abschluss der Arbeit diskutiert.

Amaya Carmona, Beatrice: Radiologische und klinische Aspekte bei Patienten mit erweitertem Ductus und Saccus endolymphaticus und sensorineuraler Schwerhörigkeit
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 17 Abb., 11 Tab., 118 Lit., 2006

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Einleitung und Aufgabenstellung	1
2	Einführung in das Thema	2
2.1	Erstbeschreibung und medizinhistorische Betrachtungen	2
2.2	Embryologie, Anatomie und Histoanatomie	3
2.3	Physiologie: Endolymphe, Perilymphe und Homöostase	5
2.3.1	Funktion des Ductus und Saccus endolymphaticus	6
2.4	Definition des erweiterten Aquaeductus vestibuli	7
2.5	Radiologische Untersuchungsmethoden	7
2.5.1	Multidirektionale Röntgentomographie	7
2.5.2	Hochauflösende Computertomographie	8
2.5.3	Magnetresonanztomographie	9
2.5.4	Durchführung radiologischer Verfahren bei Kindern	11
2.6	Epidemiologie des LEDS	11
2.7	Hereditäres LEDS	12
2.7.1	Distale renale tubuläre Azidose	12
2.7.2	Branchio-Oto-Renales Syndrom	13
2.7.3	Pendred-Syndrom	13
2.7.4	Nicht syndromales hereditäres LEDS	15
2.8	Klinik	15
2.8.1	Klassifikation und Ausprägung der Hörstörung	15
2.8.2	Vestibuläre Symptomatik	17
2.9	Therapie	17
2.9.1	Chirurgische Verfahren	17
2.9.2	Cochlea-Implantat bei LEDS	17
3	Patienten und Methode	19
3.1	Patienten	19
3.2	Radiologische Methode	19
3.2.1	Computertomographie	19
3.2.2	Magnetresonanztomographie	20
3.2.3	Schnittbildanatomie	21
3.2.4	Bildauswertung	22

3.3	Auswertung der klinischen Daten	23
3.3.1	Audiometrie	23
3.3.2	Grad und Klassifikation der Schwerhörigkeit	23
3.3.3	Verlauf der Hörstörung	24
3.3.4	Frequenzverlauf der Hörkurve im Audiogramm	24
3.3.5	Auswertung der Vestibularisprüfung	25
4.	Ergebnisse	26
4.1	Bildgebende Ergebnisse	26
4.1.1	Assoziierte Missbildungen	27
4.2.1	Messwerte in der radiologischen Diagnostik	29
4.3	Klinische Ergebnisse	30
4.3.1	Familienanamnese	30
4.3.2	Eigenanamnese	30
4.3.3	Krankheitsbeginn und Diagnose Schwerhörigkeit	31
4.3.4	Zeitpunkt der radiologischen Diagnose	31
4.3.5	Charakterisierung der Hörstörung	32
4.3.6	Gegenseitige Ohren bei unilateralem LEDS	33
4.3.7	Konfiguration der Hörkurven	33
4.3.8	Grad und Verlauf der Hörstörung	33
4.3.9	Hörsturz	37
4.3.10	Beteiligung des Vestibularorgans	38
4.4	Korrelation der Schwerhörigkeit mit der Größe des LEDS	39
5	Diskussion	41
5.1	Prävalenz des LEDS	41
5.2	Radiologische Methoden in der Diagnostik des LEDS	41
5.2.1	Computertomographie	42
5.2.2	Magnetresonanztomographie	43
5.2.3	Diskrepante Befunde zwischen MRT und CT	46
5.3	LEDS als alleinige radiologisch nachweisbare Missbildung	47
5.4	Assoziierte Missbildungen	48
5.4.1	Cochleadysplasien	48
5.4.2	Dysplasien des Vestibulum und der Bogengänge	49
5.4.3	Fehlbildungen des Nervus cochlearis	49
5.4.4	Mittelohrmissbildungen	50
5.5	Klinik	50

5.5.1	Zeitpunkt der Manifestation und Diagnose der Hörstörung	50
5.5.2	Charakterisierung und Grad der Hörstörung	52
5.5.3	Sonderfälle	53
5.5.4	Audiometrische Form der Hörkurve	54
5.5.5	Verlauf der Schwerhörigkeit, Progress und plötzlicher Hörverlust	54
5.5.6	Vestibuläre Symptomatik	55
5.6	Hereditäres LEDES	56
5.7	Pathogenese	57
5.7.1	Embryonale Genese der morphologischen Missbildung	57
5.7.2	Überlegungen zur Pathogenese der sensorineuralen Hörstörung beim LEDES	58
5.8	Therapie und Cochlea-Implantat beim LEDES	60
5.9	Schlussfolgerungen	61
5.9.1	Gesamtbeurteilung der radiologischen Methoden	61
5.9.2	Charakterisierung des Krankheitsbildes	62
6	Zusammenfassung	64
7	Literaturverzeichnis	67
8	Thesen	77

Abkürzungsverzeichnis

AV	Aquaeductus vestibuli
bds	beidseits
BERA	brainstem electric response audiometry
BG	Bogengang
BOR	Branchio-Oto-Renales Syndrom
CI	Cochlea-Implantat
CISS	constructive interference of steady state
CT	Computertomographie
dRTA	distale renale tubuläre Azidose
ED	embryonal day
ECG	Elektrocochleographie
FB	Felsenbein
FOV	field of view
FSE	fast spin echo
HE	Houndsfield Einheit
k A	keine Angaben
LEDS	large endolymphatic duct and sac
LVAS	large vestibular aqueduct syndrome
MIP	maximum intensity projection
MPR	multiplanaren Rekonstruktion
MRT	Magnetresonanztomographie
PTA	pure tone average
SE	spin echo
SNHL	sensorineural hearing loss
T1	Spin-Gitter-Relaxationszeit
T2	Spin-Spin-Relaxationszeit
TR	Repetitionenzeit
TE	Echozeit
3D	dreidimensional

1 Einleitung und Aufgabenstellung

Bei ca. 20% aller Patienten mit einer sensorineuralen Schwerhörigkeit (SNHL), die radiologisch mit Schnittbildverfahren untersucht werden, findet man pathologische Veränderungen, unter denen neben postentzündlichen Veränderungen die Innenohrmissbildungen die häufigsten Befunde sind. Die häufigste radiologisch nachweisbare Missbildung stellt dabei der erweiterte Ductus und Saccus endolymphaticus dar, der sowohl isoliert, als auch assoziiert mit Missbildungen der Cochlea und des Vestibulums vorliegen kann. Ungeachtet der relativen Häufigkeit dieser Fehlbildung ist diese im radiologischen Alltag wenig bekannt. Die Auswertung und genaue Einordnung von Innenohrmissbildungen ist bei der am radiologischen Gesamtpatientengut gemessener geringer Anzahl von Felsenbeinuntersuchungen und hier vorliegender schwieriger Anatomie im Routinebetrieb deutlich erschwert, Fehldiagnosen sind möglich. An den Universitätskliniken Halle und Leipzig versorgen pädaudiologische Ambulanzen Patienten mit sensorineuraler Schwerhörigkeit aus dem jeweiligen Einzugsgebiet. Die erforderlichen radiologischen Untersuchungen werden in enger Zusammenarbeit mit der jeweiligen Klinik für Diagnostische Radiologie indiziert und ausgewertet. Basierend auf diesen exzellenten Ausgangsbedingungen existiert ein relativ umfangreiches Krankengut, das unter klinischem Missbildungsverdacht bei SNHL eine Schnittbildgebung erhielt. Innerhalb dieser Arbeit wurde dieses Patientengut speziell hinsichtlich des sogenannten large endolymphatic duct and sac (LEDS) evaluiert.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

Wie hoch ist die Prävalenz des LEDS in unserem speziellen Patientengut?

Welche Kriterien führen zur radiologischen Diagnose eines LEDS und wie sind die etablierten radiologischen Schnittbildverfahren Computertomographie und Magnetresonanztomographie hinsichtlich ihrer diagnostischen Wertigkeit zu beurteilen?

Mit welchen Missbildungen des Innenohres ist das LEDS assoziiert?

Ist der klinische Verlauf und die Manifestation durch ein typisches Krankheitsbild charakterisiert?

Außerdem sollen die ermittelten Ergebnisse hinsichtlich möglicher therapeutischer Konsequenzen für die betroffenen Patienten sowie Schlussfolgerungen zum möglichen Pathomechanismus diskutiert werden.

2 Einführung in das Thema

2.1 Erstbeschreibung und medizinhistorische Betrachtungen

Die erste Beschreibung eines erweiterten Ductus und Saccus endolymphaticus geht auf Carlos Mondini zurück, der 1791 die Ergebnisse einer Felsenbeinsektion in Bologna vorstellte. Es handelte sich um einen angeboren tauben 8-jährigen Jungen, der infolge eines Verkehrsunfalls starb. Mondini fand in den histopathologischen Untersuchungen eine Verkürzung der Cochlea auf 1,5 Windungen und eine Erweiterung des Vestibulums. Außerdem beschrieb er neben dem erweiterten Aquaeductus vestibuli auf 1,6 mm einen deutlich vergrößerten, voluminösen Saccus endolymphaticus, den er öffnete und mit einer klaren, gelblich viskösen Flüssigkeit gefüllt fand [44]. Damit lag die Erstbeschreibung einer komplexen Innenohrmissbildung vor, welche später reduziert auf die Verkürzung der Cochlea auf 1,5 Windungen als Mondini-Deformität in die Terminologie einging.

In Sektionspräparaten an Felsenbeinen wurde das LEDS von verschiedenen Autoren nachgewiesen [40, 48, 84]. So fand Paparella [84] in einer Studie von 12 Felsenbeinen mit einer Mondini-Deformität der Cochlea in 6 Felsenbeinen einen vergrößerten Ductus und Saccus endolymphaticus.

Erst 1978 beschrieben Valvasorri und Clemis [110] basierend auf der Auswertung von konventionellen Tomographien bei 3700 Patienten mit Innenohr- oder Gleichgewichtsstörungen die pathologische Erweiterung des Aquaeductus vestibuli (AV) als häufigste radiologisch nachweisbare Innenohrmissbildung und korrelierten sie mit dem Krankheitsbild einer SNHL.

In den folgenden Jahren entstanden, gefördert durch die sprunghafte Entwicklung der Schnittbildverfahren wie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), eine Vielzahl systematischer radiologischer Arbeiten, in deren Zuge das LEDS mit dem Krankheitsbild einer progredienten Innenohrschwerhörigkeit bei Kindern und jungen Erwachsenen in Verbindung gebracht werden konnte. Swartz [106] publizierte 1985 die erste Darstellung eines erweiterten Aquaeductus vestibuli in der CT, Hirsch et. al. [45] 1992 die erste Darstellung des LEDS in der Magnetresonanztomographie MRT. Jackler und de la Cruz [50] führten 1989 den Begriff *large vestibular aqueduct syndrome* (LVAS) beim alleinigen Vorliegen eines erweiterten Aquaeductus vestibuli ein. Okamoto et al. [81] schlugen nach Etablierung der MRT den Terminus *large endolymphatic duct and sac* (LEDS) vor.

2.2 Embryologie, Anatomie und Histoanatomie

Das häutige Labyrinth entwickelt sich aus dem ektodermalen Hörbläschen und umschließt ein mit Flüssigkeit gefülltes, in sich geschlossenes Hohlraumsystem. Dazu gehören die membranösen Bogengänge, der Utriculus und Sacculus, die Cochlea und der Ductus endolymphaticus, welcher sich in den Saccus endolymphaticus fortsetzt (Abbildung 1).

Der Ductus und der Saccus endolymphaticus stellen den nicht sensorischen Teil des häutigen Labyrinthes dar. In der embryonalen Entwicklung stülpt sich der Ductus endolymphaticus in der 4. Schwangerschaftswoche aus der primordiales Otozyste ab. Er ist zunächst kurz und gerade, sowie im proximalen Teil am Vestibulum fixiert. Der distale Teil wird durch die Wachstumsvorgänge der hinteren Schädelgrube und der Dura nach caudal gezogen, so dass etwa zum Ende des 3. Lebensjahres seine endgültige Form als umgekehrtes „J“ vorliegt [73].

Der Aquaeductus vestibuli ist ein knöcherner Kanal im Felsenbein, der den Ductus endolymphaticus auf seinem Weg vom Vestibulum zur cerebellären Oberfläche an der Felsenbeinpyramide umschließt. Seine Länge beträgt ca. 10 mm. Er wird entsprechend seines Verlaufs in zwei Abschnitte unterteilt: in einen proximalen und einen distalen Abschnitt, welche durch den so genannten Isthmus getrennt werden. Die beiden Abschnitte bilden einen Winkel von 90-135°. Der distale Abschnitt zeigt einen ovalen Durchmesser und eine dreieckförmige Konfiguration, dessen Basis die Mündung, die Apertura externa darstellt.

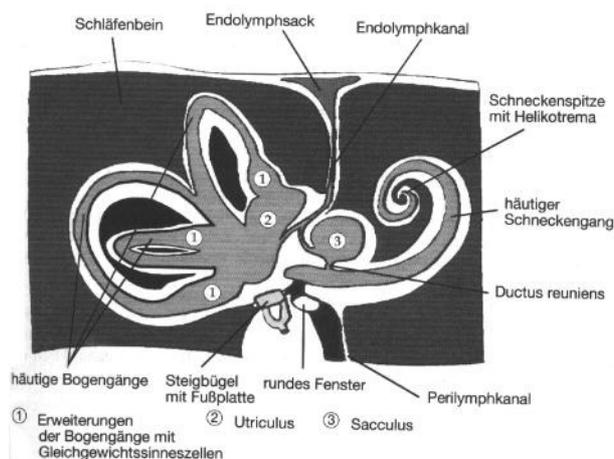


Abb. 1 Schematische Darstellung des Labyrinths, modifiziert nach Schuhknecht [97]

Der Ductus endolymphaticus entsteht aus der Verbindung von sacculären und utriculären Ductus, verschmälert sich bis zum Isthmus und ist nachfolgend wieder aufgeweitet. Er besitzt eine irreguläre Kontur und wird von einem polymorphen, gefäßreichen Epithel, welches Felder und Krypten ausformt, ausgekleidet [8, 26]. Der Ductus endolymphaticus geht noch im Aquaeductus vestibuli in den Saccus endolymphaticus über. Während der proximale Saccus endolymphaticus einen ähnlichen Aufbau wie der Ductus aufweist, ändert sich seine Form im intermediären Teil, der Pars rugosa. Er besteht im Folgenden aus tubulären Strukturen mit paralleler Anordnung und mehr oder weniger konfluierenden Lumina (Abbildungen 2 und 3). Bagger-Sjoberg [8] verzeichnete in seiner histopathologischen Studie eine deutliche individuelle als auch intraindividuelle Variabilität der Ausformung. In einigen Fällen wies der Saccus auch ein einzelnes Lumen, in welches tubuläre Strukturen hineinragten, auf. Ductus und Saccus endolymphaticus sind von einem lockeren, gefäßreichen Bindegewebe umgeben [4, 7, 40, 47]. Bagger-Sjoberg et al. [7] stellten eine dreidimensionale computergestützte graphische Rekonstruktion eines humanen Ductus und Saccus endolymphaticus vor und konnten erstmalig die Volumina der Strukturen einschätzen. Das Volumen des Ductus endolymphaticus betrug $0,03 \text{ mm}^3$, das des Saccus endolymphaticus $1,85 \text{ mm}^3$. Der extraossäre Saccus endolymphaticus nimmt ca. zwei Drittel des Gesamtvolumens in Anspruch.

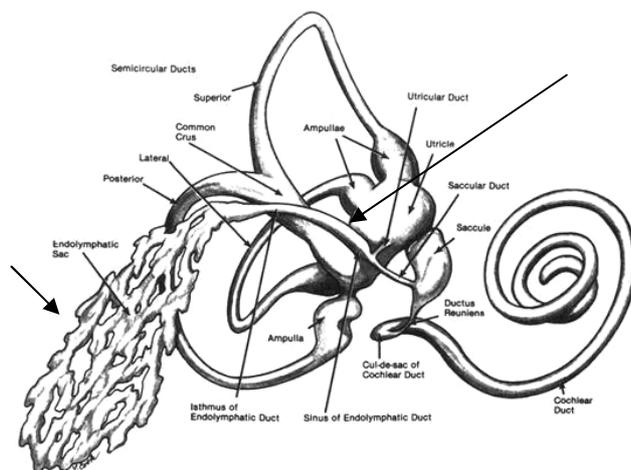


Abb. 2 Ductus endolymphaticus (langer Pfeil) und Saccus endolymphaticus (kurzer Pfeil), modifiziert nach Schuknecht [96]

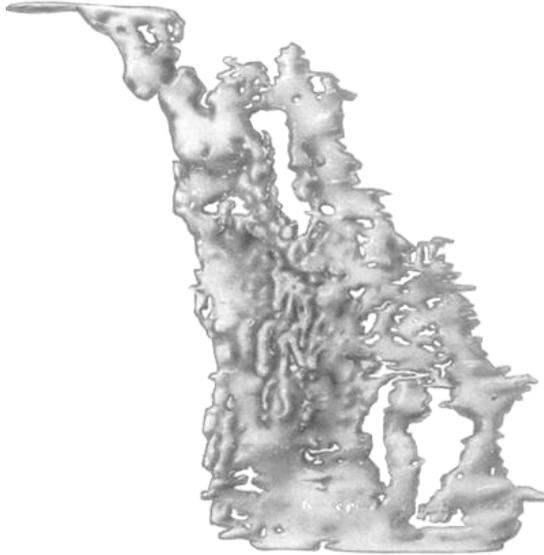


Abb. 3

Saccus endolymphaticus, intermediärer Anteil, Rekonstruktion.

Der Saccus endolymphaticus ist kein eigentlicher Hohlraum sondern besteht aus nebeneinander liegenden kommunizierenden Kanälen, modifiziert nach Schuhknecht [96]

2.3 Physiologie: Endolymphe, Perilymphe und Homöostase

Das Innenohr enthält zwei Flüssigkeitssysteme, die eine unterschiedliche chemische Zusammensetzung und Funktion besitzen.

Die Perilymphe füllt die Spalträume zwischen knöchernem und häutigem Labyrinth aus wie z.B. im Bereich der Scala vestibuli und Scala tympani, die den mit Endolymphe gefüllten Ductus cochlearis in der Cochlea umschließen. Sie wird als Produkt der Diffusion von Liquor cerebrospinalis und als Filtrat aus den Blutgefäßen des Innenohres gewonnen und weist eine dem Liquor ähnliche Elektrolytkonzentration auf. Über die Perilymphe in der Scala vestibuli und tympani erfolgt die mechanische Übertragung der Schallwellen über die Basalmembran auf den mit Endolymphe gefüllten Ductus cochlearis mit dem Corti-Organ.

Die Endolymphe ist die Flüssigkeit, welche die sensorischen (Utriculus, Sacculus, Bogengänge, Ductus cochlearis) sowie die nicht sensorischen Anteile (Ductus und Saccus endolymphaticus) des häutigen Labyrinths ausfüllt. Sie stellt ein Filtrat aus der umgebenden Perilymphe dar, weist jedoch eine völlig verschiedene Kalium-Natrium-Ionenkonzentration auf. Die Endolymphe zeichnet sich durch eine im Körper einzigartig hohe Kaliumkonzentration aus. Dadurch ergibt sich an den Membranstrukturen des Ductus cochlearis ein positives elektrisches Potential

gegenüber der Perilymphe - das endocochleäres Potential. Es beträgt ca. +83 mV und bildet die Grundlage der Reiztransformation in der Cochlea.

Voraussetzung für den Erhalt der konstanten Ionenkonzentrationen der Endolymphe sind die zellulären Kalium – Natrium Austauschpumpen, die im Bereich der Marginalzellen der Stria vascularis, dem gut vaskularisierten Bindegewebe in der lateralen Wand des Ductus cochlearis, lokalisiert sind.

Die Endolymphe im Ductus und Saccus endolymphaticus unterscheidet sich durch eine hohe Proteinkonzentration und damit durch eine Hyperosmolarität gegenüber der Endolymphe im Ductus cochlearis [50] (Tabelle 1).

Tab. 1 Ionenkonzentration im endolymphatischen System [9]

	K ⁺	Na ⁺	Protein
Endolymphe im Saccus endolymphaticus	150 mmol/l	8 mmol/l	5200 mg%
Endolymphe im Ductus cochlearis	144 mmol/l	5 mmol/l	126 mg%
Perilymphe	10 mmol/l	140 mmol/l	200-400 mg%
Liquor	4 mmol/l	152 mmol/l	

2.3.1 Funktion des Ductus und Saccus endolymphaticus

Die Funktion des Ductus und Saccus endolymphaticus besteht vermutlich im Erhalt der Homöostase des endolymphatischen Systems.

In einer histopathologischen Studie von operativ gewonnen und frisch fixierten menschlichen Labyrinthen fanden Dankwardt-Lillieström et al. [26] Zeichen einer aktiven Sekretion und Hinweise für Absorptionsvorgänge. Everett et al. [31] sowie Bagger-Sjöback [8] vertraten die These, dass im Saccus endolymphaticus die Resorption der Endolymphe stattfindet. Bei der experimentellen Obliteration des Saccus endolymphaticus z.B. zum Zwecke einer Modellbildung für den Morbus Meniere kommt es zu einem endolymphatischen Hydrops der Cochlea. Dies kann ebenso als Beleg für die Resorption der Endolymphe im Saccus gelten [55, 56].

Andere Zellpopulationen, die an der Homöostase der Endolymphe beteiligt sind, konnten im externen Sulcus des Ductus cochlearis, an den oberflächlichen

Epithelzellen und in den Spindelzellen der Stria vascularis sowie benachbart an den Maculae des Utriculus und Sacculus in den so genannten Transitionalzellen nachgewiesen werden [31, 113].

Arensberg [4] sieht die Funktionen des Saccus endolymphaticus in der Resorption und Sekretion von Endolymphe, dem Flüssigkeitstransport, der Phagozytose, der Resorption von Abbauprodukten und dem Protein-Metabolismus.

2.4 Definitionen des erweiterten Aquaeductus vestibuli

Valvasorri und Clemis [110] definierten 1978 einen Aquaeductus vestibuli als erweitert, wenn der anterior-posteriore Durchmesser, gemessen im absteigenden Schenkel in der Mitte zwischen Crus commune und der Apertura externa, mehr als 1,5 mm betrug. Die umfangreichste anatomische Studie zur Definition eines Normwertes wurde von Wibrand [115] durchgeführt, der 35 normale Felsenbeine mittels Tomographie und nachfolgender Sektion untersuchte. Der Durchmesser des normalen AV betrug im Durchschnitt 0,62 mm (0,4 -1,0mm). Die Messungen der Präparate korrelierten exakt mit den Werten, die aus der Tomographie gewonnen wurden. Es ergab sich damit eine gute Übereinstimmung der anatomischen Verhältnisse mit den radiologischen Ergebnissen.

2.5 Radiologische Untersuchungsmethoden

2.5.1 Multidirektionale Röntgentomographie

Valvasorri und Clemis [110] führten ihre systematischen Auswertungen von multidirektionalen Tomographien mit der Intention durch, die Abgrenzbarkeit des Aquaeductus vestibuli hinsichtlich eines pathologischen Zusammenhanges zum Morbus Meniere zu analysieren. Sie verwendeten eine laterale Einstellung, die zusätzlich in der axialen Ebene gekippt wurde. In dieser semisagittalen Ebene war es möglich, den Aquaeductus vestibuli in seiner ganzen Länge, seiner Morphologie und Größe zu beschreiben. Diese Untersuchungen führten zu Erstbeschreibung des erweiterten Aquaeductus vestibuli. Nach Ablösung der Tomographie durch die CT und später die MRT in der Innenohrdiagnostik gibt es für diese Untersuchungstechnik nunmehr keine Indikation.

2.5.2 Hochauflösende Computertomographie

Die hochauflösende Computertomographie bzw. HR-CT stellt die Standarduntersuchungsmethode des Felsenbeins dar, da sie eine überlagerungsfreie Abbildung sowohl der Innen- als auch der Mittelohrstrukturen mit einer hohen örtlichen Auflösung ermöglicht [73].

In der Felsenbeindiagnostik kommen spezielle kantenbetonte hochauflösende Berechnungsalgorithmen zur Anwendung, die die große Kontrastdifferenz des ossifizierten Felsenbeines zu den weichteilgefüllten Strukturen des Ohres nutzen. Die Darstellung erfolgt mit einer Matrix von 512 x 512 Pixel in einem speziellen weiten Knochenfenster.

Nach Ablösung der Einzelschicht-CT und insbesondere im Zuge der Einführung der Multislice-CT wird der Datensatz mittels Spiraltechnik in dünnen Submillimeterschichten (Schichtdicke 0,5 - 0,75 mm) gewonnen, die eine nahezu isotrope Rekonstruktion in jeder beliebigen Ebene erlauben. Die axiale Schichtebene parallel zur orbitomeatalen Linie stellt die primäre Ebene in der radiologischen Auswertung dar. Neben dieser werden in Abhängigkeit von der CT-Geräte-Konfiguration zusätzliche coronare Schichten akquiriert oder sekundäre Rekonstruktionen in der coronaren Ebene berechnet. Die sagittale Rekonstruktion spielt in der Routinediagnostik mit Ausnahme von speziellen Fragestellungen eine untergeordnete Rolle. Durch Volumen-Rendering gewonnene dreidimensionale Bilder können in aufwendigen und zeitintensiven Verfahren räumliche Eindrücke von Mittelohrstrukturen vermitteln und sind Gegenstand wissenschaftlicher Projekte. Sie spielen bei der Diagnostik des Innenohrs bisher keine Rolle.

Emmet [29] erwähnte schon 1982 in seiner Analyse von 12 Patienten mit einem in der Tomographie erweiterten Aquaeductus vestibuli die Durchführung einer CT, führte aber keine weitergehende Analyse dieser Fälle auf. Die erste detaillierte Beschreibung eines erweiterten Aquaeductus vestibuli in der CT bezieht sich auf eine Fallbeschreibung von Swartz et al. 1985 [106]. Im Zuge der Ablösung der Polytomographie durch die breit verfügbare CT bildet dieses diagnostische Verfahren die Grundlage einer Vielzahl diagnostischer und epidemiologischer Studien.

In der HR-CT kann der Aquaeductus vestibuli in dünnen axialen Schnitten im Normalfall als schmale variable tubuläre Struktur visualisiert werden, die vom Vestibulum beginnend nach caudal lateral und posterior zur Felsenbeinhinterkante verläuft. Auf Grund der umgekehrten „J“-Form in semisagittaler Ausrichtung liegen in den axialen Bildern jeweils Teilanschnitte des Aquaeductus vestibuli vor.

Bei einer Dilatation des Aquaeductus vestibuli ist diese oft eindrucksvoll im Verhältnis zu den übrigen Innenohrstrukturen im CT nachzuweisen.

In der Mehrzahl der Studien wurde in Übertragung der Abbildung in der Tomographie ein Messpunkt im absteigenden Schenkel des AV in halber Höhe zwischen dem Hinterrand des Crus commune und der Apertura externa gewählt. Mit Ausnahme der Studien von Arcand et al. [3] sowie Jackler und de la Cruz [50] galt ein Durchmesser von 1,5 mm als pathologisch [25,65,71]. Als zweites Maß führten Levenson et al. [67] die Größe der Apertura externa in die Beurteilung ein. Sie wird bei über 2 mm, gemessen an ihrer größten Ausdehnung als pathologisch angesehen.

Die CT ermöglicht neben der diagnostischen Abklärung von Innenohrmissbildungen gleichzeitig die Beurteilung der Mittelohrstrukturen. Im Bereich des Innenohrs ist sie in ihrer Aussagekraft hinsichtlich nicht ossifizierender Fibrosierungsvorgänge z.B. der Cochlea und der fehlenden Darstellbarkeit des N. cochlearis der MRT unterlegen. Der normale extraossäre Saccus endolymphaticus ist in der CT nicht abgrenzbar.

2.5.3 Magnetresonanztomographie

Mit Einführung der MRT war es möglich, die flüssigkeitsgefüllten Strukturen des häutigen Labyrinthes und damit auch den Ductus und Saccus endolymphaticus direkt zu visualisieren.

Die Untersuchung erfolgt unter Routinebedingungen in einer Kopfspule. Zur Darstellung der Innenohrstrukturen kommt eine stark T2 gewichtete Gradientenechosequenz - CISS-3D-Sequenz (CISS: constructive interference of steady state) mit einer Schichtdicke von 0,7 -1 mm zur Anwendung. Im Gegensatz zu den true-FISP-Sequenzen, von denen sich die CISS-Sequenz ableitet, werden Streifenartefakte vermieden, in dem jede „true“-FISP-Messung in einer anderen Phasenlage des Hochfrequenzimpulses wiederholt und die Rohdaten dieser Messung addiert werden. Der Nachteil ist die damit verbundene Verdopplung der Akquisitionszeit [100].

Die CISS-Sequenz besitzt folgende Eigenschaften, die für die Bildgebung des Innenohres besonders günstig sind:

1. hoher T2 Kontrast, daher hoher Gewebe/Flüssigkeitskontrast mit Darstellung der flüssigkeitsgefüllten Räume
2. hohe Ortsauflösung bei Schichtdicken um 0,7 mm
3. gutes Signal-Rauschverhältnis trotz geringer Schichtdicke

4. 3-D Akquisition: Möglichkeit der Erstellung von multiplanaren Rekonstruktionen und MIP –Bildern (MIP: maximum intensity projection)

Die Nachweisbarkeit des Ductus endolymphaticus bei gesunden Probanden in der MRT hängt sowohl von der verwendeten Spule als auch von der Schichtdicke der eingesetzten Sequenz ab. Bei der Verwendung spezieller Oberflächenspulen und dünner Schichten von max. 1,0 mm ist der Ductus endolymphaticus in 25 - 80% der gesunden Probanden nachzuweisen [25, 43].

Bei der in der Routine üblichen Einsatz der Kopfspule und der Verwendung von hochauflösenden CISS-Sequenzen mit dünnen Schichtdicken von 0,7 – 1 mm kann der Ductus endolymphaticus im gesunden Kollektiv in ca. 75 – 80% nicht nachgewiesen werden [64, 89]. Der normale extraossäre Saccus endolymphaticus ist in der MRT nicht abgrenzbar [25, 43, 81].

Wie in der CT wird ein Messwert am Mittelpunkt des Ductus endolymphaticus von gleich größer als 1,5 mm als pathologisch angesehen. Die Darstellung des Saccus endolymphaticus in der MRT gilt als Beweis des LEDS [43, 81].

Die von Phelps [89] zur besseren Beurteilung geforderten semisagittalen Schnitte bzw. Rekonstruktionen haben sich in der Routine nicht durchgesetzt.

Im Falle eines LEDS lässt sich der Ductus endolymphaticus als tubuläre Struktur mit hoher Signalintensität in den stark T2 gewichteten Sequenzen sicher abgrenzen. Der Übergang des Ductus endolymphaticus in den Saccus endolymphaticus ist in der MRT nicht klar zu differenzieren, der größere extraossäre Anteil des Saccus bildet eine ovaläre Raumforderung an der Felsenbeinhinterkante mit Liquor ähnlicher Signalintensität. MIP-Verfahren bieten eine gute Möglichkeit das Ausmaß des LEDS zu visualisieren, sind aber diagnostisch nicht entscheidend.

Die MRT bietet den Vorteil, die flüssigkeitsgefüllten Innenohrstrukturen genauer als die CT darzustellen. Nur mit dieser Methode ist eine radiologische Differenzierung von Scala vestibuli und Scala tympani und die Beurteilung der Nerven des inneren Gehörgangs möglich. Da sie außerdem Fibrosierungsvorgänge, wie sie z.B. im Rahmen von Entzündungen auftreten, empfindlich nachweisen kann, ist sie als Vorbereitung für ein Cochlea-Implantat essentiell [63, 87, 99].

2.5.4 Durchführung radiologischer Verfahren bei Kindern

Das Hörvermögen stellt die grundlegende Voraussetzung für den Spracherwerb dar. Daher gilt, dass die Erkennung und Behandlung einer beidseitigen Hörstörung

im Kindesalter umso erfolgreicher ist, je früher sie einsetzt. Dieser Zeitpunkt ist in der zweiten Hälfte des 1. Lebensjahres zu definieren.

MRT und CT sind bei jungen pädiatrischen Patienten nur in Sedierung oder in Narkose durchführbar. Im Zuge des sich etablierenden Neugeborenen-Screenings und der Therapieoption eines Cochlea-Implantats wird zunehmend eine frühzeitige radiologische Diagnostik in Hinsicht auf einen optimalen Therapiebeginn gefordert.

Die Kosten einer radiologischen Untersuchung der pädiatrischen Patienten und die Notwendigkeit der Sedierung oder Narkose für diese Untersuchung führen zu verschiedenen Strategien in der Diagnostik der Innenohrschwerhörigkeit bei Kindern. Bei der präoperativen Abklärung zur Vorbereitung eines Cochlea-Implantats wird in der Regel sowohl eine MRT als auch eine CT möglichst im Rahmen einer Narkose durchgeführt [63].

2.6 Epidemiologie des LEDS

Bei ca. 20% der Patienten mit einer kongenitalen SNHL können radiologisch Innenohrmissbildungen gefunden werden [49, 61]. Das LEDS stellt dabei die häufigste nachweisbare Anomalie dar [20, 86].

Die Angaben über seine Prävalenz sind stark abhängig von der Auswahl des Patientengutes der jeweiligen Studie. Sie beträgt an nicht selektionierten Patientengruppen wie in der Erstbeschreibung 0,48 und 1,7% [29, 67, 110, 111]. In Studien, in denen nur Patienten mit angeborener SNHL eingeschlossen wurden, liegt die Prävalenz zwischen 4,3 und 13,8% [3, 71, 107]. Es besteht eine deutliche Präferenz des weiblichen Geschlechts.

Eine Kombination des LEDS mit anderen Missbildungen des Innenohres wird in bis zu 60% der Fälle gefunden [107, 110]. Mit hoher Frequenz beobachtet man eine Dysplasie des Vestibulums, meist im Sinne einer Erweiterung oder Verplumpung, gefolgt von Dysplasien der Cochlea meist als Mondini-Deformität und Dysplasien der Bogengänge [25, 29, 107, 110].

Das LEDS wurde in verschiedenen Untersuchungen als alleinige Missbildung in 33 bis 61 % der Fälle beobachtet [3, 82, 107, 118]. Diese Fälle werden als isolierte LEDS bezeichnet. Jackler und de la Cruz [50] sowie Levenson et al. [67] forderten nur bei Vorliegen eines isolierten LEDS von einem eigenständigen Krankheitsbild zu sprechen. Von anderen Autoren wurde das isolierte Vorkommen eines LEDS in Frage gestellt [2, 66]. Histopathologisch wurde ein isoliertes LEDS bisher nicht beschrieben.

2.7 Hereditäres LEDS

Es wird vermutet, dass ca. 50% aller angeborenen Hörstörungen auf eine genetische Ursache zurückzuführen sind [12].

LEDS mit hereditärer Ursache sind sowohl syndromal als auch nonsyndromal beschrieben. Bisher wurde bei drei Syndromen morphologisch ein LEDS als Innenohrmissbildung nachgewiesen, diese sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Tab. 2 Formen des syndromales LEDS

Name	Erbgang	Phänotyp	% LEDS	Mutation Chromosom /Gen
Pendred-Syndrom	autosomal rezessiv	SNHL Struma	82,5 - 90%	7 q/ SLC26A4 (PDS-Gen)
Branchio-Oto-Renales Syndrom (BOR)	autosomal dominant	Missbildungen des Mittel- und Innenohres Aurikelanhängsel, präauriculärer Sinus SNHL branchiogene zervikale Fisteln vom 2. Kiemenbogen renale Dysplasie	25 - 31%	8q/ EYA1-Gen
Distale renale Azidose (dRTA)	autosomal dominant und rezessiv	metabolische Azidose SNHL	unbekannt	2/ ATP6V1B1 ATP6V0A4

2.7.1 Distale renale tubuläre Azidose

Die distale renale tubuläre Azidose (dRTA) ist eine Erkrankung, die durch einen Defekt in der Azidifikation des Urins, eine fehlende Ausscheidung von Wasserstoffionen im distalen Nephron gekennzeichnet ist. Die Patienten leiden in variabler Ausprägung unter einer metabolischen Azidose, Nephrokalzinose und Osteomalazie. Es kann eine autosomal dominante mildere Form von der autosomal rezessiven Form mit klinisch schwerwiegenderer Symptomatik unterschieden werden. Bei letzterer Gruppe wird in einem Drittel der Fälle eine milde bis schwere SNHL mit Hochttonverlust und progredientem Verlauf beobachtet [10].

1999 identifizierten Karet et al. den kausalen Gendefekt ATP6B1 und ATP6N1B (nach der aktuellen Nomenklatur ATP6V1B1 und ATP6V0A4) im Chromosom 2 [53, 105]. Diese Gene kodieren eine Untereinheit des Protonenpumpenproteins

H⁺ATPase, welches sowohl in Sekretionszellen im distalen Nephron als auch im Ductus cochlearis und im Ductus endolymphaticus exprimiert wird. Die morphologischen Veränderungen des Innenohrs im Rahmen einer dRTA sind bisher noch nicht systematisch erforscht. Berrettini et al. [10] wiesen in einer Studie von drei konsekutiven Patienten ein LEDS mittels MRT nach. Sie berichteten über zwei Patienten mit unilateralem LEDS und ipsilateraler postlingualer Schwerhörigkeit, eine Patientin wies eine beidseitige prälinguale Schwerhörigkeit bei beidseitigem LEDS auf. In allen Fällen wurde eine progrediente Verlaufsform der Hörstörung beschrieben. Assoziierte Missbildungen waren in der MRT nicht nachweisbar.

2.7.2 Branchio-Oto-Renales Syndrom

Ursache des Branchio-Oto-Renalen Syndroms (BOR) ist eine Mutation des Gens EYA1, welches auf dem Chromosom 8q13.3 lokalisiert ist. Seine Prävalenz wird auf 1:40000 geschätzt [104]. Bei diesem autosomal dominanten Erbleiden sind neben den Merkmalen aus Tabelle 2 multiple Innen- und Mittelohrmissbildungen beschrieben [22]. Neben konstanten Dysplasien der Cochlea liegt in bis zu 25 - 31% ein LEDS vor [21, 104]. Kemperman et al. zeigten 2004 einen signifikant progredienten Hörverlust und Fluktuationen in jeweils 10 von 14 und 7 von 14 Fällen mit einer Prädisposition der Fälle mit LEDS [54].

2.7.3 Pendred-Syndrom

1896 beschrieb Vaughan Pendred [88] erstmalig ein Syndrom von einer Kombination angeborener Taubheit und Struma bei einer irischen Familie, dessen Pathologie 1958 mit der Entdeckung des defizienten Jod-Ionen Transportes bei diesen Patienten näher geklärt wurde [75].

Neben der prälingualen oft hochgradigen Schwerhörigkeit ist phänotypisch die Ausbildung eines Kropfes (Struma) mit variablem Ausprägungsgrad bei gleichzeitiger Euthyreose oder subklinischer Hypothyreose zu verzeichnen. Die Struma manifestiert sich zum Teil erst in der Pubertät [35, 36, 52]. Beim Pendred-Syndrom ist die Thyroxin-Synthese durch Defekte im Einbau des anorganischen Jod in das Thyreoglobulin beeinträchtigt (Vorgang der so genannten Organifikation des Jods). Die Schilddrüsenfunktionsstörung kann über den Perchlorattest diagnostiziert werden, der sich das Überangebot von anorganischem Jod in der Schilddrüse zu Nutzen macht [75].

Das Pendred-Syndrom mit einem autosomal rezessiven Erbgang wird mit einer Prävalenz von 5,6 - 7,8% aller angeborenen tauben Kinder als häufigste syndromale Ursache der SNHL angesehen [34, 86, 89]. Die Hörstörung stellt im Vergleich zur Schilddrüsenbeteiligung ein konstantes klinisches Merkmal des Pendred-Syndroms dar. Readron et al. [95] fanden in einer Studie von 36 Fällen 4 Patienten mit einem progredienten postlingualen Hörverlust. Luxon et al. [70] berichteten bei 30% von 41 Fällen einen progredienten Hörverlust, all diese Patienten zeigten ein LEDS.

Die phänotypischen Missbildungen am Innenohr beschrieben zuerst Hvidberg-Hansen und Jorgensen [48], welche eine Mondini-Deformität, ein erweitertes Vestibulum und ein LEDS bei einer Felsenbeinsektion nachwiesen.

Phelps [89] charakterisierte in einer systematischen Analyse von Geschwistern das LEDS als häufigste und konstante Missbildung beim Pendred-Syndrom mit 82,5%. Im Gegensatz dazu fand er eine Mondini-Deformität nur in 20% der Ohren. Luxon et al. [70] beschrieben ein LEDS als morphologisches Merkmal in 90% der Fälle bei 41 Patienten. Cremers et al. [23] wiesen ein LEDS bei 7 von 12 Patienten nach.

Nach Lokalisation der Pendred-Mutation auf dem Chromosom 7q durch Coyle et al. [24] und Sheffield et al. [101], identifizierten Everett et al. [31] 1997 die kausale Mutation im Gen *pds* (SLC26A4), welches für die Expression des Proteins Pendrin verantwortlich ist. Rezessive Mutationen des SLC26A4 Gen auf dem Chromosomen 7 q können eine sensorineurale Hörstörung mit Struma (Pendred Syndrom, OMIM 274600) oder NSRD ohne Struma (Locus DFNB4, OMIM 600791) verursachen [86]. In der asiatischen Population werden diese Mutationen als Ursache einer kongenitalen sensorineuralen Schwerhörigkeit in ca. 5% angenommen [86].

Das transmembranale Protein Pendrin besitzt die Funktion eines Anionentransporters von Jodid-, Chlorid- und Bikarbonat-Ionen [30, 32]. Everett et al. [32] wiesen eine *pds* Expression in einer Vielzahl von Zellen im Innenohr besonders im Ductus und Saccus endolymphaticus nach und postulierten eine Beeinträchtigung der endolymphatischen Homöostase beim Pendred-Syndrom. Usami et al. [109] zeigten außerdem die *pds*-Mutation als Ursache für Fälle von hereditärer nicht syndromaler Schwerhörigkeit auf.

Bogazzi et al. [14] testeten 2004 die Häufigkeit der Mutation des *pds*-Gen in einer Population von Patienten mit LEDS mit 31%. In der detaillierten klinischen Analyse zeigten alle diese Patienten eine Struma und bis auf einen Patienten einen pathologischen Perchlorattest.

2.7.4 Nicht syndromales hereditäres LEDS

Die erste Beschreibung eines nicht syndromalen hereditären LEDS bei zwei Brüdern geht auf Griffith et al. 1996 zurück [39]. Die Autoren vermuteten einen autosomal rezessiven oder x-chromosomalen Erbgang. Das pds-Gen war zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt.

Tong et al. [108] zeigten 1997 in einer Studie von 25 Patienten mit LEDS in 20% der Fälle eine familiäre Häufung mit dem Nachweis von weiteren 8 Fällen. In 4 der 5 betroffenen Familien trat der Phänotyp bei Geschwistern einer Generation auf. Die Autoren schlossen auf einen autosomal rezessiven Erbgang.

Ramirez-Camacho et al. [94] beschrieben zwei Geschwister mit unilateralem LEDS ohne nachweisbare pds-Mutation oder sonstige Mutation. In den Fallvorstellungen von Nowak et al. [80] und Griffith et al. [39] erfolgte keine genetischen Analysen.

Li et al. [68] und Campbell et al. [19] fanden eine Mutation im pds-Gen als Ursache für DFNB 4, einer autosomal rezessiven, nicht syndromalen Schwerhörigkeit. Die meisten Patienten zeigten in ihrem Phänotyp ein LEDS. Abe et al. [1] und Usami et al. [109] wiesen eine Mutation im Chromosom 7q31 mit Überlappung zur Region des pds-Gen bei Patienten, die die klinischen Kriterien des Pendred-Syndroms nicht erfüllten, nach.

2.8 Klinik

2.8.1 Klassifikation und Ausprägung der Hörstörung

In der Literatur sind die klinischen Befunde bei Patienten mit einem LEDS in einer großen Variationsbreite beschrieben. Obwohl übereinstimmend über eine sensorineurale Hörstörung berichtet wird, kommen die Studien hinsichtlich des Erkrankungsbeginns, des Grad des Hörverlustes, der audiometrischen Befunde und dem Verlauf der Erkrankung zu unterschiedlichen Ergebnissen. Patienten mit LEDS weisen in der Mehrzahl der Fälle eine Innenohrschwerhörigkeit auf, die in der frühen Kindheit beginnt oder seit Geburt besteht. Einige Patienten werden postlingual während der Kindheit oder in der Adoleszenz symptomatisch. Erstmanifestationen im frühen Erwachsenenalter sind dokumentiert [50, 74].

Das Ausmaß der Hörstörung wird überwiegend als mittel- bis hochgradig in der Literatur beschrieben [3, 50, 65]. In 17 – 33% zeigten die Patienten eine zusätzliche Schalleitungskomponente [50, 74, 110]. Eine nur geringgradig ausgeprägte

Schwerhörigkeit oder eine Normalhörigkeit sind bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten zu beobachten [29, 67, 110].

Levenson et al. [67] sowie Jackler und de la Cruz [50] beschrieben 1989 eine neue Charakterisierung des Krankheitsbildes bei isoliertem LEDS als einen zum Teil progredienten, teilweise fluktuierenden Hörverlust. Sie fanden einen progredienten Verlauf in 65% der Fälle [50] bzw. beschrieben Fluktuationen bei 45% und Progredienz der Hörstörung bei 27% der Ohren [67].

Der Progress wurde bei einigen Fällen durch Bagatell- oder Barotraumata getriggert. Weitere Studien bestätigten den progredienten Verlauf der Hörstörung bei mindestens einem Drittel der Patienten, wobei Kinder mit initial milderer Symptomatik ein höheres Risiko eines zunehmenden Hörverlustes aufwiesen [3, 38, 65, 70, 71, 118].

Eine weitere Charakterisierung einer Hörstörung ist durch die Analyse der audiometrischen Konfiguration der Hörschwellenkurve im Audiogramm möglich. Es werden nach Brookhouser [15] folgende Kurvenformen definiert und unterschieden (Tabelle 3).

Tab. 3 Formen der audiometrischen Konfiguration

Abfallende Kurve: Hochtonverlust	Abfall der Hörschwelle mit Zunahme der Frequenzhöhe mit einem Unterschied von mindestens 20 dB zwischen 250 und 8000 Hz
Flach / Gerade	die Hörschwellen differieren wenig und nicht mehr als 20 dB
Aufsteigend	schlechtere Hörschwelle in den tiefen Frequenzen als in den höheren Frequenzen
Muldenform	Absenkung der Hörschwelle mittleren Frequenzen mit nachfolgendem Anstieg

Die Form der Hörkurve bei Schwerhörigkeit im Kindesalter ist in hohem Grad variabel [92]. Beim LEDS werden vorwiegend abfallende Formen mit einem Verlust der hohen Frequenzen beobachtet [25,65].

2.8.2 Vestibuläre Symptomatik

Vestibuläre Symptome wie Schwindel, Gangunsicherheit werden in 4 – 29% der Fälle beschrieben [29, 50, 110]. Die vestibuläre Funktionsprüfung kann einen Ausfall des Labyrinthes oder eine Untererregbarkeit zeigen.

2.9 Therapie

2.9.1 Chirurgische Verfahren

Ausgehend von der Theorie einer mechanischen Übertragung von Druckwellen auf das häutige Labyrinth ergab sich der Ansatz einer chirurgischen Therapie des LEDES. Zwei Eingriffe mit dem Ziel der Stabilisierung des Hörvermögens wurden publiziert: die intraluminale Okklusion [116] und die extraluminale, extradurale Okklusion des Saccus endolymphaticus [114]. Das Ziel einer Verbesserung des Hörvermögens konnte jedoch nicht erreicht werden [114].

2.9.2 Cochlea-Implantat bei LEDES

Cochlea-Implantate (CI) werden seit Mitte der 80er Jahre als eine Behandlungsoption bei Patienten mit beidseitiger hochgradiger sensorineuraler Schwerhörigkeit eingesetzt und sind nunmehr als Therapiemethode anerkannt. Mehrere Studien zeigten einen Benefit für Patienten mit LEDES nach Implantation eines CI.

Als *Gusher-Phänomen* wird der schwallartige Austritt von Perilymphe während der zur CI-Implantation notwendigen Cochleostomie bezeichnet.

In Tabelle 4 sind 46 Patienten erfasst, bei denen die intra- und postoperativen Komplikationen und das audiologische Ergebnis publiziert wurden.

Bei 17 Patienten (37%) trat ein milder intraoperativer Gusher auf, der in der Regel durch eine Muskelplastik beherrschbar war. Eine postoperative Perilymphfistel wurde in keinem Fall beobachtet.

Tab. 4 Übersicht von Arbeiten aus der Literatur zu Patienten mit CI bei LEDS

Autor	Fälle	assoziierte Missbildung	Gusher	outcome
Slattery et al. 1995 [103]	2	2/2 Vestibulum	1	positiv
Aschendorff et al. 1997 [5]	2	keine	2	positiv
Au und Gibson 1999 [6]	10	4/10 Cochlea	7	positiv
Harker et al. 1999 [42]	5	1/5 Cochlea	0	positiv
Temple et al. 1999 [107]	2	1/2 Cochlea	0	positiv
Fahy et al. 2001 [33]	2	nicht genannt	2	positiv
Miyamoto et al. 2002 [74]	23	nicht genannt	5	äquivalent zur Kontrollgruppe
Bichey et al. 2002 [11]	16	nicht genannt	k.A.	Verbesserung der Lebensqualität kosteneffektiv

3 Patienten und Methode

3.1 Patienten

Im Zeitraum vom 1.1.1994 bis zum 31.8.2001 erhielten 110 Patienten in der Klinik für Diagnostische Radiologie der Universität Leipzig, im Zeitraum vom 1.5.1997 bis zum 31.12.2003 59 Patienten in der Klinik für Diagnostische Radiologie der Universität Halle eine CT- und/oder MRT-Untersuchung des Felsenbeines unter dem HNO-ärztlich gestellten Verdacht auf eine Innenohrmissbildung. Alle Patienten wurden von der jeweiligen Universitäts-HNO-Klinik nach ausführlicher klinischer Untersuchung, einschließlich funktioneller Tests, in die Radiologie überwiesen. Die Identifikation der Patienten basierte auf Aufzeichnungen sämtlicher HNO-Fälle mit Schnittbilduntersuchungen, welche sich seit 1997 auf das radiologische Informationssystem stützte. Unter diesen 169 Patienten befanden sich 17 Fälle mit einem LEDES, welche die Basis dieser retrospektiven Auswertung bildeten.

Es handelte sich um 12 weibliche und 5 männliche Patienten in einem Alter von 1-66 Jahren (Median 12 Jahre), (Abbildung 4).

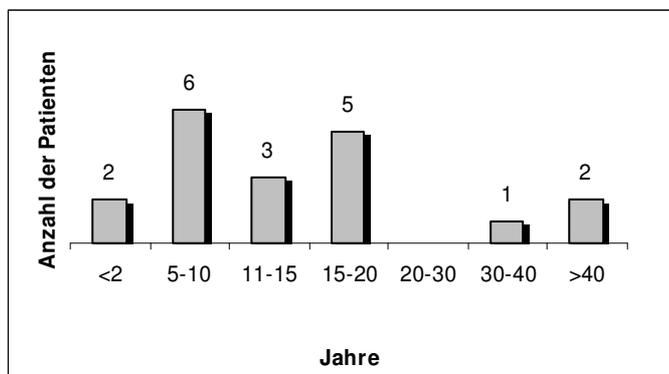


Abb. 4 Altersstruktur der Patienten mit LEDES (n=17)

3.2 Radiologische Untersuchungsverfahren

3.2.1 Computertomographie

Die CT-Untersuchungen erfolgten nach Standardprotokollen der jeweiligen radiologischen Abteilung für die Felsenbein-Diagnostik. Die Patienten wurden nach Lagerung in einer Kopfschale in der axialen Ebene untersucht. Die Scanebene verlief bei allen Untersuchungen parallel zur orbitomeatalen Linie.

Es kamen verschiedene CT-Geräte der Firma Siemens zur Anwendung:

Einzeilen-Spiral-CT (Somatom plus S und Somatom plus 4)

Vierzeilen-Spiral-CT (Volume Zoom)

Am Somatom plus S wurden die Daten in Einzelschichttechnik ohne zusätzliche koronare Schichtung bei den nachfolgenden Geräten in Spiraltechnik aquiriert. Am Mehrzeilen-CT verwendete man eine Kollimierung von 2 x 0,5 mm. Die Spiraltechnik eröffnete die Möglichkeit, diagnostisch verwertbarer sekundärer Rekonstruktionen (MPR) aus einer enger rekonstruierten 2. Spirale zu erstellen und verkürzte die Scanzeit von 15 min auf ca. 1 min. Die verwendeten Scanparameter werden in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tab. 5 Parameter für die Felsenbeindiagnostik bei verschiedenen CT-Geräten.

Gerät	Schichtdicke	Tischvorschub	Rekonstruktionsintervall	Rotationszeit	Röhrenspannung	mAs-Produkt
Somatom plus S	1 mm	1 mm	---	2 s	120 kV	170
Somatom plus 4	1 mm	1 mm	0,8 mm (0,5 mm für MPR)	1,5 s	140 kV	165
Volume Zoom	0,5 mm	1 mm	0,5 mm (0,3 mm für MPR)	0,5 s	120 kV	180

Zunächst wurden prinzipiell beide Felsenbeine erfasst, bei pathologischem Befund die jeweils betroffene/-n Seite/-n anhand der Rohdaten vergrößert berechnet (Zoomfaktor von 3-5 bzw. field of view von 60 mm).

Die Bildrekonstruktion erfolgte an allen Geräten mit einer Matrix von 512 x 512 Pixel im hochauflösenden Algorithmus, die Bilddarstellung in einem weiten Knochenfenster (Fensterweite 4000 HE, Fensterzentrum 500 - 700 HE). Die Dokumentation der CT-Untersuchung erfolgte auf Hardcopies mit einer Laserkamera (Firma Kodak bzw. Agfa).

Von den 17 Patienten mit LEDS erhielten 14 eine CT-Untersuchung. Bei zwei Kleinkindern (2 ½ Jahre und 1¼ Jahre alt) musste die CT-Untersuchung in Narkose durchgeführt werden.

3.2.2 Magnetresonanztomographie

Für die MRT standen an beiden Kliniken ein 1,5 Tesla Scanner (Magnetom Vision und Magnetom Sonata, Firma Siemens) zur Verfügung.

Die Untersuchungen erfolgten in einer zirkular polarisierten Kopfspule, wobei neben 5-6 mm T2 gewichtete Schichten über das gesamten Cerebrum, zur

Innenohrdiagnostik eine stark T2* gewichtete Gradientenechosequenz (3D CISS Sequenz) mit folgenden Parametern zur Anwendung kam:

TR 12,3 ms, TE 5,9 ms; 2 Akquisitionen, Flipwinkel 70°, FOV 200 mm, effektive Schichtdicke 0,7 mm, Pixelgröße 0,87 x 0,39 mm, Bildmatrix 230 x 512, Akquisitionszeit 8:39 min.

Der Schichtblock wurde rechtwinklig zum Hirnstamm positioniert. Ausgehend von dieser 3D-Sequenz konnten MPR in der coronaren und paraxialen Ebene - senkrecht zum Fundus des inneren Gehörgangs - sowie Maximum-Intensitäts-Projektionen der flüssigkeitsgefüllten Innenohrstrukturen erstellt werden. Außerdem wurde das Felsenbein zusätzlich mit einer T1-gewichteten Spinecho-Sequenz in axialer Ebene mit 2 mm Schichtdicke vor und nach intravenöser Kontrastmittelapplikation (Magnevist, Firma Schering) dargestellt.

Die Dokumentation der MRT-Untersuchung erfolgte in gleicher Weise wie in der CT auf Hardcopies.

Insgesamt erhielten von den 17 Patienten mit LEDSS 11 eine MRT-Untersuchung. Die unter 3.2.1 erwähnten Kleinkinder erhielten die MRT-Untersuchung in gleicher Narkose am Tag der CT-Untersuchung.

3.2.3 Schnittbildanatomie

Im HR-CT ist der Aquaeductus vestibuli als ossärer Kanal in der Regel als schmale tubuläre Struktur zu identifizieren, die vom Vestibulum zur Felsenbeinhinterkante zieht (Abbildung 5).

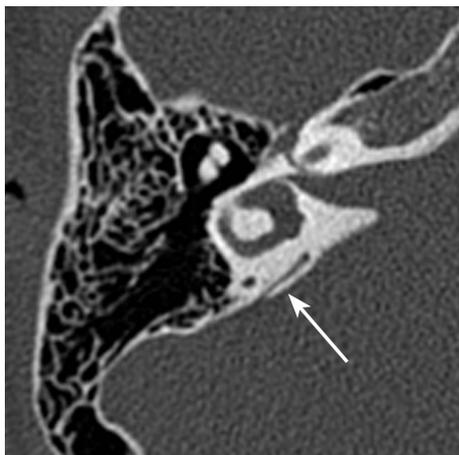


Abb. 5 Axialer CT-Scan in Höhe des lateralen Bogenganges. Der normal konfigurierte Aqueductus vestibuli ist durch einen Pfeil markiert.

Im Gegensatz zum Aquaeductus vestibuli, der im Normalfall konstant im CT nachweisbar ist, gelingt eine Visualisierung des Ductus endolymphaticus als eine schmale, signalintense Struktur im MRT nur in ca. 20% der Normalfälle [62]. Im Regelfall ist er nicht sicher abgrenzbar. Der extraossäre Saccus endolymphaticus kann bei gesunden Probanden in der MRT nicht dargestellt werden (Abbildung 6).



Abb. 6 Axiales CISS-Bild in Höhe des lateralen Bogenganges. Normalbefund: keine Abgrenzbarkeit des Ductus oder Saccus endolymphaticus. Der Pfeil markiert die Stelle, wo der Ductus endolymphaticus als flüssigkeitsintense Struktur verlaufen müsste.

3.2.4 Bildauswertung

Die Weite des Aquaeductus vestibuli in der CT sowie des Ductus endolymphaticus in der MRT bestimmten wir an einem Punkt, der an der Hälfte der Strecke zwischen Apertura externa und der Hinterkante des Crus commune lokalisiert ist. Wir werteten einen Durchmesser von größer als 1,5 mm in Anlehnung an Valvasorri und Clemis [110] als pathologisch.

In der CT wurde außerdem die Weite der Apertura externa erfasst. Diese gilt nach Levenson et al. [67] und Madden et al. [71] bei einer Größe von über 2 mm als pathologisch.

Des Weiteren erfolgte eine Analyse aller Innenohrstrukturen hinsichtlich des Vorliegens weiterer Missbildungen (Tabelle 6).

Zusätzliche Befunde die Mittelohrstrukturen betreffend wurden im Falle einer vorliegenden CT erfasst.

Tab. 6 Auswertungskriterien assoziierter Innenohrmisbildungen

	Cochlea	Vestibulum	Bogengänge	N. cochlearis
CT	Morphologie Modiolus Windungen	Morphologie Weite	Morphologie Weite	-----
MRT	wie CT + Signalintensität Lamina spiralis	wie CT Signalintensität	wie CT Signalintensität	Abgrenzbarkeit

3.3 Auswertung der klinischen Daten

Anhand der Krankenakten wurden folgende Daten bei jedem Patienten analysiert: Beginn der Symptomatik, Zeitpunkt der Erstvorstellung, Zeitpunkt der bildgebenden Diagnostik, Familienanamnese, Begleiterkrankungen, Verlauf, plötzlicher Hörverlust, vestibuläre Symptome und Ergebnisse der Vestibularisprüfung.

3.3.1 Audiometrie

Audiometrische Daten zum Zeitpunkt der bildgebenden Diagnostik lagen bei allen Patienten vor. Serielle Audiogramme mit einem Untersuchungsintervall von mindestens 1 Jahr konnten bei 15 von 17 Patienten analysiert werden. Die angewendeten Hörprüfmethoden richteten sich nach dem Alter und dem Entwicklungsstand der Patienten. Bei 2 Kindern unter 2 Jahren lagen neben der BERA Daten ausschließlich aus der Verhaltensaudiometrie vor, alle anderen Patienten verfügten über Reintonaudiogramme. 15 von 17 Patienten erhielten eine BERA, die im Kleinkindalter auch zur orientierenden Hörschwellenbestimmung herangezogen wurde. Impedanzmessungen wurden in allen Fällen durchgeführt.

3.3.2 Grad und Klassifikation der Schwerhörigkeit

Die Klassifikation der Hörstörung in eine sensorineurale -, Schalleitungs- oder eine kombinierte Schwerhörigkeit erfolgte anhand der Audiogramme.

Zur Einteilung des Schwergrades wurde der Durchschnittswert der Hörschwelle der Luftleitungskurve im Reintonaudiogramm bei den Frequenzen 500, 1000 und 2000 Hz in Anlehnung an Brookhouser et al. [16] ermittelt.

Dieser Wert wird im Folgenden mit der Abkürzung PTA3 (abgeleitet vom englischen Begriff pure tone average) verwendet.

Die Einteilung erfolgte unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Sprachaudiometrie in normal (PTA3 < 20dB), geringgradig (PTA3 20-40 dB), mittelgradig (PTA3 40-70 dB), hochgradig, an Taubheit grenzend und taub (PTA3 > 80 dB).

3.3.3 Verlauf der Hörstörung

Für jedes vorliegende Audiogramm ermittelten wir den PTA3 und trugen ihn in einem Diagramm als Funktion der Zeit ein.

Als *fluktuierend* bezeichneten wir eine inkonstante Veränderung der Hörschwelle von mindestens 10 dB in positiver oder negativer Richtung im PTA3 im Vergleich zweier unmittelbar aufeinander folgender Audiogramme.

Als *progredient* wurde ein konstanter Abfall der Hörschwelle um mindestens 10 dB im PTA3 im Vergleich des Ausgangsbefundes mit dem aktuellsten Audiogramm charakterisiert, alle andere Fälle wurden als *konstant* eingeordnet.

Ereignisse von plötzlichem Hörverlust erfassten wir gesondert. Die Einteilung des Verlaufes in konstant, fluktuierend, rein progredient, fluktuierend progredient erfolgte in Anlehnung an Brookhouser [15,16].

3.3.4 Frequenzverlauf

Der individuell variable Verlauf der Hörschwelle im Audiogramm bei sensorineuralen Schwerhörigkeiten charakterisiert den betroffenen Frequenzbereich näher. Wir ordneten den Verlauf der Luftleitungskurve fünf verschiedenen Konfigurationstypen zu (Abbildung 7).

- | | |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. flach: | Frequenz-unabhängiger Hörverlust |
| 2. abfallend: | Hochtonverlust |
| 3. Steilabfall: | vollständiger Hörverlust an einer bestimmten Frequenz im Mittel- oder Hochtonbereich |
| 4. muldenförmig: | Mitteltonverlust |
| 5. aufsteigend: | Tiefenverlust |

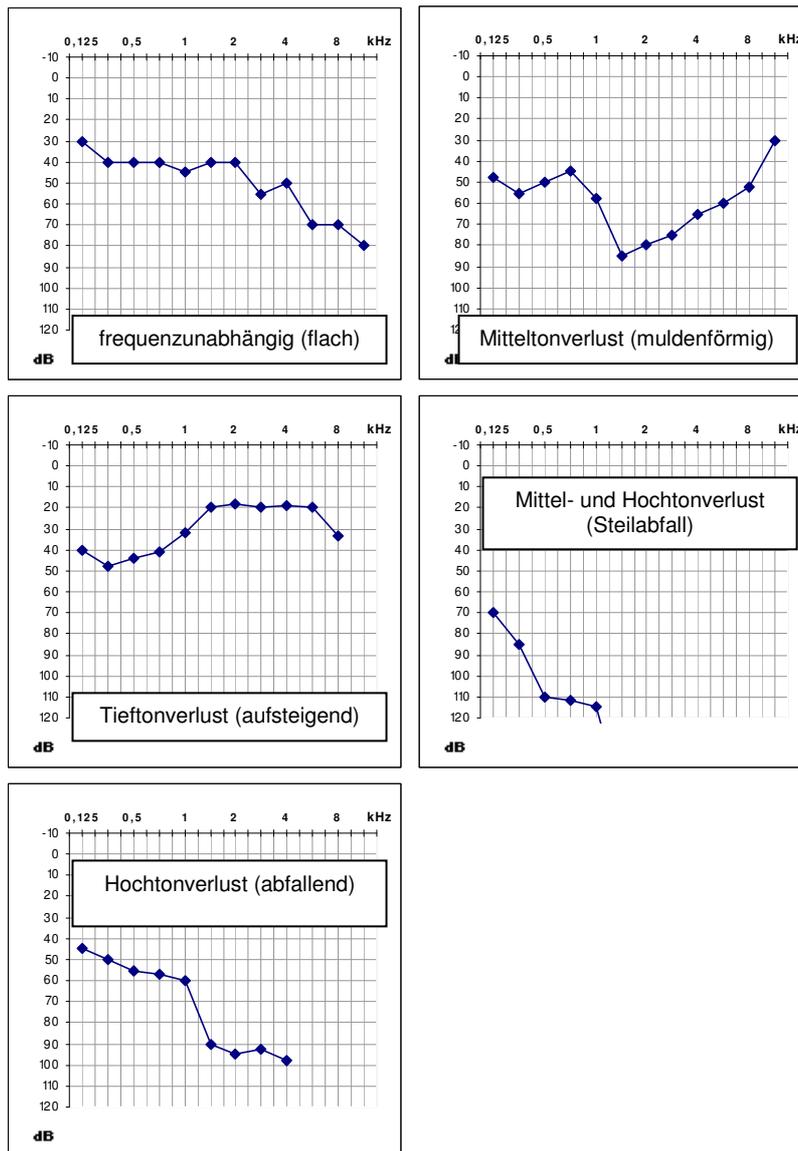


Abb. 7 Konfiguration der Kurvenformen der Hörschwellen im Audiogramm, modifiziert nach Böhme und Welz-Müller [17]

3.3.5 Auswertung der Vestibularisprüfung

Zur Definition einer peripher-vestibulären Beteiligung beim LEDS wurden die klinische Symptomatik und die Ergebnisse der diagnostischen Prüfung erfasst. Klinische Auffälligkeiten bestehen in Schwindel, Gangunsicherheiten, bei Kindern in Imbalancen. Bei 11 von 17 Patienten wurde eine Vestibularisprüfung durchgeführt. In die Wertung floss neben den Ergebnissen der Prüfung der vestibulospinalen Reflexe, die Prüfung auf Spontan- und Provokationsnystagmen nach Manipulation durch Lageänderung und kalorische Reizung (Auslösung eines Reiznystagmus) ein. Untererregbarkeit spricht für partielle Funktionseinbußen, Unerregbarkeit für einen subtotalen oder vollständigen Funktionsausfall.

4 Ergebnisse

4.1 Bildgebende Ergebnisse

Insgesamt wurde bei 17 Patienten, bzw. 28 Felsenbeinen (FB) ein LEDS diagnostiziert. In 6 Fällen konstatierten wir einen unilateralen, in 11 Fälle einen bilateralen Befund. Bei 5 Fällen mit einem unilateralem LEDS trat dieses isoliert, d.h. ohne zusätzliche Innenohr malformationen, auf (Abb. 8 und 9). Eine Patientin mit einem unilateralem LEDS zeigte ipsilateral eine assoziierte Innenohrmissbildung und kontralateral eine Mittelohrmissbildung. Bei 6 von 11 bilateralen Fällen fanden wir assoziierte Innenohrmissbildungen (Abb. 10 und 11), in den restlichen 5 Fällen ein isoliertes LEDS. Damit identifizierten wir von 28 FB ein isoliertes LEDS an 15 FB und ein mit anderen Missbildungen kombiniertes Auftreten an 13 FB.

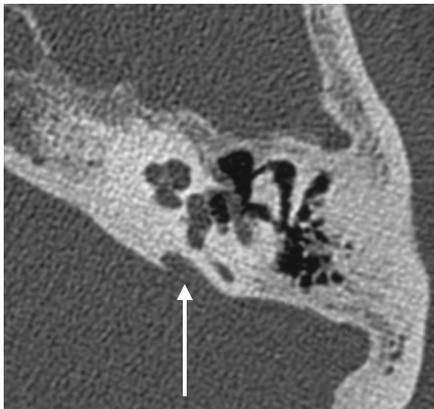


Abb. 8 Axialer CT-Scan des linken Ohres einer 58-jährigen Patientin mit einem erweiterten Aqueductus vestibuli (Pfeil) ohne begleitende Innenohrmissbildung

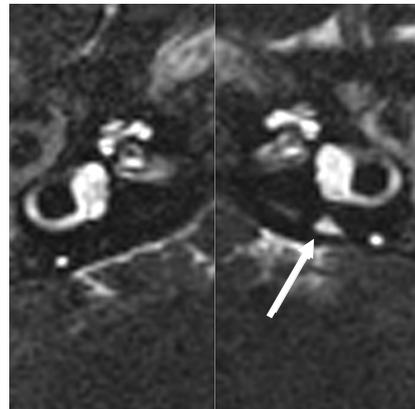


Abb. 9 Axiales CISS-Bild des rechten gesunden und des linken Ohres mit erweitertem Ductus endolymphaticus ohne begleitende Innenohrmissbildung

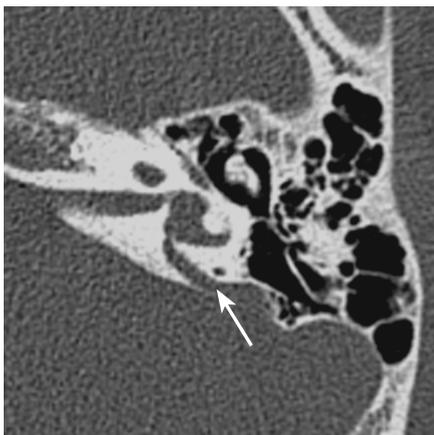


Abb. 10 Axialer CT-Scan des linken Ohres eines 16-jährigen mit einem erweiterten Aqueductus vestibuli (Pfeil). Zusätzlich ist das Vestibulum erweitert.

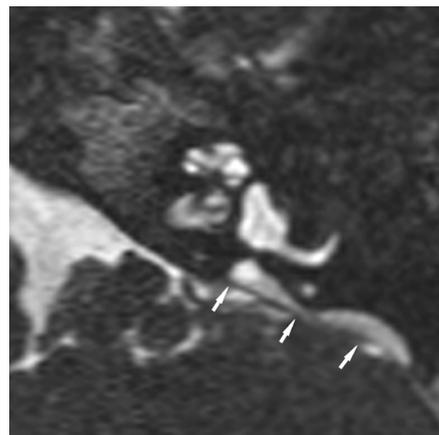


Abb. 11 Axiales CISS-Bild des linken Ohres eines 1-jährigen Mädchens mit einem erweitertem endolymphatischem Gang und Sack (Pfeile). Zusätzliche Dilatation des Vestibulums

4.1.1 Assoziierte Missbildungen

Die detaillierte Beschreibung der bei 7 Patienten bzw. 13 FB diagnostizierten assoziierten Innenohrmissbildungen ist der Tabelle 7 zu entnehmen.

Tab. 7 Assoziierte Innenohrmissbildung bei 13 Felsenbeinen

Patient	Methoden	Seite	Befund
WI	CT MRT	bds.	Cochlea: o.B. Modiolus: o.B. Vestibulum: verplumpt, dilatiert Bogengänge: Dilatation des lateralen BG
BM	CT MRT	bds.	Cochlea: Mondini-Deformität Modiolus: Dysplasie Vestibulum: verplumpt, dilatiert Bogengänge: Dilatation des lateralen BG
WL	CT MRT	bds.	Cochlea: Mondini-Deformität Modiolus: Dysplasie Vestibulum: verplumpt, dilatiert Bogengänge: o.B.
DC	CT	bds.	Cochlea: Mondini-Deformität Modiolus: fehlt Vestibulum: schwere Dysplasie und Dilatation, breite Verbindung zum inneren Gehörgang Bogengänge: stark verplumpter mit dem Vestibulum verschmolzener lateraler BG, Dysplasie des anterioren und posterioren BG
OJ	CT MRT	bds.	Cochlea: Mondini-Deformität Modiolus: Dysplasie Vestibulum: verplumpt, dilatiert Bogengänge: o.B.
SR	CT	bds.	Cochlea: Mondini-Deformität Modiolus: Dysplasie Vestibulum: verplumpt, dilatiert Bogengänge: Dilatation des lateralen BG
WG	CT MRT	re.	Cochlea: Bläschen, normale Größe, keine Lamina spiralis Modiolus: Aplasie Vestibulum: verplumpt, dilatiert Bogengänge: Dilatation und Verkürzung des anterioren und lateralen BG Sonstiges: engerer innerer Gehörgang, Aplasie des N. cochlearis
		li.	normale Innenohrstrukturen, kein LEDS ossäre Atresieplatte Mastoid und äußerer Gehörgang rudimentäre Paukenhöhle, fehlende Ossikel = schwere Atresia auris congenita (Altmann III)

Als führenden Befund stellten wir bei allen Felsenbeinen eine Verplumpung und Dilatation des Vestibulums variablen Ausmaßes fest, bei 9 Felsenbeinen verbunden mit einer Dysplasie des Bogengangsystems, hierbei hauptsächlich den lateralen Bogengang betreffend. Eine Verschmelzung der mittleren und apikalen Windung der Cochlea zu einer zystoiden Struktur, bei gleichzeitig dysplastischem oder fehlendem Modiolus im Sinne einer Mondini-Deformität trat bei 10 Innenohren auf. In einem Fall fand sich eine normalgroße, bläschenförmige Cochlea ohne nachweisbare Lamina spiralis und Modiolus. Bei der gleichen Patientin (WG) lag eine schmalere Ausbildung des inneren Gehörganges vor, der Nervus cochlearis konnte in zusätzlichen parasagittalen Schichten in der MRT nicht nachgewiesen werden. In Tabelle 8 werden die Hauptgruppen der verschiedenen assoziierten Missbildungen zusammengefasst.

Tab. 8 Zusammenfassung der assoziierten Missbildungen von 13 FB

Missbildung	Anzahl FB
Dilatation des Vestibulums und des lateralen Bogenganges	2
Dilatation des Vestibulums und Mondini-Deformität der Cochlea	4
Dilatation des Vestibulums, des Bogengangsystems und Mondini-Deformität der Cochlea	6
Dilatation des Vestibulums, Dysplasie des anterioren und lateralen Bogenganges, bläschenförmige Cochlea und fehlender N. cochlearis	1

Bei keinem von 22 im CT untersuchten FB fand sich eine Mittelohrmissbildung in Assoziation mit einem LEDS. In einem Fall (WG) zeigte sich bei unilateral kombiniertem LEDS auf der kontralateralen Seite eine Mittelohrmissbildung (Abbildung 12). Klinisch bestand auf beiden Seiten eine kombinierte hochgradige Schwerhörigkeit.

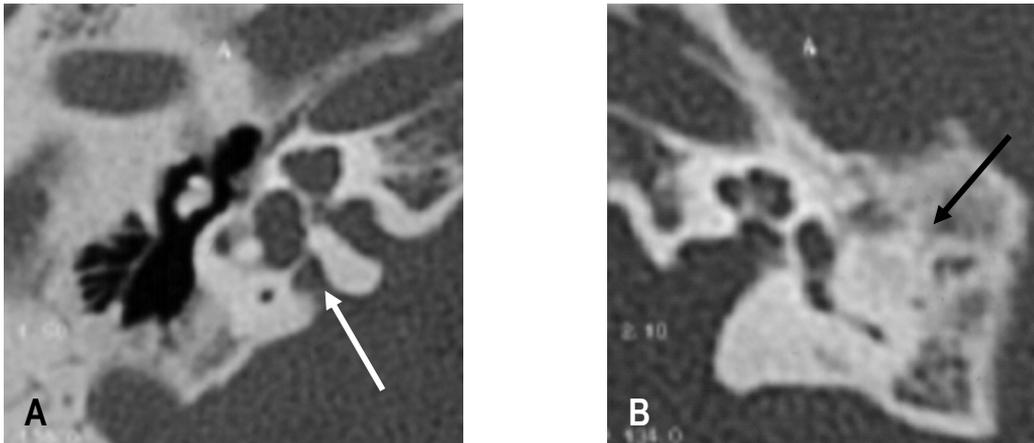


Abb. 12 Axialer CT-Scan des rechten (A) und linken Ohres (B) einer 35-jährigen Patientin mit kombiniertem LEDS rechts – neben einem erweiterten Aqueductus vestibuli (weißer Pfeil) sind eine Malformation von Schnecke und Vestibulum erkennbar – und schwerer kombinierter Missbildung des äußeren Ohres, äußeren Gehörganges und Mittelohres (Altmann Typ III) links. In B bilden äußerer Gehörgang und Mittelohr eine breite Atresieplatte (schwarzer Pfeil). Das Innenohr ist regulär angelegt.

4.2.1 Messwerte in der radiologischen Diagnostik

Es wurden 22 FB mit CT evaluiert, 19 FB mittels MRT. Bei 6 FB lag nur ein MRT vor, bei 9 FB nur ein CT. Bei 13 FB konnten das MRT und das CT miteinander verglichen werden.

In der CT ermittelten wir eine durchschnittliche Weite des Aquaeductus vestibuli bei 22 FB von 2,84 mm (1,6 – 5,6 mm).

In der MRT fanden wir eine durchschnittliche Weite des Ductus endolymphaticus bei 19 untersuchten FB von 2,44 mm (1,0 – 3,2 mm), bei der Gruppe mit zusätzlicher CT von 2,51 mm (1,0 - 3,2 mm). Bei diesen Fällen wurde mit einer Ausnahme der Durchmesser des Aquaeductus vestibuli im CT größer gemessen als der Ductus endolymphaticus in der MRT, wie Abbildung 13 zeigt.

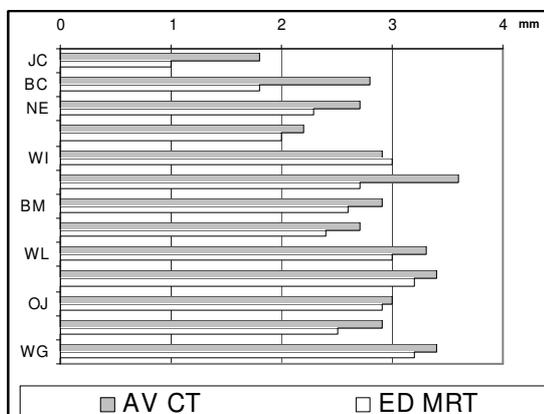


Abb. 13 Paarweiser Vergleich der Messwerte des Aquaeductus vestibuli in der CT (graue Balken) und des Ductus endolymphaticus in der MRT (weiße Balken) bei 13 Felsenbeinen (n=8). Auf der y-Achse sind die Initialen der Patienten aufgetragen, auf der x-Achse die Weite des Aquaeductus vestibuli bzw. Ductus endolymphaticus. Die Abweichung betrug im Durchschnitt 0,38 mm (-0,1 – 1,0 mm).

Die Größe der Apertura externa in der Computertomographie bei 22 FB betrug durchschnittlich 6,35 mm (3,0 – 12,1 mm).

Bei der Gegenüberstellung von CT und MRT vergleichbarer Fälle fand sich eine grundlegende Übereinstimmung zwischen den radiologischen Methoden hinsichtlich der Definition des LEDS mit einer Ausnahme.

Bei der Patientin JC mit einer postlingualen, mittelgradigen Hochtonschwerhörigkeit rechts stellte sich in der CT ein auf 1,8 mm erweiterter Aquaeductus vestibuli dar. Die Weite der Apertura externa im CT betrug 3,0 mm. In der MRT wurde der Ductus endolymphaticus dagegen nur mit 1,0 mm Durchmesser ausgemessen und entsprach damit nicht den Eingangskriterien. Der extraossäre Anteil des Saccus endolymphaticus war nicht abgrenzbar.

4.3 Klinische Ergebnisse

4.3.1 Familienanamnese

Es wiesen 13 Patienten eine negative Familienanamnese hinsichtlich einer Hörstörung auf. Bei 4 Patienten war die Familienanamnese wie folgt auffällig:

SB	1 Onkel gehörlos
BM	1 Onkel mit Hörstörung seit früher Kindheit
MV	Vater mit unilateralem Hörverlust
OJ	1 Bruder gehörlos und Schilddrüsenfunktionsstörung

Genetische Analysen wurden nicht durchgeführt.

4.3.2 Eigenanamnese

Bei 10 Patienten lag eine unauffällige Eigenanamnese vor, 2 Patienten (NK und SJ) zeigten nach Frühgeburtlichkeit eine retardierte Entwicklung. Eine Patientin erlitt in ihrer Kindheit eine Meningitis, bei einer anderen war eine angeborene partielle Facialisparesie bekannt. Die Patientin WG mit kombinierter Innen- und Mittelohrmissbildung wurde im Kindesalter an einer Gaumenspalte operiert.

Hinweise auf eine angeborene Schilddrüsenerkrankung fanden wir in 2 Fällen (WI und OJ). Bei diesen Kindern erfolgte im Neugeborenenalter eine substituierende Therapie mit L-Thyroxin, die im Verlauf des 1. Lebensjahres eingestellt wurde. Damit bestand in beiden Fällen der Verdacht auf eine latente Hypothyreose. Die Schilddrüsenparameter lagen im weiteren Verlauf im Normbereich. Die Ausbildung einer Struma war nicht dokumentiert. Ein Perchloratstest wurde nicht durchgeführt.

4.3.3 Krankheitsbeginn und Diagnose Schwerhörigkeit

Die Mehrzahl der Patienten (n=15) fiel im Kindesalter mit einer sensorineuralen Hörstörung auf. Bei 3 Fällen lag der Zeitpunkt der Erstsymptomatik prälingual, bei 2 Fällen in der frühen Kindheit (ohne zeitliche Spezifizierung), bei 7 Fällen während des 2. - 4. Lebensjahres. Drei Kinder mit einer asymmetrischen Hörstörung boten einen postlingualen Diagnosezeitpunkt:

- MV: 7. Lebensjahr, links unilateraler LEDES, mittelgradige sensorineurale Schwerhörigkeit links und unauffälliges kontralaterales Ohr
- SJ: 7. Lebensjahr, bilateraler LEDES, hochgradige sensorineurale Schwerhörigkeit rechts und geringgradig links
- JC: 10. Lebensjahr, rechts unilateraler LEDES, mittelgradige sensorineurale Schwerhörigkeit rechts und unauffälliges kontralaterales Ohr

Zwei Frauen, die die radiologische Diagnostik in der 5. und 6. Lebensdekade erhielten, gaben den Beginn ihrer Schwerhörigkeit nach Hörstürzen im frühen Erwachsenenalter an.

4.3.4 Zeitpunkt der radiologischen Diagnose

Nur 5 Patienten wurden in einem Zeitraum von bis zu zwei Jahren nach Feststellung der Schwerhörigkeit radiologisch diagnostiziert.

Bei 9 Fällen lagen 5 bis 17 Jahre zwischen der Diagnose der Schwerhörigkeit und des LEDES. Der Medianwert dieser Zeitspanne betrug in der Patientengruppe mit einem Lebensalter unter 20 Jahren (n=14) 8 Jahre. In Abbildung 14 ist diese Patientengruppe graphisch dargestellt. Die drei Patienten mit der radiologischen Diagnosestellung im Erwachsenenalter (nach dem 30. Lebensjahr) wurden bei der Darstellung nicht berücksichtigt.

Die Indikationen zur radiologischen Diagnostik waren bei kurzem Abstand zum Beginn der Hörstörung in 4 Fällen die Frage nach einer Missbildung und in einem Fall die Vorbereitung auf ein Cochlea-Implantat.

In der zweiten Gruppe mit langer Distanz von audiologischer und radiologischer Diagnose wurde nur in einem Fall ausschließlich nach einer Missbildung gefragt. In 4 Fällen war ein Hörsturz, in 4 weiteren Fällen der progrediente Verlauf der Hörstörung der unmittelbare Anlass für eine Bildgebung.

Drei Patienten wurden im späteren Lebensalter (mit 35, 58 und 66 Jahren) zur Vorbereitung operativer Maßnahmen (Cochlea-Implantat bzw. feststehendes Hörgerät) einer radiologischen Diagnostik unterzogen.

Pat.	1	5	10	15	Jahre
MV			← 7		
HS		←			9
JC			?	← 10	
BC		←			19
NK	←				12
SJ			←		15
RT		←			16
ZK		←			19
WI	← 1				
BM	← 2				
LW		← 5			
DC		←			8
OJ	←				12
SR	←				16

Abb. 14 Veranschaulichung des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung durch die Radiologie (Kästchen) im Vergleich zur anamnestisch bzw. audiologisch festgestellten Hörstörung (Pfeil) von allen Patienten unter 20 Jahren (n=14).

4.3.5 Charakterisierung der Hörstörung

Von 28 Ohren mit der radiologischen Diagnose LEDS wiesen 20 Ohren eine reine sensorineurale Schwerhörigkeit auf. Eine kombinierte Schwerhörigkeit mit einer Differenz der Luftleitungs- zur Knochenleitungskurve von >10 dB war bei 7 Ohren belegbar. Die Tympanometrie zeigte bei all diesen Ohren unauffällige Befunde (berücksichtigt sind bei Kindern nur die infektfreien Zeiten).

Ein Ohr (Patient NK, bilateraler isolierter LEDS) bot zum Zeitpunkt der radiologischen Diagnose eine unauffällige Innenohrfunktion bei geringgradiger Schalleitungsschwerhörigkeit. Im weiteren Verlauf zeigte sich ein Absinken der Hörkurve in den Frequenzen oberhalb 4 kHz im Sinne eines Hochtonverlustes. Auf der Gegenseite mit einer initial geringgradigen, kombinierten Schwerhörigkeit bestand zum Zeitpunkt der radiologischen Diagnose eine mittelgradige kombinierte Schwerhörigkeit.

4.3.6 Gegenseitige Ohren bei unilateralem LEDS

Bei 3 von 6 Fällen mit unilateralem LEDS wurde ein unauffälliger audiometrische Befund der kontralateralen Seite erhoben.

Zwei Patientinnen mit einem unilateralen LEDS zeigten eine sensorineurale Schwerhörigkeit auf der Gegenseite. Der Krankheitsbeginn war anamnestisch gleichzeitig bilateral in beiden Fällen. Die Patientin BC erlitt auf der ipsilateralen Seite des LEDS einen Hörsturz. Die zweite Patientin NK erlitt auf beiden Seiten im jungen Erwachsenenalter im Rahmen einer Entbindung einen simultanen Hörsturz, der nachfolgend in eine vorher nicht bestehende Schwerhörigkeit einmündete. Diese Betrachtungen schließen die Patientin WG mit einem unilateralen kombinierten LEDS auf Grund der kontralateralen Mittelohrmissbildungen aus.

4.3.7 Konfiguration der Hörkurven

Insgesamt 17 Ohren zeigten einen abfallenden Kurvenverlauf im Audiogramm (Hochfrequenzverlust), 10 dieser Ohren wiesen einen Steilabfall zwischen 0,5 und 2 kHz auf. Eine frequenzunabhängige Form der Hörkurve war bei 6 Ohren verifizierbar, eine Muldenform als Zeichen des Mitteltonverlustes bei zwei Ohren (gleiche Patientin).

Der Tieftonbereich war bei 3 Ohren besonders stark betroffen, eines davon zeigte die oben beschriebene Schallleitungsschwerhörigkeit. Bei einem Ohr entwickelte sich aus einem frequenzunabhängigen Verlauf ein Steilabfall des Innenohres mit resultierender Taubheit, bei einem anderen Ohr aus einer aufsteigenden Konfiguration eine abfallende (Hochtonverlust). Alle anderen Konfigurationen waren gleich bleibend nachweisbar.

4.3.8 Grad und Verlauf der Hörstörung

Audiometrische Daten waren für den Zeitpunkt der radiologischen Diagnose bei allen Patienten analysierbar. Beim überwiegenden Teil der Ohren verzeichnete man zum Referenzzeitpunkt einen hochgradigen (n=6) oder an Taubheit grenzenden (n=7) Hörverlust. 6 Ohren waren taub. Ein mittelgradiger Hörverlust trat bei 7 Ohren auf, ein geringgradiger bei einem Ohr. Ein Ohr wies eine normale Innenohrfunktion bei geringgradiger Schallleitungsschwerhörigkeit zum Referenzzeitpunkt auf, entwickelte aber in dem nachfolgenden 2-jährigen Beobachtungszeitraum einen Hochtonverlust.

Serielle Audiogramme konnten bei 15 Patienten ausgewertet werden. Bei einem der zwei Fälle ohne follow up handelt es sich einmal um ein zehnjähriges Mädchen, welches anlässlich einer Screening-Untersuchung in der Schule mit einer

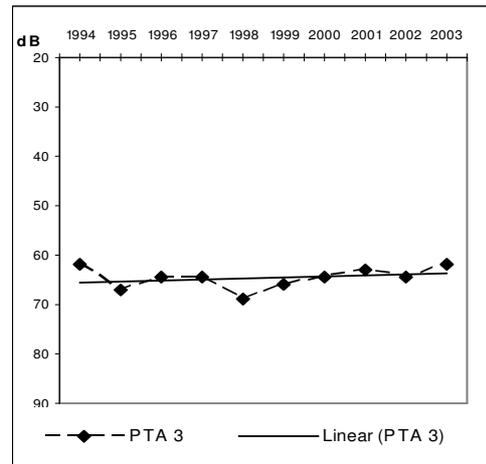
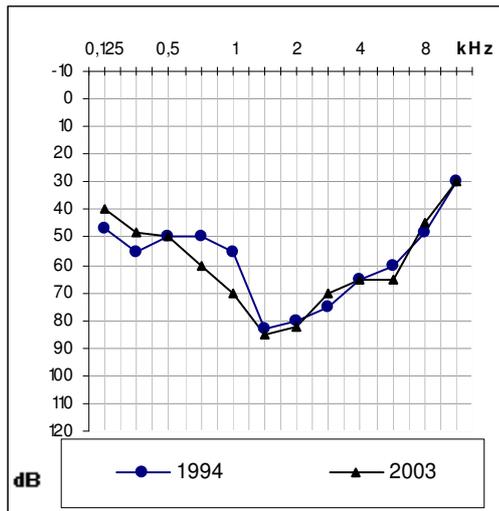
einseitigen mittelgradigen Schwerhörigkeit auffiel (radiologisch unilaterales, isoliertes LEDES). Der zweite Fall ist die Patientin WG, die sich der radiologischen Diagnostik zur Vorbereitung eines Knochen-implantierten Hörgerätes unterzog (Kombination aus Innen- und Mittelohrmissbildung, unilaterales, kombiniertes LEDES).

Es lagen damit serielle Audiogramme von 26 Ohren mit LEDES vor. Der Nachbeobachtungszeitraum umfasst 1 bis 21 Jahren (Median 8 Jahre).

Während 9 Ohren eine konstante Hörstörung zeigten, war diese dagegen bei 17 Ohren progredient. Zwei Patienten boten jeweils ein konstantes und ein progredientes Ohr. Damit resultiert ein progredienter Verlauf von mindestens einem Ohr bei 11 Patienten, ein konstanter Verlauf bei 4 Patienten.

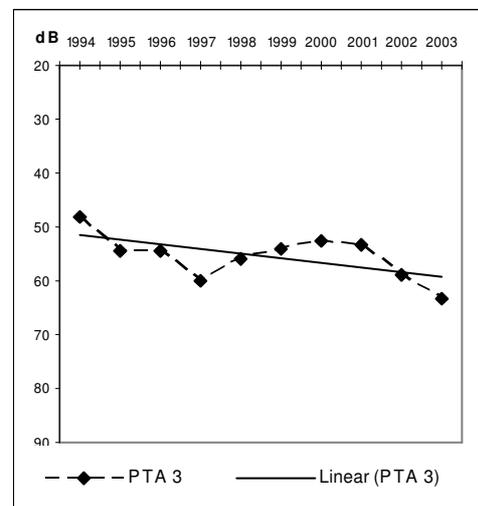
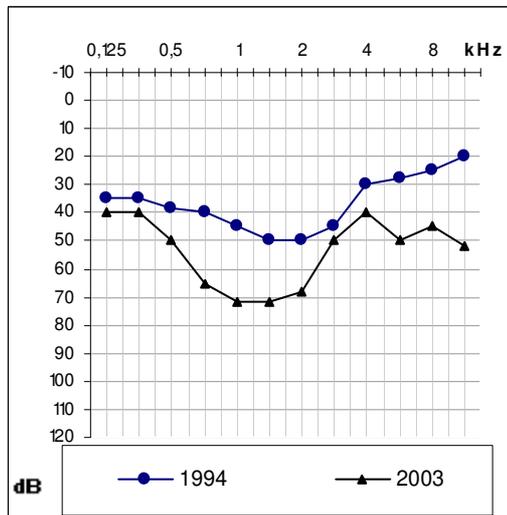
Fluktuationen im Hörvermögen (aufwärts- als auch abwärtsgerichtete) waren sowohl bei progredienten Ohren (13 von 17) als auch bei stabilen Ohren (4 von 9) zu beobachten.

Ein Beispiel der audiometrischen Befunde bei der Patientin WI zeigt die Abbildung 15. In diesem Fall lag eine beidseitige mittelgradige sensorineurale Schwerhörigkeit mit Mitteltonverlust vor, der Hörverlust des rechten Ohres war trotz Fluktuationen in einem 9-jährigen Vergleichszeitraum konstant, während auf der linken Seite ein Abfall des PTA3 um 14 dB zu verzeichnen war.



A

B



C

D

Abb. 15 Luftleitungskurven und PTA 3 im zeitlichen Verlauf Patientin WL (bilaterales LEDS), Rechts: Mitteltonverlust und konstanter Verlauf (A und B) Links: Mitteltonverlust, progredienter Verlauf (C und D)

In Tabelle 9 wird die Zuordnung des Verlaufes der Hörstörung zum radiologischen Befund aufgezeigt. Die Ohren mit dem Befund eines isolierten LEDS wiesen häufiger einen Progress im Vergleich zu der Gruppe mit Kombination aus LEDS und assoziierten Missbildungen (10 von 14 versus 6 von 12) auf.

Tab. 9

n =26	LEDS Ohren		
Verlauf	unilateral isoliert	bilateral isoliert	bilateral kombiniert
konstant	2	2	6
progredient	2	8	6
gesamt	4	10	12

In Abbildung 16 sind zwei Beispiele eines progredienten Verlaufes ohne Hörsturz dargestellt.

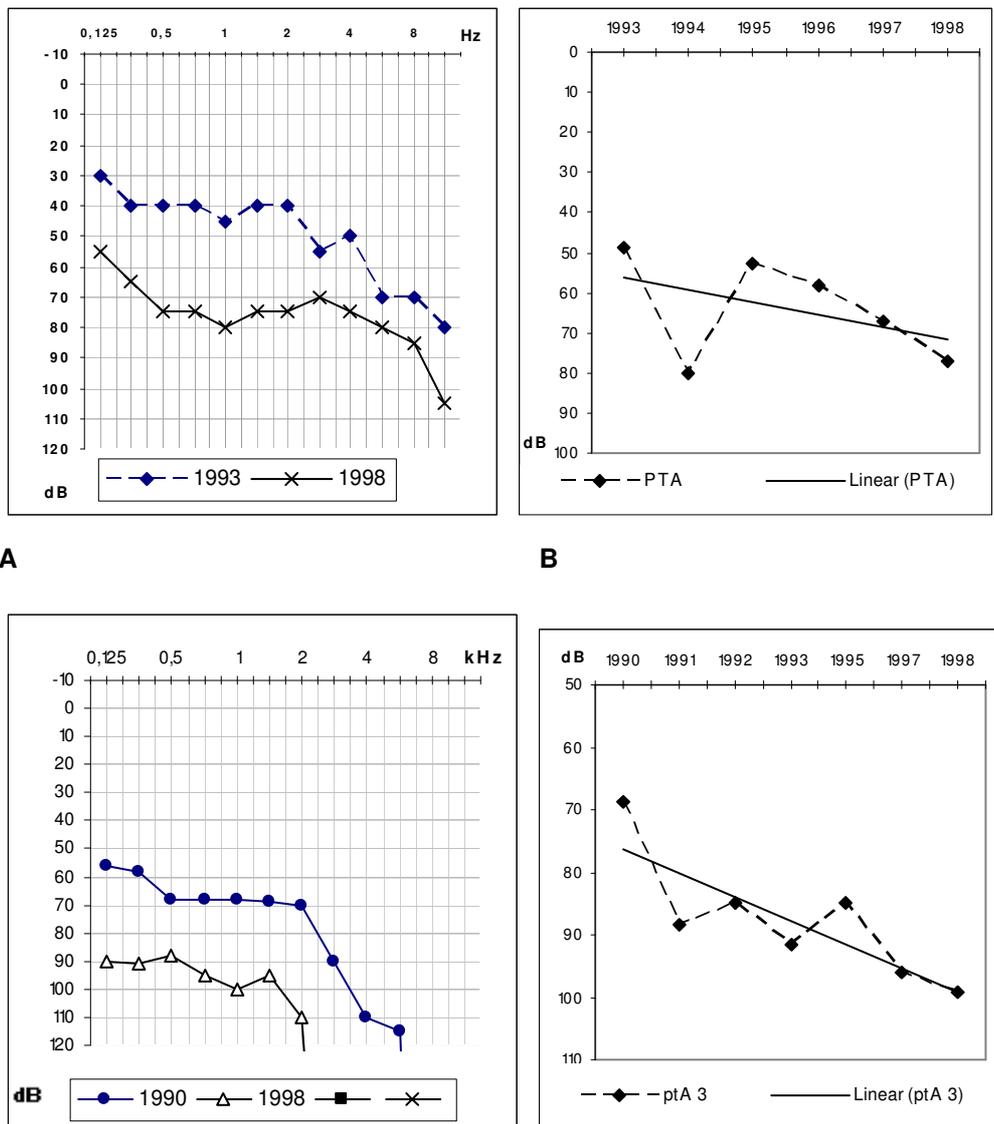


Abb. 16 Luftleitungskurven im Verlauf und zeitliche Analyse des PTA3 jeweils des rechten Ohres bei der Patientin DC (A bzw. B) und SJ (C bzw. D) mit bilateralem LEDES (linkes Ohr nicht abgebildet): A+B progrediente mittelgradige Schwerhörigkeit, C + D progrediente hochgradige Schwerhörigkeit

Nachfolgend sind die audiometrischen Befunde von zwei Patienten mit Hörstürzen graphisch dargestellt (Abbildung 18).

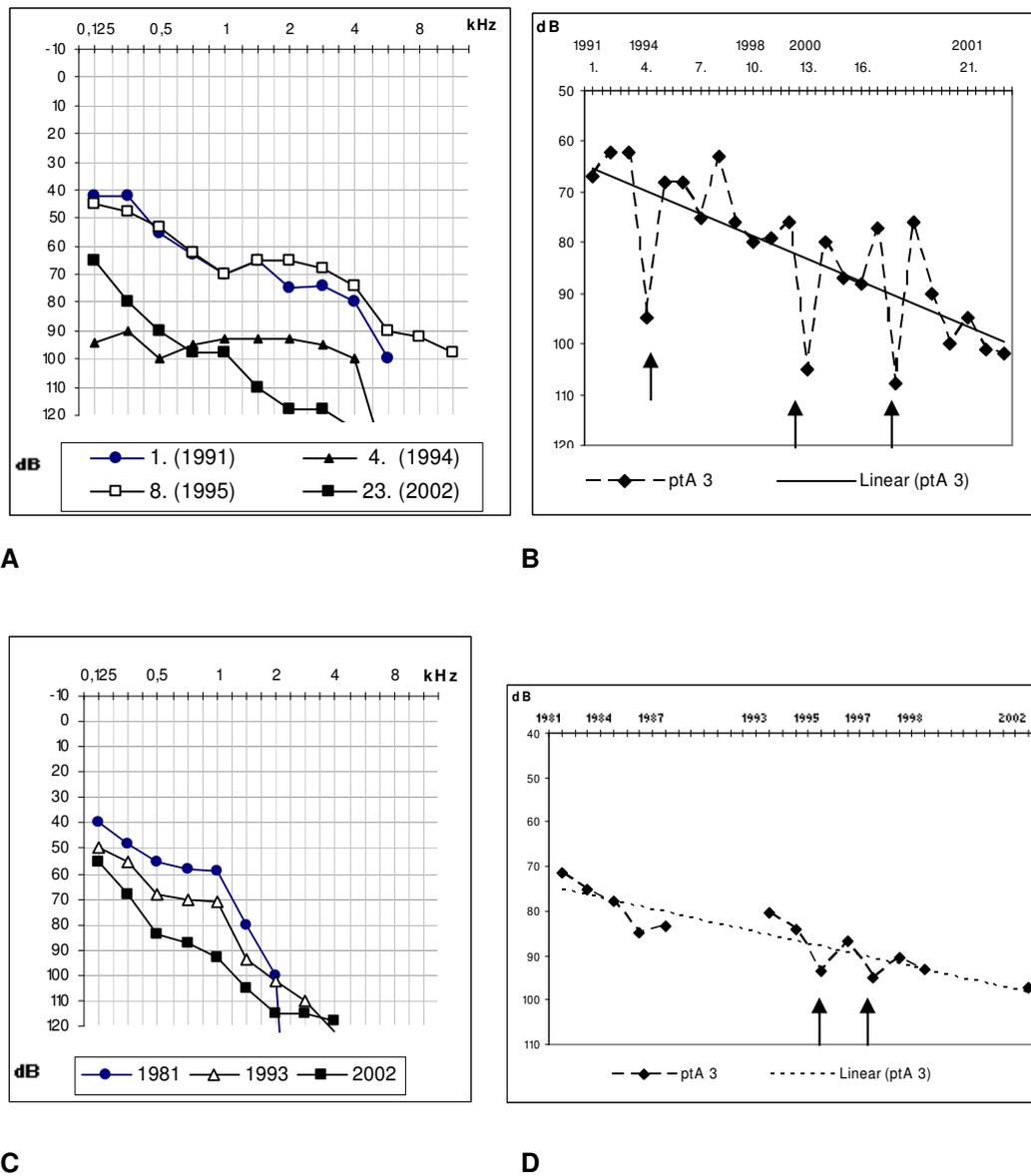


Abb. 18 Luftleitungskurven im Verlauf und zeitliche Analyse des PTA3 jeweils des rechten Ohres bei den Patienten OJ mit bilateralem, kombiniertem LEDES (A bzw. B) und ZK (C bzw. D) mit bilateralem isoliertem LEDES. Die Pfeile kennzeichnen Hörstürze mit Trigger. Progrediente hochgradige sensorineurale Schwerhörigkeit, zum Schluss an Taubheit grenzend.

4.3.10 Beteiligung des Vestibularorgans

Vier von 17 Patienten berichteten über eine vestibuläre Symptomatik in Form von Gangunsicherheit (n=1) und Schwindel (n=3). Die Patientin NE zeigte in der neurologischen Diagnostik eine zentrale Schädigung, so dass eine manifeste periphere Klinik bei drei Fällen beobachtet wurde. Sie trat jeweils im

Zusammenhang mit einem akuten Hörsturz auf. Bei zwei von diesen Fällen war zusätzlich Tinnitus während des Hörsturzes zu verzeichnen.

In der diagnostischen Prüfung der peripheren vestibulären Funktion ergaben bei 19 geprüften Ohren vier pathologische Ergebnisse: drei Ohren zeigten eine Untererregbarkeit, 1 Ohr einen subtotalen Funktionsausfall während eines akuten Hörsturzes. Letztere Patientin bot bei einem unilateral isoliertem LEDS zusätzlich eine kontralaterale vestibuläre Untererregbarkeit zusammen mit einer mittelgradigen SNHL.

4.4 Korrelation der Schwerhörigkeit mit der Größe des LEDS

Eine Korrelation des Schweregrades der Schwerhörigkeit fand sich weder für die Größe des Aquaeductus vestibuli/ Ductus endolymphaticus noch für die Größe der Apertura externa wie Abbildung 19 verdeutlicht.

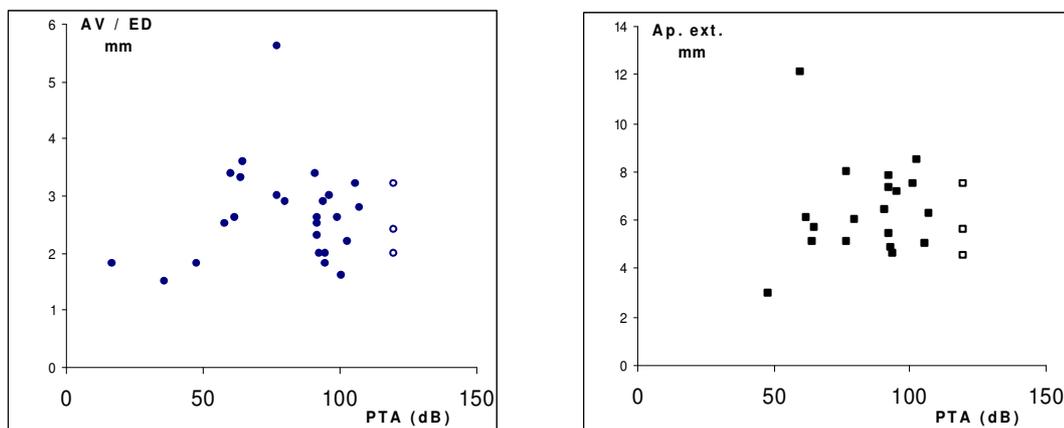


Abb. 19 Paarweiser Vergleich der Messwerte des Aquaeductus vestibuli / Ductus endolymphaticus (linkes Diagramm) und der Apertura externa (rechtes Diagramm) mit dem durchschnittlichen Hörverlust bei 0,5; 1,0 und 2 kHz (PTA3) bei 28 FB re. und 22 FB li.. Die offenen Symbole kennzeichnen FB mit Taubheit und Steilabfall des Innenohres, in denen der PTA3 nicht ermittelt werden konnte. Er wurde für diese Fälle auf 120 dB festgelegt.

In Tabelle 11 ist eine Zusammenfassung zu Beginn der Hörstörung, der Hauptindikation zur Bildgebung, dem Zeitpunkt der Diagnosestellung „LEDS“, dem Vorliegen eines isolierten oder kombinierten LEDS, der Länge der Verlaufsbeobachtung, dem Verlauf der Schwerhörigkeit, der Anzahl der Hörstürze, des Grades der Schwerhörigkeit, des PTA3 sowie Ergebnis der Vestibularisprüfung bezogen auf das linke und rechte Ohr erstellt.

Tab 11 Zusammenfassung der wichtigsten klinischen und radiologischen Befunde aller 17 Patienten mit LEDS

Pat	Alter	Ohr	Grad SH	CT AV (mm)	MRT ED (mm)	Apert. externa (mm)	Saccus end. (mm)	assoziierte Missbildung Cochlea Vestibulum		Bogengänge	radiologische Diagnose
MV	7	re:	n								isol li
		li:	mg	2,6		6,1					
HS	9	re:	tb	3,2		5,0					isol re
		li:	n								
JC	10	re:	n								isol re
		li:	mg	1,8	1,0	3,0	n. abgrenzb.				
BC	19	re:	hgg	2,8	1,8	6,3	9,0	x 1,1			isol re
		li:	mg								
SB	66	re:	tb								isol li
		li:	tb	1,6		7,5					
NK	12	re:	mg + (SL)		2,5		7,8	x 2,1			isol bds
		li:	gg + (SL)		1,5		11,2	x 1,9			
SJ	15	re:	hgg		3,0		16,4	x 4,8			isol bds
		li:	gg		1,8		4,0	x 1,2			
RT	16	re:	hg	2,5		7,3					isol bds
		li:	tb	2,0		5,6					
ZK	19	re:	hgg		1,8		9,8	x 0,9			isol bds
		li:	hgg		2,6		13,2	x 1,4			
NE	58	re:	tb	2,7	2,3	7,8	11,8	x 5,0			isol bds
		li:	tb	2,2	2,0	7,2	5,2	x 2,5			
WI	1	re:	hg	2,9	3,0	6,0	16,4	x 4,0		+	komb bds
		li:	mg	3,6	2,7	5,7	17,0	x 4,8		+	
BM	2	re:	hg + (SL)	2,9	2,6	5,4	18,5	x 2,2	+	+	komb bds
		li:	hg + (SL)	2,7	2,4	7,5	15,8	x 4,3	+	+	
LW	5	re:	mg	3,3	3,0	5,1	28,4	x 13,5	+	+	komb bds
		li:	mg	3,4	3,2	12,1	38,6	x 14,7			
DC	8	re:	mg + (SL)	5,6		8,0			+	+	komb bds
		li:	tb	3,2		4,5			+	+	
OJ	11	re:	hg	3,0	2,9	5,1	15,5	x 1,4	+	+	komb bds
		li:	hgg	2,9	2,5	4,6	16,7	x 2,0			
SR	16	re:	hgg + (SL)	2,0		4,9			+	+	komb bds
		li:	hgg + (SL)	2,2		8,5			+	+	
WG	35	re:	hg + (SL)	3,4	3,2	6,4	n. abgrenzb.		+	+	komb re MO-MB li
		li:									

Pat Patient/ li links / re rechts/ bds beidseits / AV Aquaeductus vestibuli / ED Ductus endolymphaticus / isol isoliert/ n normal / gg geringgradig / mg mittelgradig / hg hochgradig / hgg höchstgradig- an Taubheit grenzend / SL kombinierte Schwerhörigkeit / SH Schwerhörigkeit / oB ohne Befund

5 Diskussion

5.1 Prävalenz des LEDS

Die ermittelte Prävalenz einer seltenen Erkrankung, wie sie die Missbildungen des Innenohres darstellen, hängt in hohem Maße von der gewählten Studienpopulation ab. Die radiologische Erstbeschreibung des erweiterten Aquaeductus vestibuli erfolgte an unselektionierten Patientenkollektiven, die ohne konkreten Missbildungsverdacht eine radiologische Diagnostik erhielten. Bei diesen Patienten fand man eine Prävalenz von 0,71 - 2,3% [29, 69, 110, 111]. Casselman et al. [20] ermittelten 1996 in einer MRT-Studie eine Häufigkeit von 1,7%. Wenn hochselektionierte Patientengruppen, zumeist Kinder mit Missbildungsverdacht, oder Patienten zur Vorbereitung eines Cochlea-Implantats untersucht werden, liegt die Prävalenz des LEDS höher: 13,8% [3]; 8,1% [85]; 12,8% [71]; 7,2% [83]. Diese Ergebnisse stimmen mit der Prävalenz von 10% in unserem hochselektionierten Patientengut, welches gezielt zur Missbildungsdiagnostik überwiesen wurde, überein.

Wie in anderen Studien ist das weibliche Geschlecht häufiger betroffen als das männliche. Das Verhältnis liegt in dieser Arbeit bei 2,4:1. Jackler und de la Cruz [50] berichteten über ein Verhältnis von 2:1, Madden et al. [71] von 1,5:1 und Okumura et al. [83] von 3:1.

Der Anteil der unilateralen Fälle in unserer Arbeit betrug 35% übereinstimmend mit den Ergebnissen der meisten epidemiologischen Studien, die zwischen 20% und 40% ergaben [3, 71, 83, 110, 118]. Lediglich Jackler und de la Cruz fanden eine niedrige Rate von 6% unilateraler Fälle [50].

5.2 Radiologische Methoden in der Diagnose des LEDS

Bei ca. 20% aller Patienten mit einer SNHL, die radiologisch mit Schnittbildverfahren untersucht werden, findet man pathologische Veränderungen, unter denen, neben postentzündlichen Veränderungen, die Innenohrmissbildungen die häufigsten Befunde darstellen [61,85]. HR-CT und MRT haben die Tomographie abgelöst und sind als radiologische Standarduntersuchungen bei der Diagnostik der Innenohrmissbildungen anerkannt.

5.2.1 Computertomographie

In der CT mit axialer Schichtführung ist der Aquaeductus vestibuli, bedingt durch den hohen Kontrast zwischen Weichteilgewebe und Knochen und die hohe örtliche Auflösung bei Anwendung von dünnen Schichten kleiner oder gleich 1 mm, problemlos abgrenzbar und seine pathologische Erweiterung eindeutig diagnostizierbar.

Valvasorri und Clemis [110] definierten den Aquaeductus vestibuli in der Polytomographie bei einer Weite von 1,5 mm im anterior - posterioren Durchmesser als erweitert. Der von diesen Autoren gewählte Messpunkt im absteigenden Schenkel korreliert mit dem in der CT gewählten Messpunkt auf halber Strecke zwischen dem Crus commune und der Apertura externa, wie auf semisagittalen Sekundärrekonstruktionen reproduziert werden kann [89].

Obwohl in einigen älteren Studien ein Grenzwert von 2 mm verwendet wurde [3, 50], beziehen sich die Studien der letzten 10 Jahren im Zuge der Standardisierung der CT mit einer akquirierten Schichtdicke von 1 mm oder weniger auf einen Grenzwert von 1,5 mm [25,65,71,107,118]. Als zweiter Messpunkt kann die Weite der Apertura externa in die Betrachtung einbezogen werden, die ab einer Größe von 2 mm als pathologisch erachtet wird [67,71].

Die in dieser Untersuchung als pathologisch gewertete Weite von gleich oder größer 1,5 mm am Mittelpunkt zwischen Crus commune und der Apertura externa steht in Übereinstimmung mit der histopathologischen Studie von Wibrand [115], der eine normale Weite des Aquaeductus vestibuli von 0,4 - 1,0 mm beschrieb sowie der radiologischen Arbeit von Madden et al. [71]. Sie untersuchten 66 Felsenbeine ohne klinischen Anhalt für eine Hörstörung im CT und fanden eine normale Größe des Aquaeductus vestibuli mit einem Mittelwert von $0,4 \pm 0,26$ mm am Messpunkt zwischen Crus commune und Apertura externa und eine Weite der Apertura externa von $1,08 \pm 0,45$ mm. Die Autoren schlossen in dieser Analyse außerdem erstmals Fälle mit einem grenzwertig großen Aquaeductus vestibuli ein. Diese Borderline-Patienten waren durch eine Weite des Aquaeductus vestibuli im Mittelpunkt von 1,0 - 1,5 mm und oder an der Apertura externa von 1,5 - 1,9 mm gekennzeichnet. Bei grenzwertigen Befunden an beiden Messpunkten bestand klinisch eine signifikante SNHL im Vergleich zu Fällen mit unauffälligem CT-Befund. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein grenzwertig großer Aquaeductus vestibuli in der CT mit einer signifikanten SNHL verbunden ist und dass diese Patientengruppe einer stärkeren Beachtung bedarf.

In unserer Studie betrug die Größe des Aquaeductus vestibuli am Mittelpunkt in der CT durchschnittlich 2,84 mm, an der Apertura externa 6,35 mm. Damit können beide Maße als Marker des LEDS herangezogen werden, wobei die Apertura externa den besser reproduzierbaren Messwert darstellt.

Der extraossäre Anteil des Saccus endolymphaticus beim LEDS stellt sich in der CT auf Grund des geringen Weichteilkontrastes zum Cerebellum und zu den duralen Räumen und der ausgeprägten Aufhärtungsartefakte durch Knochenüberlagerung im Bereich der hinteren Schädelgrube nicht dar. Lediglich Hirsch et al. [45] wiesen einen voluminösen extraossären Saccus endolymphaticus in der CT nach, die Abgrenzung zum isodensen duralen Raum gelang durch eine intravenöse Kontrastmittelgabe. Eine solche Kontrastmittelgabe ist aber zur Diagnostik der Innen- und Mittelohrmissbildungen nicht indiziert und gehört nicht zum Standarduntersuchungsprotokoll.

5.2.2 Magnetresonanztomographie

Zur Frage der Darstellbarkeit des normalen Ductus endolymphaticus in der MRT existieren in den publizierten Studien differente Ergebnisse. Diese Unterschiede sind durch die heterogene Untersuchungstechnik hinsichtlich der eingesetzten Spulen (Oberflächenspule vs. zirkular polarisierte Kopfspule), der gewählten Schichtdicke und Sequenzen erklärbar. Beide Aspekte beeinflussen in hohem Maße die erreichbare Ortsauflösung. Übereinstimmend kann konstatiert werden, dass möglichst stark T2- oder T2* gewichtete Sequenzen in dünnen Schichten von maximal 1 mm Dicke in der Missbildungsdiagnostik des Felsenbeines eingesetzt werden müssen [62, 63, 99]. In T1 gewichteten Sequenzen ist der Ductus endolymphaticus nicht abzugrenzen, eine Kontrastmittelgabe erbringt keinen Informationsgewinn [76].

Die Ergebnisse von Eberhardt et al. [28], die unter Verwendung einer zirkular polarisierten Kopfspule an einem 1,0-Tesla-Scanner bei 20 gesunden Probanden den Nachweis sowohl des Ductus als auch des Saccus endolymphaticus in allen Fällen erbrachten, konnten in nachfolgenden Studien nicht bestätigt werden.

Dahlen et al. [25] wiesen in einer Untersuchung von gesunden Probanden bei 88 FB den Ductus endolymphaticus in 78% mit einer mittleren Größe von 0,8 mm nach (2/1 mm überlappende Schichten, Oberflächenspule, FSE und CISS Technik). In keinem Fall konnte der extraossäre Saccus endolymphaticus visualisiert werden. Harnsberger et al. [43] untersuchten bei asymptomatischen Patienten 76 FB mit einer T2 FSE-Sequenz und einer Oberflächenspule. Sie zeigten, dass der Ductus

endolymphaticus in 25% nicht zu identifizieren war. Phelps et al. [90] fanden bei der Analyse von 10 gesunden FB unter Routine-MRT Bedingungen keine Darstellung des Ductus - oder Saccus endolymphaticus. Sie vermuteten, dass der flüssigkeitsgefüllte Raum in diesen Fällen zu schmal ist und Suszeptibilitätsartefakte zu Überlagerungen führen. Außerdem muss in diese Betrachtung einbezogen werden, dass es sich beim normalen Saccus endolymphaticus nicht um einen solitären flüssigkeitsgefüllten Hohlraum handelt, sondern um schmale mit Bindegewebe verbundene Kanäle, die Fibrosierungsvorgängen unterliegen können [4, 96] und möglicherweise dadurch dem Nachweis im MRT entgehen. Bei Verwendung von Schichtdicken von 3 mm (T2 SE Sequenz) auch unter der Verwendung von einer Oberflächenspule kann der normale Ductus endolymphaticus nicht dargestellt werden [82].

Die in unserer Studie verwendete CISS-Sequenz ist als Goldstandard in der Felsenbein-MRT-Diagnostik etabliert [63]. Der sehr unterschiedliche T2-Signalcharakter von Flüssigkeit und Weichteilgewebe führt in dieser Sequenz zu einer exzellenten Darstellung der von Liquor umspülten Nerven und des mit Flüssigkeit gefüllten häutigen Labyrinthes. Eine hohe Ortsauflösung wird durch das sehr gute Signal-zu-Rausch-Verhältnis trotz Verwendung dünner Schichten erreicht. Die Untersuchung der Patienten in einer zirkular polarisierten Kopfspule an einem 1,5-Tesla-Gerät entspricht der Routinediagnostik von Felsenbeinmissbildungen an einem Referenzzentrum. Damit können in einem Untersuchungsgang und in einer vertretbaren Untersuchungszeit neben der Felsenbeindiagnostik Informationen über den Gesamtbefund der Groß- und Kleinhirnstrukturen gewonnen werden. Die Notwendigkeit zur Verwendung von speziellen Oberflächenspulen, insbesondere hinsichtlich der Gewinnung therapeutisch relevanter Informationen, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht gegeben.

Im gesunden Kollektiv ist der Ductus endolymphaticus und der intraossäre Saccus endolymphaticus bei Verwendung unserer Untersuchungstechnik nur in einem geringen Teil der Fälle abgrenzbar. Koesling et al. [62] wiesen unter ähnlichen Bedingungen diese Strukturen als schmale Linie nur zu 20% bei 56 Patienten in der MRT nach (Kopfspule, CISS, 0,7 mm Schichtdicke). Phelps et al. [89] stellten im Bereich des extraossären Saccus endolymphaticus niedrige Signalintensitäten fest und diskutierten diese im Zuge von Fibrosierungsvorgängen. Es ist somit denkbar, dass solche Phänomene auch im intraossären Abschnitt vorliegen können, die dem radiologischen Nachweis aber derzeit noch entgehen.

Der extraossäre Saccus endolymphaticus ist mit keiner MRT-Technik bei gesunden Probanden nachzuweisen.

In unserer Patientengruppe fanden wir in allen Fällen eine grundlegende Übereinstimmung der Diagnose des LEDS in der CT und MRT mit einer Ausnahme (siehe 5.2.3).

Der in der CT gemessene Durchmesser des Aquaeductus vestibuli war in der Regel größer als der, der in der MRT gemessene Durchmesser des Ductus endolymphaticus. Ursachen dafür können im Studiendesign und im Untersuchungsmodus gesehen werden. Die vorliegenden MRT und CT wurden retrospektiv, über einen langen Zeitraum betrachtet, analysiert. Eine exakt identische Untersuchung (Angulierung der Schichtebene) kann nicht vorliegen. Außerdem erscheint es schwierig, bei den vorliegenden Messverhältnissen in Pixelgröße, einen exakt identischen Messpunkt zu definieren. Dies wäre nur durch eine prospektive Fusionierung von MRT- und CT-Daten möglich. Diskutiert wird weiterhin, dass diese Abweichungen durch Suszeptibilitätsartefakte, die in der MRT an Grenzen mit hohen Kontrastunterschieden auftreten, verursacht werden können. Da der Ductus endolymphaticus von Bindegewebe umgeben ist, welches in der CISS-Sequenz von Knochen nicht zu differenzieren ist, muss er in dieser Sequenz schmaler als der Aquaeductus vestibuli im CT-Bild erscheinen.

Der extraossäre Teil des Saccus endolymphaticus war in der MRT in 17 von 19 FB an der Hinterkante des Felsenbeines abzugrenzen. Es zeigte sich ein variabel großer, ovalärer oder sanduhrförmig eingeschnürter Saccus endolymphaticus mit einer hohen Signalintensität in der CISS-Sequenz, welche zum Teil der des Liquors entsprach, teilweise von dieser abwich. Inhomogenitäten innerhalb des Saccus endolymphaticus waren ebenso erkennbar wie auch intraindividuelle Differenzen bei beidseitigem LEDS. Die größte Längs- und Breitenausdehnung in der axialen Ebene wurde mit 28,4 x 13,5 mm (rechts) und 38,6 x 14,7 mm (links) bei der Patientin WL gefunden. Bei zwei Fällen mit unilateralem LEDS war der Saccus endolymphaticus vollständig intraossär lokalisiert.

Okamoto et al. [82] bestätigten eine variable Signalintensität der Flüssigkeit im Saccus endolymphaticus, die sowohl höher, gleich als auch geringer der des Liquor cerebrospinalis war. Bei einem Patienten mit einer Verlaufsserie von mehreren MRT innerhalb eines Jahres fanden die Autoren eine wechselnde Signalintensität. Nagawana et al. [78] untersuchten zwei Patienten mit fluktuierendem Hörverlust und fanden variable Signalintensitäten sowohl bei stabilem Hörvermögen als auch im Hörsturz. Phelps et al. [90] und Okamoto et al. [81] demonstrierten jeweils einen Fall

mit einer sehr niedrigen Signalintensität des Saccus endolymphaticus, die der der Hirnsubstanz glich.

Die hohe Signalintensität der Endolymphe in der T2*-Wichtung ist Ausdruck ihres hohen Wassergehalts. Eine Korrelation der Signalintensität im Saccus endolymphaticus mit dem hohen Eiweißgehalt der Endolymphe beim LEDS, erscheint bei den vorliegenden variablen und inkonsistenten Ergebnissen fraglich. Die in seriellen Untersuchungen nachgewiesenen Schwankungen und Inhomogenitäten zeigen keinen Bezug zur Klinik insbesondere nicht zum Auftreten von Hörstürzen [77].

5.2.3 Diskrepante Befunde zwischen MRT und CT

Diskrepanzen der Messwerte in der MRT und CT, die zur Infragestellung der Diagnose LEDS führten, sind aus der Literatur bekannt.

Dahlen et al. [25] konnten bei 5 von 38 FB mit im CT nachgewiesenen erweiterten Aquaeductus vestibuli keine Korrelation mit den MRT-Befunden herstellen (Oberflächenspule, 1,5-Tesla-Scanner, 2 mm SD mit 1 mm Überlappung). In einem Bildbeispiel demonstrierten die Autoren einen Fall eines auf 2,4 mm dilatierten Aquaeductus vestibuli in der CT. In der MRT war ein klar abgrenzbarer, kontinuierlich verfolgbarer Ductus endolymphaticus mit einer Weite von 1,3 mm dargestellt, auf den damit die gewählten Kriterien des LEDS nicht zutrafen. Harnsberger et al. [43] berichteten über 3 von 16 Patienten mit CT-positiven Befunden, die in der MRT nicht zu bestätigen waren. Alle oben genannten Fälle zeigten klinisch eine sensorineurale Schwerhörigkeit. Beide Autorengruppen diskutierten diese Fälle als CT-falsch positiv.

Im Falle JC mit einer einseitigen mittelgradigen Schwerhörigkeit lag eine ipsilaterale Erweiterung des Aquaeductus vestibuli auf 1,8 mm am Mittelpunkt und an der Apertura externa auf 3,0 mm in der CT vor und entsprach den gewählten Einschlusskriterien. In der MRT war der Ductus endolymphaticus mit 1,0 mm messbar und wich damit von den Einschlusskriterien ab. Der extraossäre Saccus endolymphaticus war nicht nachzuweisen. Unter Berücksichtigung der histopathologischen Studien [59, 93, 115], in denen die Weite des Aquaeductus vestibuli bei Gesunden in keinem Fall den Wert von 1,5 mm erreichte, ordneten wir diesen Fall nicht als CT-falsch positiv sondern als MRT-falsch negativ ein und diagnostizierten ein unilaterales LEDS.

Unserer Meinung nach widerlegt die MRT einen CT-positiven Fall nicht, da schon im Normalfall der Ductus endolymphaticus in der MRT schlechter darzustellen ist als der Aquaeductus vestibuli in der CT. Eine direkte Vergleichsstudie von MRT und Histopathologie wurde bisher nicht publiziert.

Drei Autoren berichten über jeweils einen Fall mit einem nicht dilatierten Aquaeductus vestibuli in der CT bei gleichzeitigem Nachweis eines voluminös dilatierten, fast vollständig extraossär liegenden Saccus endolymphaticus in der MRT [25, 35, 43]. In der Bilddokumentation dieser Fälle ist eine atypische, sehr kurze, nach medial gerichtete Verlaufsform des Aquaeductus vestibuli ersichtlich, welcher im CT nicht dilatiert war, in einem Fall sogar einen obliterierten Aspekt bot. In der MRT war jeweils ein großer extraossärer Saccus endolymphaticus nachweisbar. Die Autoren ordneten diese Fälle als LEDS ein. Dies steht im Einklang mit der Meinung, dass ein radiologisch nachweisbarer extraossärer Saccus endolymphaticus immer als pathologisch anzusehen ist. In unserer Studie fanden wir einen solchen Fall nicht.

5.3 LEDS als alleinige radiologisch nachweisbare Missbildung

Die zunehmende Verbesserung der bildgebenden Methoden durch die Einführung der Spiral-CT mit Schichtdicken im Submillimeterbereich und durch Einsatz optimierter Sequenzen in der MRT führte zu einer subtileren radiologischen Beurteilbarkeit hinsichtlich der Innenohrstrukturen. In einem bis zu zwei Dritteln der Patienten ist das LEDS als alleinige Missbildung nachzuweisen. Der von uns gefundene Anteil von 15 isolierten LEDS bei 28 FB (54%) korreliert mit den publizierten Daten: 52% [3]; 56% [83]; 33% [107]; 61,5% [118].

Obwohl die Literatur eine große Anzahl von Studien mit LEDS Patienten aufweist, gibt es nur drei Studien mit ausschließlich Fällen eines isolierten LEDS ohne assoziierte Missbildungen [67, 50, 65]. Jackler und de la Cruz [50] sowie Levenson et al. [67] charakterisierten ein typisches Krankheitsbild des isolierten LVA (bzw. LEDS) mit einer progredienten sensorineuralen Schwerhörigkeit und forderten, nur in diesem Fall vom einen Syndrom zu sprechen. Den progredienten Hörverlust beobachtet man allerdings auch bei Patienten mit LEDS und assoziierten Missbildungen. Die Frage, ob das LEDS als isolierte Missbildung existiert, ist noch nicht endgültig zu beantworten, ein histopathologischer Nachweis eines solchen Falles steht noch aus.

5.4 Assoziierte Missbildungen

Die Koexistenz des LEDS mit weiteren Innenohrmissbildungen wurde seit der Erstbeschreibung mit variabler Häufigkeit beobachtet, die Frequenz lag dabei in den anfänglichen Studien mit 62% [110] und 89% [29] höher, als in den Studien, die nach der Etablierung der Schnittbildverfahren durchgeführt wurden: 46% [3]; 38,5% [118]; 48% [83]; 67% [107]. Mit diesen Ergebnissen stimmt der von uns gefundene Anteil von 46% LEDS mit assoziierten Missbildungen überein. Im Gegensatz dazu stehen nur die Ergebnisse von Davidson et al. [27], die in 84% bei 73 FB mit LEDS assoziierte Missbildungen fanden. Dieses Ergebnis könnte durch die hohe Anzahl der isolierten Modiolusdefekte von 21% und daraus resultierend, die außergewöhnlich hohe Zahl von Cochleadysplasien von 71%, erklärt werden.

5.4.1 Cochleadysplasien

Die frühen Studien in der Tomographie gaben eine Assoziation von cochleären Missbildungen und LEDS in 15 - 28% der Fälle an [29, 110, 111]. Neuere Studien, die auf der MRT und CT basieren, zeigen einen Anteil von jeweils 21% [83], 26% [118], 46% [107] und 27% [25]. Nur Davidson et al. [27] fanden eine vergleichsweise hohe Häufigkeit von 76%. Die Ausprägung der cochleären Missbildung ist variabel. Milde Formen stellen die Dysmorphie und Insuffizienz des Modiolus, außerdem Veränderungen der Achse und der äußeren Kontur der Cochlea dar. Über die Häufigkeit einer defizitären Ausbildung des Modiolus beim LEDS existieren widersprüchliche Angaben in der Literatur. Die Ergebnisse von Lemmerling et al. [66], die in der CT mit Schichtdicken von 2 mm eine Defizit des Modiolus bei allen 39 FB mit LEDS beschrieben, wurden nach breitem Einsatz der MRT relativiert. Nagawana et al. [76] zeigten durch zweidimensionale Messungen, dass der Flächeninhalt des Modiolus bei Fällen mit LEDS bei zwei Drittel der Fälle unterhalb der Norm, bei einem Drittel im Normbereich lag. Wir beobachteten keinen Fall einer isolierten Modiolusdefizität, diese war bei allen Fällen mit einer Cochleadysplasie vergesellschaftet.

Zu den milden Cochleadysplasien zählt die Verschmelzung der mittleren und apikalen Windung im Sinne einer so genannten Mondini-Deformität. Wir fanden diese als am häufigsten nachzuweisende Fehlbildung in 10 von 28 (35%) aller FB. Nach Davidson et al. [27] sind grobe Dysmorphien wie zystoide Cochlea oder common cavity mit Aplasie des Modiolus beim LEDS seltener. Sie wurden bei einem

Fünftel aller Cochleadysplasien gefunden. In unserer Serie beobachteten wir nur ein FB mit einer zystoiden Cochlea.

Asymmetrien der Ausformung der Scala tympani und Scala vestibuli sind milde Formen einer Cochleadysplasie und können nur mit der MRT bildgebend nachgewiesen werden. Sie treten häufig zusammen mit anderen Cochleadysplasien auf [27, 87]. Als isoliertes Merkmal werden sie nur in Einzelfällen beobachtet. Davidson et al. [27] wiesen bei nur einem von 73 FB eine isolierte interscalare Dysmorphie nach. In unserer Serie fanden wir diese Modalität nicht isoliert, sondern nur in Zusammenhang mit einer Cochleadysplasie.

5.4.2 Dysplasien des Vestibulum und der Bogengänge

Die Erkenntnis, dass ein LEDS häufiger mit Missbildungen des Vestibulums vergesellschaftet ist, wird durch die vorliegende Studie bestätigt. Wir fanden bei allen Fällen mit einer assoziierten Missbildung (46% aller LEDS) eine Beteiligung des Vestibulums. Dies steht in Übereinstimmung mit Ergebnissen aus der Literatur: 40% [27]; 30% [83]; 31% [25]. Der Grad der Dysplasie erscheint auch hier variabel. Er reicht von der häufigeren milderen Verplumpung bei 11 von 28 (32%) FB mit Dilatation des lateralen Bogenganges bei 7 von 28 (25%) FB bis zu schweren groben Dysplasien, die in zwei Fällen nachzuweisen waren. Bei der Patientin DC war das hochgradig dilatierte, dysmorphe Vestibulum mit dem dilatierten lateralen BG verschmolzen und wies eine breite Verbindung zum inneren Gehörgang auf. Beim Fall WG fanden wir den lateralen BG und anterioren BG dilatiert und verkürzt ausgebildet. Hier stellte sich außerdem eine schwere Cochleadysplasie und ein fehlender Nervus cochlearis heraus. Auch Davidson et al. [27] berichteten über eine Zunahme der Dysplasie des Bogengangssystems im Falle einer höhergradigen Vestibulumdysplasie. Bei zwei FB fanden wir eine Vestibulumdysplasie bei gleichzeitig unauffälliger Darstellung der Cochlea.

5.4.3 Fehlbildungen des N. cochlearis

Die Hypoplasie oder Aplasie des N. cochlearis zählen zu den seltenen aber diagnostisch relevanten Innenohrmissbildungen, die über die Eignung für ein Cochlea-Implantat entscheiden. Sie sind bildgebend nur mittels der MRT zu diagnostizieren.

In Zusammenhang mit einem LEDS existieren Beschreibungen pathologischer Befunde des N. cochlearis nur in Einzelfallberichten [33]. Wir fanden an einem FB mit einer komplexen Innenohrmissbildung eine Aplasie des N. cochlearis.

5.4.4 Mittelohrmissbildungen

In keinem Fall unserer Patienten diagnostizierten wir ein LEDS mit einer ipsilateralen Mittelohrmissbildung. Eine solche Kombination von Innen- und Mittelohrmissbildungen unter Einschluss des LEDS können Patienten mit einem Branchio-Oto-Renalen Syndrom aufweisen [104, 54].

Im Fall WG mit einem unilateralen LEDS kombiniert mit einer schweren einseitigen Innenohrmissbildung (schwere Dysplasie der Cochlea, des Vestibulum, des Bogengangsystems und Aplasie des N. cochlearis) war kontralateral eine Mittelohrmissbildung nachzuweisen. Es zeigte sich eine schwere Atresia auris congenita bei gleichzeitig radiologisch unauffälligem Innenohr. Eine solche Kombination ist aus der Literatur bisher nicht bekannt.

5.5 Klinik

5.5.1 Zeitpunkt der Manifestation und Diagnose der Hörstörung

Der Zeitpunkt der Erstdiagnose der Schwerhörigkeit bei Patienten mit LEDS liegt in der Regel in der frühen Kindheit. Jackler und de la Cruz [50] fanden bei der Analyse von 17 Fällen mit isoliertem LEDS bei 35% das Bestehen der Schwerhörigkeit von Geburt an, 47% erkrankten vor dem 6. Lebensjahr, 6% nach dem 8. Lebensjahr. Zwei Patienten wurden erst im frühen Erwachsenenalter auffällig. Levenson et al. [67] berichteten bei 3 von 12 Kindern über einen prälingualen Beginn, weitere drei Kinder fielen erst durch Untersuchungen im Rahmen eines Schulscreenings auf. Fahy et al. [33] diagnostizierten vier Fälle mit einem LEDS, von denen zwei Fälle im ersten und zweiten Lebensjahr, die zwei weiteren Fälle im 3. Lebensjahr mit einer SNHL symptomatisch waren.

In unserer Serie boten drei Kinder eine prälinguale Manifestation der SNHL mit einer Erstdiagnose im 1. Lebensjahr, bei WI stellte man den Verdacht auf eine Hörstörung im Neugeborenen screening. Bei 9 Fällen wurde die Schwerhörigkeit zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr diagnostiziert. Die drei Kinder, die erst in der späteren Kindheit zwischen dem 7. und 10. Lebensjahr klinisch auffällig wurden, zeigten eine

asymmetrische Hörstörung bei unilateralem LEDS. Die SNHL bei Kindern mit asymmetrischer, unilateraler auch hochgradiger Ausprägung kann lange Zeit klinisch okkult sein und wird oft erst nach einer akuten Verschlechterung oder bei Minderung des Hörvermögens der Gegenseite z. B. im Zuge einer Otitis media auffällig [85, 92]. Über den Beginn der Schwerhörigkeit ist in diesen Fällen keine sichere Aussage zu treffen. Im Gegensatz dazu werden Kinder mit SNHL aus sonstiger oder allgemeiner Ursache zeitiger klinisch manifest und diagnostiziert. Der durchschnittliche Diagnosezeitpunkt einer SNHL bei Kindern in den USA liegt bei 25 Monaten [85]. Die Erstdiagnose einer SNHL in einem späteren Kindesalter könnte damit einen Hinweis auf das Vorliegen eines LEDS geben und sollte Anlass zur Einleitung entsprechender diagnostischer Verfahren sein.

Erstmanifestationen der Schwerhörigkeit beim LEDS im Erwachsenenalter wurden in Einzelfällen beobachtet und stehen oftmals in Zusammenhang mit Schädeltraumata [50, 112]. In unserer Studie fanden wir zwei Frauen, die als Erstmanifestation der Schwerhörigkeit Schwangerschaft und Entbindung angaben. Miyamoto et al. [74] berichten über einen plötzlichen Hörverlust in Zusammenhang mit der Entbindung bei einer Frau.

Ob für das Gesamtleben asymptotische Verläufe vorliegen können, ist nicht bekannt.

Die Ursache des variablen Beginns der Schwerhörigkeit bei einer kongenitalen Missbildung wie dem LEDS war lange Zeit Anlass von Spekulationen. Goevarts et al. [38] vermuteten, dass ein milder prälingualer Hörverlust typisch wäre, der erst später bei Progredienz auffällt. Über neuere Erkenntnisse wird im Kapitel 5.7 Stellung genommen.

In dem vorliegenden Patientenkollektiv fand die radiologische Untersuchung bei nur 5 von 14 Kindern innerhalb der ersten 2 Jahre nach Manifestation der Hörstörung statt. Bei 9 von 14 Kindern lagen im Medianwert 8 Jahre zwischen dem Beginn der Schwerhörigkeit und der radiologischen Diagnose. Eine Ursache für diese zeitliche Verzögerung liegt in 5 Fällen vermutlich im Erstmanifestationszeitpunkt vor 1989 d.h. vor der breiten Einführung von Schnittbildverfahren im mitteldeutschen Raum.

Es ist aber darüber hinaus zu vermuten, dass das Krankheitsbild des LEDS in Deutschland sowohl bei den Radiologen als auch bei den HNO-Ärzten zu wenig bekannt war. So stellt diese Arbeit die erste systematische Untersuchung zum LEDS in Deutschland dar. Casselman et al. [20] berichteten über Diskrepanzen der Befundung in der Missbildungsdiagnostik in peripheren Häusern gegenüber

Referenzzentren insbesondere beim LEDS. In den letzten Jahren haben die Verbesserung der diagnostischen Methoden und die größere klinische Aufmerksamkeit zu einer höheren Detektionsrate des LEDS geführt.

5.5.2 Charakterisierung und Grad der Hörstörung

In unserer Untersuchung wiesen 71% der Ohren mit einem LEDS eine rein sensorineurale Schwerhörigkeit und 25% eine kombinierte Schwerhörigkeit mit einer variabel ausgeprägten Schalleitungskomponente auf. Die Tympanometrie, die eine Aussage zur mechanischen Kopplung und damit über die Funktionsfähigkeit des Mittelohres erlaubt, zeigte in infektfreien Zeiten unauffällige Kurvenverläufe.

Ein Anteil kombinierter Hörstörungen von 17 - 33% ist aus den epidemiologischen Studien bekannt [29, 50, 65, 110]. Goevarts et al. [38] berichteten bei 9 von 10 Fällen mit LEDS über eine Schalleitungskomponente. In 6 dieser Fälle lag eine unauffällige Tympanometrie vor. Die Ursache der Schalleitungskomponente beim LEDS ist derzeit noch unklar. Während Goevarts et al. [38] intraoperativ bei drei Fällen eine unauffällige Ausbildung und Beweglichkeit der Ossikel fanden, berichteten Shirazi et al. [102] in einem Einzelfallbericht über einen Fall mit operativ gesicherter Stapesfixation, bei dem nachträglich radiologisch ein LEDS diagnostiziert wurde. Goevarts et al. [38] fanden zusätzlich das Fehlen des Reflexes am runden Fenster, d.h. die Bewegung des Stapes am ovalen Fenster führte nicht zu einer Auslenkung der Membran im runden Fenster. Die Autoren schlossen aus diesem Befund auf einen intrinsischen Schalleitungsverlust im Bereich der Cochlea. Ein solcher cochleärer Schalleitungsverlust wäre mit einer Elektrocochleographie (ECG) zu belegen. Diese wird auf Grund der Invasivität des Verfahrens aber nicht routinemäßig durchgeführt. Emmet [29] zeigte bei 14 Ohren mit auswertbarer ECG und LEDS in 10 Ohren einen Normalbefund, in 4 Ohren ein vergrößertes negatives Potential. Eine klinische Korrelation zu einem Schalleitungsverlust wurde nicht dargestellt.

Der Schweregrad der Schwerhörigkeit in unserem Patientenkollektiv korreliert gut mit den publizierten Ergebnissen. Es fanden sich zum Zeitpunkt der radiologischen Diagnose überwiegend hochgradige oder an Taubheit grenzende Befunde [3, 50, 65, 67, 71]. Der mittlere Hörverlust im Bereich der Sprachfrequenzen betrug zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und Diagnose der Schwerhörigkeit 67 dB, zum Zeitpunkt der radiologischen Untersuchung 82 dB. Das LEDS ist in der Regel mit einer hochgradigen Schwerhörigkeit verbunden [38, 50, 71]. Die Beobachtungen

von Antonelli et al. [2], die eine Korrelation des radiologischen Ausmaßes des LEDS mit der Schwere des Hörverlustes darstellten, können wir in Übereinstimmung mit anderen Studien [76, 118] aus unseren Daten nicht bestätigen. Es fand sich weder für die Weite des Aquaeductus vestibuli in der CT noch für die Ausprägung oder den Signalcharakter des Saccus endolymphaticus in der MRT eine Korrelation zum Grad der Schwerhörigkeit dar.

5.5.3 Sonderfälle

1. Normale Hörfunktion und LEDS:

Fälle mit unauffälliger Innenohrfunktion und radiologisch diagnostiziertem LEDS sind insbesondere aus den ersten großen Studien von Valvasorri und Clemis sowie Emmet bekannt, die jeweils bei 3 von 26 [110] und bei 2 von 160 Patienten [29] ein normales Hörvermögen eines Ohres bei bilateralem LEDS beschrieben. Levenson et al. [67]. fanden bei 8/22 Ohren ein normales bis geringgradig vermindertes Hörvermögen. Bei vier dieser Ohren entwickelte sich aber im Verlauf nach Hörstürzen eine Innenohrschwerhörigkeit. Park et al. [85] beschrieben einen Fall mit bilateralem LEDS und unilateraler Schalleitungsschwerhörigkeit. In unseren Daten wies ein Ohr beim Patienten NK mit bilateralem isolierten LEDS zum Zeitpunkt der radiologischen Diagnose eine normale Innenohrfunktion bei geringgradiger Schalleitungsschwerhörigkeit auf. Im folgenden 2-jährigen Beobachtungszeitraum entwickelte sich aber eine Innenohrschwerhörigkeit mit Hochtonverlust auf diesem Ohr. Eine komplett unauffällige Hörfunktion in der Verlaufsserie bei einem LEDS konnten wir bei keinem Patienten belegen. Es erscheint außerdem fraglich, ob eine solche über einen längeren Beobachtungszeitraum existiert.

2. Unilaterales LEDS mit beidseitiger sensorineuraler Schwerhörigkeit:

Bei fünf Fällen mit einem isolierten unilateralem LEDS und radiologisch unauffälligem kontralateralen Ohr (ausgenommen WG) beobachteten wir in zwei Fällen auf der Gegenseite eine SNHL. In der Serie von Emmet [29] zeigte ein von vier radiologisch unilateralem Fällen eine SNHL des kontralateralen Ohres. Dieses Phänomen ist auch bei anderen Innenohrmissbildungen bekannt. So berichtete Park [87] bei 7 von 8 Fällen mit unilateralem Innenohrmissbildungen über eine SNHL auf der kontralateralen, radiologisch unauffälligen Seite. Wie viele LEDS bei diesen 8 unilateralem Befunden eingeschlossen waren, konnte aus der Publikation nicht

entnommen werden. Die variablen Einschlusskriterien in den einzelnen Studien, der differente Prozentsatz von unilateralen Befunden und die unterschiedliche Dokumentation der audiologischen Befunde lassen keine Aussage über die reelle Anzahl klinisch symptomatischer kontralateraler Ohren bei unilateralem LEDS zu. Die Genese dieses Phänomen ist unklar. Das LEDS stellt möglicherweise eher einen radiologischen Marker eines z.B. molekularen Defektes, als die kausale Ursache der Schwerhörigkeit [38].

5.5.4 Audiometrische Form der Hörkurve

Bei Patienten mit einem LEDS tritt in der Mehrzahl der Fälle eine abfallende Konfiguration der Hörkurve mit stärkerem Hörverlust im Bereich der hohen Frequenzen auf. Lai et al. [65] zeigten in 58 % eine abfallende Konfiguration mit einem Hochtonverlust, Dahlen et al. [25] in 95%. Im Gegensatz dazu dokumentierten Pittman et al. [92] in einer allgemeinen Studienpopulation von 227 schwerhörigen Kindern im Alter von 6 Jahren die abfallende Konfiguration nur in ca. 33% der Fälle.

In unserer Studie boten 18 von 26 (69%) Ohren mit auswertbaren Audiogrammen eine abfallende Konfiguration der Hörkurve. Diese typische Konfiguration der Hörkurve beim LEDS kann als Hinweis auf eine stärkere Schädigung der Haarzellen in der basalen Windung der Cochlea, dem Ort der Kodierung der höheren Frequenzen, gewertet werden. Sie steht im deutlichen Gegensatz zu den ansteigenden Konfigurationen der Hörkurven beim Morbus Meniere mit Hauptmanifestation in den tiefen Frequenzen. Die Ursache des Hörverlustes beim Morbus Meniere wird in einem cochleären Hydrops, der durch eine fehlende Rückresorption der Endolymphe im Saccus endolymphaticus determiniert sein soll, gesehen.

5.5.5 Verlauf der Schwerhörigkeit, Progress und plötzlicher Hörverlust

Der progrediente Charakter der SNHL beim LEDS ist eines der auffälligsten klinischen Merkmale und in vielen Studien belegt. Die Frequenz progredienter Verläufe wird mit 19% [29]; 38% [118]; 31% [2]; 46 % [3] bis zu 60% [50,65,83,110] angegeben. Differierend sind die Kriterien, nach denen ein Progress dokumentiert wird. In Anlehnung an die Arbeiten von Jackler und de la Cruz [50], Lai et al. [65] und Brookhouser et al. [15,16] definierten wir einen Progress, wenn der durchschnittliche Hörverlust im Sprachfrequenzbereich mindestens 10 dB im

Vergleich des Ausgangsbefundes mit dem letzten verfügbaren Audiogramm ergab. Brookhouser et al. [15] unterscheiden vier wesentliche Verlaufsformen der Schwerhörigkeit bei Kindern: stabil, rein progredient ohne Fluktuationen, fluktuierend, fluktuierend progredient. Nach dieser Klassifikation fanden wir in unserem Patientengut bei 3 von 15 Fällen mit seriellen Audiogrammen einen rein progredienten Verlauf. Acht Fälle können dem fluktuierend progredienten, vier Fälle dem konstanten Typ zugeordnet werden. Bei Auftreten eines Hörsturzes kam es im Langzeitverlauf in jedem Fall zu einer Progredienz der Schwerhörigkeit.

Progrediente Verläufe der Hörstörung werden in allgemeinen Studienpopulationen von schwerhörigen Kindern wesentlich seltener beobachtet. Nur Arcand et al. [3] berichteten über eine relativ hohe Anzahl von 35% progredienten Verläufen ohne Nachweis eines LEDS, konnte aber nur bei 56% der analysierten Fälle serielle Audiogramme auswerten. Diese Beobachtungen wurden in weiteren Studien nicht gestützt. Johansen et al. [51] fanden in einer Längsschnittstudie von 688 Kindern mit SNHL jedweder Genese eine Progredienz in 5,7% der Fälle. In 43% der progredienten Fälle trat der Progress im ersten Beobachtungsjahr auf, nur 4,7% zeigten eine Progredienz im späteren Alter. Brookhouser et al. [15] wiesen einen Progress in 6% bei Kindern und Jugendlichen mit SNHL nach, Fluktuationen traten im Gegensatz dazu mit 39% häufig auf. Eine Hauptursache einer progredienten Hörstörung im Kindesalter stellen außerhalb des LEDS Cytomegalievirus-Infektionen dar und seltener rezidivierende Meningitiden bei bestimmten Missbildungen [15, 85].

Ereignisse mit plötzlichem Hörverlust beim LEDS sind in der Literatur wiederholt dokumentiert. Auslösende Momente wurden in nicht näher klassifizierten Bagatelltraumata am Schädel [38,50,67,83,85,107], Motorradunfall [25], Joggen [67], Rugby-Spielen [112], Sport [83], Flugzeugfliegen [67], Posaunespielen [67], aber auch bei unspezifischen Ereignissen wie Sonnenbaden und Erkältungserkrankungen [83] sowie Entbindung [74] gesehen. In Einzelfällen war der Hörsturz die erste Manifestation der Schwerhörigkeit im jungen Erwachsenenalter [67,112]. Die Häufigkeit des Auftretens eines plötzlichen Hörverlustes wurde mit 19% [29]; 17% [50]; 12% [3]; 61% [83]; 18% [25]; 40% [107] und 71% [82] angegeben.

Wir fanden bei 7 von 17 Patienten im klinischen Verlauf insgesamt 16 überwiegend unilaterale Hörstürze. Vier Patienten boten ein über die Jahre rezidivierendes Krankheitsbild mit 2 - 6 Hörsturzepisoden.

Das zeitliche Maximum des Auftretens von Hörstürzen lag zwischen dem 12. und 24. Lebensjahr (14 von 16 Ereignissen).

Triggermechanismen waren bei 9 der 16 Ereignisse nachzuvollziehen, am häufigsten hier Bagateltraumata am Kopf. Bei 2 Frauen stand der Hörverlust unmittelbar in Zusammenhang mit der Entbindung ihrer Kinder, in einem Fall wurde ein Hörverlust während der Presswehen berichtet. Bei allen Patienten mit plötzlichem Hörverlust war ein progredient fluktuierender Verlauf der Erkrankung zu beobachten. Hörstürze wurden auch bei unilateralem LEDS in 2 von 6 Fällen beobachtet. Sie traten tendenziell häufiger beim isolierten LEDS als beim mit Missbildung assoziierten LEDS auf. Eine sichere Aussage dazu ist bei der vorliegenden kleinen Patientengruppe aber nicht möglich.

Die hohe Anzahl der detektierten progredienten Verläufe und von Ereignissen mit plötzlichem Hörverlust in unserer Serie ist in dem vergleichsweise langen audiometrischen follow up unserer Patienten im Median von 8 Jahren, im Gegensatz zu den meisten klinisch epidemiologischen Studien beim LEDS: 2 – 3 Jahre [2, 71], 3,5 – 5 Jahre [3, 65, 67, 118] begründet. Nur Jackler und de la Cruz [50] sowie Govaerts et al. [38] konnten einen ähnlichen Nachbeobachtungszeitraum mit jeweils 7,3 Jahre und 6 Jahre auswerten.

Zusammenfassend kann damit gesagt werden, dass die Progredienz der Schwerhörigkeit und das Auftreten von Hörstürzen in der Adoleszenz und im frühen Erwachsenenalter wesentliche klinische Merkmale der Erkrankung beim LEDS darstellen. Diese klinischen Aspekte unterscheiden die betroffenen Patienten von der Gesamtpopulation der schwerhörigen Kinder und können als Marker zu deren Detektion gelten.

5.5.6 Vestibuläre Symptomatik

Akute Symptome, die auf eine periphere vestibuläre Funktionsstörung hindeuteten, fanden sich nur im Rahmen von Hörstürzen bei 3 Patienten. Bei 4 von 19 Ohren mit dokumentierter Prüfung des Vestibularorgans zeigten sich eine Untererregbarkeit oder einen Funktionsausfall. Vestibuläre Symptome beim LEDS werden insgesamt selten berichtet. Valvasorri und Clemis [110] gaben bei 7 von 160 Patienten vestibuläre Symptome an, Emmet [29] bei 3 von 26 Fällen, Okumura et al. [83] bei 3 von 14 Fällen. Schessel et al. [98] ermittelte bei 648 Patienten, die sich in einer Schwindel-Ambulanz vorstellten, drei Patienten mit einem LEDS. Akute vestibuläre Symptome können einen Hörsturz bei LEDS-Patienten anzeigen. Eine Korrelation

der Ausprägung des radiologischen Befundes und der Beeinträchtigung der vestibulären Funktion ist nach Yetiser et al. [117] nicht gegeben.

5.6 Hereditäres LEDS

Genetische Analysen wurden in unserem Patientenkollektiv nicht durchgeführt. Bei zwei Kindern war aus der Krankenakte ersichtlich, dass nach der Geburt eine leichte Hypothyreose mit medikamentös behandelt wurde. Bei diesen Kindern kann es sich um ein Pendred-Syndrom handeln. Bisher wurden 75 verschiedene Mutationen des Gens SLC26A4 (pds), welches das Protein Pendrin kodiert publiziert. Bogazzi et al. [14] fanden bei einer Analyse von 15 konsekutiven LEDS-Patienten die Häufigkeit einer pds-Mutation in 31% der Fälle. Bei allen Patienten mit Mutationen lag klinisch eine Struma vor. Die Autoren folgerten, dass das Pendred-Syndrom in seiner Häufigkeit unterschätzt wird und forderten systematische Genanalysen bei Patienten mit LEDS und Struma. Nagawana et al. [79] untersuchten 2004 16 Patienten mit einem in der MRT verifizierten LEDS. Zwölf dieser Patienten wiesen eine Genmutation des pds-Gens auf. Beim Pendred-Syndrom und bei nicht syndromaler pds-Mutation stellt das LEDS die führende phänotypische Missbildung des Innenohrs häufig in ihrer isolierten Form dar. Eine Struma beim Pendred-Syndrom manifestiert sich nur in 50 - 75 % der Fälle oftmals erst im späteren Lebensalter und reicht damit als klinischer Marker nicht aus [89,95]. Patienten mit einem LEDS sollten gezielt auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung mittels des Perchloratstestes untersucht werden.

5.7 Pathogenese

5.7.1 Embryonale Genese der morphologischen Missbildung

An der kongenitalen Genese des LEDS gibt es wenig Zweifel, diese Theorie wird durch den Fakt unterstützt, dass der Beginn der Klinik oft in der frühen Kindheit liegt. Die ursprüngliche Hypothese über einen Entwicklungstop in der frühen Embryonalzeit [50,67,110] muss nach den systematischen Untersuchungen an menschlichen Embryonen von Pyle [93] in Frage gestellt werden. Der Autor wies eine nicht lineare Größenzunahme des Aquaeductus vestibuli in der Schwangerschaft nach, die zu keinem Zeitpunkt ein Maximum erreichte. Der größte gemessene Durchmesser der mittleren Abschnitte des Aquaeductus vestibuli betrug 0,32 mm. Die Daten unterstützen Ergebnisse von Fujita und Sando [37] und

Kodama und Sando [59,60], die Felsenbeinpräparate von Kindern und Erwachsenen einer 3 D- computergestützten Analyse unterzogen. Sie fanden, dass trotz Größenzunahme bis zum 4. Lebensjahr die Verlaufsform des Aquaeductus vestibuli einem ähnlichen Muster folgte und damit genetisch determiniert sein muss. Gegen die Hypothese des embryonalen Entwicklungsstillstandes spricht auch das isolierte Vorkommen des LEDS. Im Falle eines solchen Stopps wären Fälle mit einer normalen Ausprägung der Cochlea und des Vestibulum unwahrscheinlich.

Die aus den histopathologischen Studien gewonnenen Erkenntnisse werden durch die Untersuchungen an dem von Everett et al. 2001 vorgestellten Tiermodell eines genetisch induzierten LEDS unterstützt [30].

Die Autoren führten systematische pathologische Untersuchungen in der Embryonalzeit und in der frühen Postnatalzeit bei pds-negativen Mäusen durch, die den Gendefekt des Pendred-Syndroms aufwiesen.

Sie zeigten, dass das pds-Gen am 15. Tag der Embryonalzeit (embryonal day - ED) bei der Maus exprimiert wird. Bis zum 13. Tag ED verläuft die Embryonalentwicklung der Innenohrstrukturen bei pds-negativen Mäusen normal. Ab dem 15. Tag ED kommt es bei pds-negativen Mäusen zu einer Dilatation des Saccus endolymphaticus und der Cochlea, teilweise auch der Bogengänge. Postnatal lagen ein LEDS und eine Erweiterung des Ductus cochlearis vor. Unmittelbar postnatal waren die sensorischen Haarzellen der Mäuse regelrecht ausgebildet, degenerierten aber ab dem 15. postnatalen Tag. Die Mäuse zeigten phänotypisch im Folgenden eine sensorineurale Schwerhörigkeit und eine vestibuläre Erkrankung mit variabler Penetranz. Ein ähnliches Tiermodell eines LEDS beschrieben Hulander et al. [46] bei einer FOX1-negativen Maus. FOX1 wird als ein übergeordnetes Gen, welches die Expression des pds-Gens kontrolliert und kodiert, betrachtet. Der Phänotyp dieser Mäuse zeigte neben dem LEDS und einer Taubheit eine renale tubuläre Azidose [13, 46].

5.7.2 Überlegungen zur Pathogenese der sensorineuralen Hörstörung beim LEDS

Zur Pathogenese der SNHL beim LEDS existierten vier verschiedene Hypothesen:

Levenson et. al. [67] und Okamoto et al. [81] vermuteten eine Störung der endolymphatischen Homöostase. Sie postulierten ausgehend von der Beobachtung der hohen Osmolarität der Flüssigkeit im Saccus endolymphaticus, dass eine Rückschwemmung dieser Flüssigkeit in die Cochlea auftritt und

konsekutiv die Haarzellen geschädigt werden. Dieses Modell bietet den Ansatz einer Erklärung für den betonten Hörverlust in den hohen Frequenzen, die in der basalen Cochleawindung sensorisch innerviert sind und nach dieser Hypothese vom Reflux stärker betroffen sein könnten.

Jackler und de la Cruz [50] stellten unter Einbezug der histologischen Studien von Gussen [40,41] die Hypothese auf, dass es auf Grund einer angeborenen Schwäche von cochleären Membranstrukturen zu einer Mischung von Peri- und Endolymphe mit resultierender Schädigung der Haarzellen kommt. Dieser Prozess würde durch intrakranielle Druckschwankungen getriggert, welche den progredienten Verlauf der Hörstörung erklären sollen.

Beim LEDS ist die normale anatomische Struktur des Saccus endolymphaticus aufgehoben. Es findet sich ein solitäres Lumen, welches durch ein einreihiges abgeflachtes Epithel ausgekleidet ist. Das perisacculäre Gewebe ist vermindert. Der Ductus endolymphaticus zeigt eine direkte Lagebeziehung zum Knochen. Gussen beobachtete in ihrer histopathologischen Studie ossäre Arrosionen im mittleren und distalen Abschnitt des Aquaeductus vestibuli sowie im Bereich der Apertura externa [40]. Ein endolymphatischer Hydrops wie beim Morbus Meniere war aber nicht nachzuweisen. Die ossären Destruktionen können als Ausdruck eines erhöhten Drucks im Saccus endolymphaticus gewertet werden, ebenso der möglicherweise druckbedingte Verlust des umgebenden Gewebes. Die fehlende Erweiterung des Ductus cochlearis weist aber darauf hin, dass es sich eher um ein stationäres System handelt, ein wirklicher Fluss der Endolymphe scheint nicht vorzuliegen. Diese mechanische Betrachtung erklärt aber nicht die klinisch konstanten Verlaufsformen. Ebenso wenig führt jede Druckänderung zu einer Verschlechterung des Hörvermögens.

Von einigen Autoren wird das LEDS eher als radiologischer Marker für einen ganz andersartigen Pathomechanismus oder auch als Defekt auf molekularer Ebene aufgefasst, weniger als direkte Ursache der Schwerhörigkeit [33, 38]. Diese Überlegungen könnten die Fälle mit unilateralem LEDS und kontrateraler Schwerhörigkeit bei radiologisch unauffälligem Felsenbein sowie die fehlende Korrelation der Schwere der Erkrankung mit der Größe des LEDS erklären.

Wangemann et al. [113] wiesen 2004 als molekularen Pathomechanismus der Schwerhörigkeit bei pds-negativen Mäusen die fehlende Expression des KCNJ10 Kalium-Kanals in der Cochlea in Folge der fehlender Pendrin-Expression nach. Da

bei diesen Tieren die vom Pendrin getriggerte Bikarbonatsekretion in die Endolymphe ausbleibt, kommt es zu einer Veränderung des zytosomalen pH-Wertes und zur vermehrten Bildung von freien Radikalen. Nachfolgend tritt der Untergang des Kalium-Kanals mit Veränderungen des endocochleären Potentials ein. Dies wird als direkte kausale Ursache der Schwerhörigkeit beim Pendred-Syndrom angenommen. Durch dieses Tiermodell und die oben erwähnten Ergebnisse von Everett et al. [30] über die embryonale Entwicklung bei pds-negativen Mäusen wäre auch der postlinguale Krankheitsbeginn bei einigen Patienten erklärbar.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass die Pathogenese der sensorineuralen Schwerhörigkeit beim LEDS noch nicht abschließend geklärt ist. Die Untersuchungen am Tiermodell bei pds-negativen Mäusen ergaben einen neuen molekularen Mechanismus mit der Störung des KCNJ10 Kalium-Kanals. Das späte postnatale Auftreten der Schwerhörigkeit am Tiermodell korreliert mit den postlingualen Manifestationsformen beim Menschen. Die Störung der endolymphatischen Homöostase erscheint damit als ein wesentlicher Pathomechanismus. Der durch Bagateltraumata am Kopf getriggerte Krankheitsprogress und die größere Störung in der basalen Cochleawindung legen eine zusätzliche mechanische Komponente im Sinne einer Druckübertragung auf die Haarzellen und nachfolgender Schädigung nahe.

In welchem Prozentsatz die Pendrin-Expression in der Population der LEDS-Patienten gestört ist, ist nicht genau bekannt. Erste Analysen konnten bei 30% der LEDS Patienten eine pds-Mutation nachweisen [14]. Mutationen des pds-Gens oder verwandter Gen-Loci oder übergeordnete Gene wie FOX1 könnten einem größeren Anteil der LEDS-Fälle zu Grunde liegen, als bisher bekannt ist. Die Versuche am Tiermodell weisen auf eine Schlüsselrolle der fehlenden Pendrin-Expression in der embryonalen Genese des LEDS hin.

5.8 Therapie und Cochlea-Implantat beim LEDS

Zwei operative Verfahren mit dem Ziel der Stabilisierung des Hörvermögens durch Okklusion des Saccus endolymphaticus erzielten nicht den erhofften positiven Effekt. In einer retrospektiven Multizenterstudie zeigten Welling et al. [114], dass bei ca. 70% der Patienten eine postoperative Verschlechterung der Schwerhörigkeit auftrat, die in 3 Fällen über längere Zeit persistierte. Die Autoren folgerten, dass die operativen Verfahren keinen therapeutischen Nutzen bei Patienten mit LEDS

besitzen und damit nicht durchgeführt werden sollten. Außerdem stellten sie die Druckwellentheorie in der Pathogenese in Frage. Ein operativer Therapieansatz ist damit obsolet, er wurde bei keinem unserer Patienten durchgeführt.

Drei unserer Patienten erhielten ein Cochlea-Implantat zur Therapie einer hochgradigen SNHL. Intraoperative Komplikationen im Sinne eines relevanten Gusher-Phänomens, einer Perilymphfistel oder postoperative Komplikationen waren nicht zu verzeichnen. Es wurden bisher 52 Patienten mit einem LEDES und der Versorgung mit einem Cochlea-Implantat publiziert. Die Komplikationsrate war gering [5, 6, 11, 33, 42, 74, 103, 107]. Ein LEDES stellt damit keine Kontraindikation zum Cochlea-Implantat dar.

Ein besonderes Augenmerk sollte der progredienten Verlaufsform der SNHL bei Patienten mit LEDES gelten. Loundon et al. [69] wiesen insbesondere bei Progress der Schwerhörigkeit eine hohe Erfolgsrate nach CI nach. Die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt der Versorgung mit einem Cochlea-Implantat ist noch nicht beantwortet. Bei LEDES-Patienten ist im Falle eines Progresses in der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter die Therapieoption eines CI in Anhängigkeit von der Schwere der Schwerhörigkeit zu diesen Zeitpunkten zu diskutieren. Die Möglichkeit die Kinder mit einem progredienten Verlauf frühzeitig zu identifizieren, könnte das klinische, kommunikative und pädagogische Management dieser Kinder und Jugendlichen signifikant verbessern.

5.9 Schlussfolgerungen

5.9.1 Gesamtbeurteilung der radiologischen Methoden

Die radiologischen Schnittbildverfahren haben viel zum Verständnis der Innenohrmissbildungen beigetragen. Die Computertomographie bietet den Vorteil, dass sowohl Missbildungen des Innen- als auch des Mittelohres in einer Untersuchung diagnostizierbar sind. In Zusammenschau mit der hohen Aussagekraft, der breiten Verfügbarkeit, der Kosteneffektivität und der kurzen Untersuchungszeit steht sie an erster Stelle in der Diagnostik. Die Magnetresonanztomographie ist in der Lage zusätzlich subtile Dymorphien am Modiolus und an der Cochlea nachzuweisen. Außerdem erbringt nur sie Informationen über den Flüssigkeitsgehalt bzw. Fibrosierungsgrad des häutigen Labyrinths und kann eine Aplasie des N. cochlearis nachweisen. Sie ist damit eine essentielle Untersuchungsmethode bei der Vorbereitung von Kandidaten für ein Cochlea-Implantat.

In der Diagnose des LEDS besitzen beide Modalitäten eine hohe Treffsicherheit. Sowohl MRT- als auch CT-falsch-negative Fälle sind als Einzelfälle in der Literatur beschrieben. Ein grenzwertiger oder negativer Befund in der MRT widerlegt unserer Meinung einen CT-positiven Befund nicht und muss als LEDS diagnostiziert werden. Wir schlussfolgern, dass diese Fälle als MRT- falsch negativ eingeschätzt werden müssen und nicht wie bisher angenommen als CT- falsch positiv. Borderline-Fälle in der MRT bedürfen einer gesonderten Betrachtung und einer Korrelation mit der CT. Weder MRT noch CT können Aussagen zu den physiologischen Bedingungen und zur elektrischen Erregbarkeit des Innenohres geben, so dass die präoperative Evaluierung mittels Audiometrie und BERA unabdingbar ist, um geeignete Kandidaten für ein Cochlea-Implantat sicher zu definieren.

5.9.2 Charakterisierung des Krankheitsbildes bei Patienten mit LEDS

Das LEDS ist überwiegend durch eine reine sensorineurale, hochgradige Schwerhörigkeit charakterisiert, in ca. 30% liegt eine kombinierte Schwerhörigkeit vor. Der Manifestationsbeginn ist oft prälingual oder in der frühen Kindheit, kann aber auch in einigen Fällen postlingual bis ins Erwachsenenalter reichen. Typisch ist eine abfallende Hörkurve mit höhergradiger Involvierung der Frequenzen im Hochtonbereich.

Wir konstatieren, dass ein LEDS in der Mehrzahl der Fälle mit einem progredienten oder fluktuierend progredientem Verlauf assoziiert ist. Hörstürze sind ein häufiges Phänomen und können bei einem Teil der Patienten rezidivierend auftreten. Der Zeitpunkt der Progredienz und der Episoden mit plötzlichem Hörverlust liegt typischerweise in der späteren Kindheit und in der Adoleszenz, kann aber auch bis in das frühe Erwachsenenalter hinreichen.

In der Literatur fehlen bis jetzt Langzeitbeobachtungen und Längsschnittstudien zum outcome bei LEDS- Patienten, so dass die wahre Prävalenz der progredienten Fälle vermutlich unterschätzt wird.

Diese klinischen Merkmale stehen im Gegensatz zum Verlauf der Schwerhörigkeit bei Kindern mit anderer Ätiologie, die sich durch eine geringere Frequenz von progredienten Verläufen, der Seltenheit von Hörstürzen und dem frühzeitigen Auftreten eines möglichen Progresses unterscheiden.

LEDS-Patienten bedürfen damit eines differenten Managements in Diagnose und Überwachung. Eine frühzeitige radiologische Diagnostik ist die Voraussetzung zur Identifizierung der betreffenden Fälle erforderlich.

Da es sich um die häufigste radiologisch nachweisbare Innenohrmissbildung handelt, sollten alle Kinder, bei denen klinisch der Verdacht besteht, radiologisch abgeklärt werden. Nachfolgend ist eine langfristige audiometrische Kontrolle erforderlich. Progredienz bis zur Taubheit kann bis zum frühen Erwachsenenalter auftreten und die Therapiestrategien - Hörgeräteversorgung vs. Cochlea-Implantat - ändern.

LEDS-Patienten und ihre Angehörigen müssen über die Gefahr eines plötzlichen Hörverlustes aufgeklärt werden. Präventionsmaßnahmen können die Vermeidung von bestimmten sportlichen Aktivitäten, die mit einer Erschütterung und Druckschwankungen am Kopf einhergehen sein. Ob eine solche Prävention einen progredienten Verlauf verhindern oder verlangsamen kann, ist bis jetzt nicht gesichert.

6 Zusammenfassung

Obwohl der erweiterte Ductus und Saccus endolymphaticus die häufigste radiologisch nachweisbare Innenohrmissbildung bei Patienten mit sensorineuraler Schwerhörigkeit darstellt, ist dieses Krankheitsbild in Deutschland sowohl bei Radiologen als auch bei HNO-Ärzten wenig bekannt. Ziel dieser Arbeit war es, typische radiologische und klinische Aspekte des LEDES im eigenen umfangreichen Patientengut herauszuarbeiten.

Die vorliegende Studie wertete die radiologischen und klinischen Daten von 17 Patienten mit einem LEDES, die unter 169 Patienten retrospektiv identifiziert wurden, aus. Das Studienkollektiv rekrutierte sich aus unter Missbildungsverdacht zur radiologischen Diagnostik überwiesenen Patienten der Universitätsklinik Leipzig von 1994 bis 2001 und des Klinikums der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg von 1997 bis 2002.

Die radiologische Auswertung erfolgte anhand des vorliegenden Bildmaterials der durchgeführten HR-CT und/oder MRT der Felsenbeine. In 28 Felsenbeinen bei 17 Patienten wurde ein LEDES diagnostiziert, dieses trat bei 11 Fällen bilateral, bei 6 Fällen unilateral auf. In 15 Felsenbeinen war das LEDES die einzige radiologisch nachweisbare Missbildung, bei 13 Felsenbeinen fanden sich assoziierte Missbildungen des Innenohrs, die am häufigsten das Vestibulum gefolgt von der Cochlea betrafen. Milde Dysplasien wie ein verplumptes Vestibulum oder eine auf 1,5 Windungen verkürzte Cochlea (Mondini-Deformität) standen im Vordergrund. Eine Patientin zeigte neben einer schwerer Cochleadysplasie (bläschenförmige Cochlea) und einem verplumpten Vestibulum eine Aplasie des N. cochlearis.

MRT und CT sind gleichermaßen zur Diagnosesicherung des LEDES geeignet. Bei Patienten, die mit beiden Methoden untersucht wurden, zeigte sich bis auf eine Ausnahme eine Übereinstimmung in der Diagnose LEDES. Ein Fall mit positivem Befund in der CT wurde als MRT falsch negativ eingeordnet. Die MRT war der CT in der Diagnose der assoziierten Missbildungen überlegen. Dagegen konnten mit der CT in allen Felsenbeinen mit LEDES ipsilaterale Mittelohrmissbildungen ausgeschlossen werden. Bei einer Patientin lag eine kombinierte Missbildung vor, die auf einer Seite das Innenohr unter Einschluss eines LEDES kontralateral das Mittelohr in Form einer Atresia auris congenita Altmann III involvierte.

Entscheidend für die diagnostische Sicherheit beider Methoden sind die nunmehr als Standard determinierten Untersuchungsprotokolle mit Verwendung dünner

Schichten (max. 1 mm im CT bzw. Submillimeterbereich im MRT) und hochauflösender Algorithmen.

Die Patienten mit LEDS zeigten ein typisches Krankheitsbild. Bei 20 von 28 Ohren war eine rein sensorineurale Schwerhörigkeit zu beobachten, 7 Ohren wiesen zusätzlich eine Schallleitungsschwerhörigkeit ohne verifizierbare eigenständige Pathologie seitens des Mittelohrs auf. Ein Ohr mit bildmorphologischen Zeichen eines LEDS war zum Zeitpunkt der radiologischen Diagnose hinsichtlich der Innenohrfunktion unauffällig. Der Beginn der Erkrankung lag bei 15 Patienten in der Kindheit, von diesen wurden 3 Fälle prälingual diagnostiziert. Bei 3 Kindern mit einer asymmetrischen Hörstörung fiel die SNHL erst nach dem Schuleintritt auf. Bei 18 von 28 Ohren zeigte sich in der Audiometrie eine stärkere Involvierung der hohen Frequenzen mit dem Bild einer abfallenden Konfiguration der Hörkurve.

Als typisches Merkmal der Erkrankung fand sich bei 17 von 26 Ohren mit seriellen Audiogrammen ein Progress der Schwerhörigkeit jenseits des 6. Lebensjahres, in der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter. Bei 11 der progredienten Ohren waren Hörstürze teilweise auch rezidivierend zu verzeichnen. Triggermechanismen bestanden in Bagateltraumata am Kopf, Erkältungen, Unfällen und bei zwei Frauen in Presswehen bei der Geburt ihrer Kinder.

Die klinischen Merkmale der progredienten, mit Hörstürzen vergesellschafteten sensorineuralen Schwerhörigkeit und dem Zeitpunkt des Progresses in der Adoleszenz unterscheiden LEDS-Patienten vom Patientenkollektiv mit SNHL anderer Ätiologie. Die frühzeitige Identifizierung der Patienten erfordert eine radiologische Schnittbildgebung. Patienten mit einem LEDS sollten in spezialisierten Zentren langfristig audiometrisch überwacht werden, um progredienten Verläufen erkennen zu können. Eine Aufklärung der betroffenen Patienten und ihrer Angehörigen erscheint insbesondere hinsichtlich eines möglichen progredienten Verlaufes und einer Adaptation der Lebensführung erforderlich. Im Falle eines Progresses sollte auch im Jugend- und Erwachsenenalter bei hochgradigem Hörverlust die Indikation zum Cochlea-Implantat frühzeitig überprüft werden.

Neue Ansätze zur Erklärung der Pathogenese eröffnen genetische Studien am Tiermodell einer pds-negativen Maus, die eine fehlende Expression von Pendrin und nachfolgend den Phänotyp eines Pendred-Syndroms aufweist. Dieses Syndrom ist in 85% der Fälle mit einem LEDS vergesellschaftet. Die in diesem Tiermodell nachweisbare Störung der endolymphatischen Homöostase mit dem nachfolgenden Defekt an einem Kaliumkanal scheint eine Schlüsselrolle in der Ausbildung eines

LEDS zu spielen, in dessen Folge es zur Schädigung der sensorischen Haarzellen kommt.

Der stärkere Verlust der hohen Frequenzen, die in der basalen Cochleawindung kodiert sind und die Sensibilität auf mechanische Reize, wie sie die von Druckschwankungen getriggerten Hörstürze vermuten lassen, unterstützen die Druckwellentheorie. Nach dieser kommt es zur mechanischen Übertragung von Druckwellen auf die Cochlea, die zu einer zusätzlichen Schädigung der Haarzellen führt.

7 **Literaturverzeichnis**

- [1] **Abe S**, Usami S, Hoover DM, Cohn E, Shinkawa H, Kimberling WJ: Fluctuating sensorineural hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct maps to 7q31, the region containing the Pendred gene. *Am J Med Genet* 82(4) (1999) 322-8
- [2] **Antonelli PJ**, Nall AV, Lemmerling MM, Mancuso AA, Kubilis PS: Hearing loss with cochlear modiolar defects and large vestibular aqueducts. *Am J Otol* 19 (1998) 306-12
- [3] **Arcand P**, Desrosiers M, Dube J, Abela A: The large vestibular aqueduct syndrome and sensorineural hearing loss in the pediatric population. *J Otolaryngol* 20 (1991) 247-50
- [4] **Arensberg IK**: Abnormalities, congenital anomalies and unusual anatomic variations of the endolymphatic sac and vestibular aqueduct. *Am J Otol* 2 (1980) 118-49
- [5] **Aschendorff A**, Marangos N, Laszig R: Large vestibular aqueduct syndrome and its implication for cochlear implant surgery. *Am J Otol* 18(6 Suppl) (1997) 57
- [6] **Au G**, Gibson W: Cochlear implantation in children with large vestibular aqueduct syndrome. *Am J Otol* 20 (1999) 183-6
- [7] **Bagger-Sjoback D**, Jansson B, Friberg U, Rask-Andersen H: Three-dimensional anatomy of the human endolymphatic sac. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 116(3) (1990) 345-9
- [8] **Bagger-Sjoback D**: Surgical anatomy of the endolymphatic sac. *Am J Otol* 14 (1993) 576-9
- [9] **Becker W, Naumann HH, Pfaltz CR**: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 3. Aufl., Thieme Stuttgart, New York, 1986, S. 78
- [10] **Berrettini S**, Forli F, Franceschini SS, Ravecca F, Massimetti M, Neri E: Distal renal tubular acidosis associated with isolated large vestibular aqueduct and sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 111 (2002) 385-91
- [11] **Bichey BG**, Hoversland JM, Wynne MK, Miyamoto RT: Changes in quality of life and the cost-utility associated with cochlear implantation in patients with large vestibular aqueduct syndrome. *Otol Neurotol* 23 (3) (2002) 323-7
- [12] **Bitner-Glindzicz M**: Hereditary deafness and phenotyping in humans. *Br Med Bull* 6) (2002) 73-94

- [13] **Blomqvist SR**, Vidarsson H, Fitzgerald S, Johansson BR, Ollerstam A, Brown R, Persson AE, Bergstrom G G, Enerback S: Distal renal tubular acidosis in mice that lack the forkhead transcription factor Foxi1. *J Clin Invest* 113(11) (2004) 1560-70
- [14] **Bogazzi F**, Russo D, Raggi F, Ultimieri F, Berrettini S, Forli F, Grasso L, Ceccarelli C, Mariotti S, Pinchera A, Bartalena L, Martino E: Mutations in the SLC26A4 (pendrin) gene in patients with sensorineural deafness and enlarged vestibular aqueduct. *Endocrinol Invest* 27(5) (2004) 430-5
- [15] **Brookhouser PE**, Worthington DW, Kelly WJ: Fluctuating and/or progressive sensorineural hearing loss in children. *Laryngoscope* 104 (1994) 958-64
- [16] **Brookhouser PE**: Fluctuating sensorineural hearing loss in children. *Otolaryngol Clin North Am* 35(4) (2002) 909-23
- [17] **Böhme G** und Welzl-Müller K: Audiometrie: Hörprüfungen im Erwachsenen- und Kindesalter; ein Lehrbuch. Huber, Bern usw., 1998, S. 73
- [18] **Callison DM**, Horn KL: Large vestibular aqueduct syndrome an overlooked etiology for progressive childhood hearing loss. *J Am Acad Audiol* 9(4) (1998) 285-91
- [19] **Campbell C**, Cucci RA, Prasad S, Green GE, Edeal JB, Galer CE, Karniski LP, Sheffield VC, Smith RJ: Pendred syndrome, DFNB4, and PDS/SLC26A4 identification of eight novel mutations and possible genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat* 17(5) (2001) 403-11
- [20] **Casselmann JW**, Kuhweide R, Ampe W, D'Hont G, Offeciers EF, Faes WK, Pattyn G: Inner ear malformations in patients with sensorineural hearing loss detection with gradient-echo (3DFT-CISS) MRI. *Neuroradiology* 38(3) (1996) 278-86
- [21] **Ceruti S**, Stinckens C, Cremers CW, Casselman JW: Temporal bone anomalies in the branchio-oto-renal syndrome detailed computed tomographic and magnetic resonance imaging findings. *Otol Neurotol* 23(2) (2002) 200-7
- [22] **Chen A**, Francis M, Ni L, Cremers CW, Kimberling WJ, Sato Y, Phelps PD, Bellman SC, Wagner MJ, Pembrey M: Phenotypic manifestations of branchio-oto-renal syndrome. *Am J Med Genet* 58(4) (1995) 365-70
- [23] **Cremers WR**, Bolder C, Admiraal RJ, Everett LA, Joosten FB, van Hauwe P, Green ED, Otten BJ: Progressive sensorineural hearing loss and a widened vestibular aqueduct in Pendred syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124(5) (1998) 501-5

- [24] **Coyle B**, Coffey R, Armour JA, Gausden E, Hochberg Z, Grossman A, Britton K, Pembrey M, Reardon W, Trembath R: Pendred syndrome (goitre and sensorineural hearing loss) maps to chromosome 7 in the region containing the nonsyndromic deafness gene DFNB4. *Nat Genet* 12(4) (1996) 421-3
- [25] **Dahlen RT**, Harnsberger HR, Gray SD, Shelton C, Allen R, Parkin JL, Scalzo D: Overlapping thin-section fast spin-echo MR of the large vestibular aqueduct syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 18(1) (1997) 67-75
- [26] **Danckwardt-Lilliestrom N**, Friberg U, Kinnefors A, Rask-Andersen H: Ultrastructural analysis of 20 intraosseous endolymphatic sacs from patients with cerebello-pontine angle tumours. A surgically obtained control material for histopathological studies. *Auris Nasus Larynx*. 27(4) (2000) 311-21
- [27] **Davidson HC**, Harnsberger HR, Lemmerling MM, Mancuso AA, White DK, Tong KA, Dahlen RT, Shelton C: MR evaluation of vestibulocochlear anomalies associated with large endolymphatic duct and sac. *AJNR Am J Neuroradiol* 20(8) (1999) 1435-41
- [28] **Eberhardt KE**, Hollenbach HP, Deimling M, Huk WJ, Pahnke J: High-resolution magnetic resonance imaging of the endolymphatic duct and sac *MAGMA* 3(2) (1995) 77-81
- [29] **Emmett JR**: The large vestibular aqueduct syndrome. *Am J Otol* 6(5) (1985) 387-415
- [30] **Everett LA**, Belyantseva IA, Noben-Trauth K, Cantos R, Chen A, Thakkar SI, Hoogstraten-Miller SL, Kachar B, Wu DK, Green ED: Targeted disruption of mouse *Pds* provides insight about the inner-ear defects encountered in Pendred syndrome. *Hum Mol Genet* 10(2) (2001) 153-61
- [31] **Everett LA**, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, Adawi F, Hazani E, Nassir E, Baxevanis AD, Sheffield VC, Green ED: Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (*PDS*). *Nat Genet* 17 (1997) 411–422
- [32] **Everett LA**, Morsli H, Wu DK, Green ED: Expression pattern of the mouse ortholog of the Pendred's syndrome gene (*Pds*) suggests a key role for pendrin in the inner ear. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(17) (1999) 9727-32
- [33] **Fahy CP**, Carney AS, Nikolopoulos TP, Ludman CN, Gibbin KP: Cochlear implantation in children with large vestibular aqueduct syndrome and a review of the syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 59(3) (2001) 207-15
- [34] **Fraser GR**, Morgan ME, Trotter WR: The syndrome of sporadic goitre and congenital deafness. *Q J Med* 29 (1960) 279-95

- [35] **Fugazzola L**, Cerutti N, Mannavola D, Crino A, Cassio A, Gasparoni P, Vannucchi G, Beck-Peccoz P: Differential diagnosis between Pendred and pseudo-Pendred syndromes clinical, radiologic, and molecular studies. *Pediatr Res* 51(4) (2002) 479-84
- [36] **Fugazzola L**, Mannavola D, Cerutti N, Maghnie M, Pagella F, Bianchi P, Weber G, Persani L, Beck-Peccoz P: Molecular analysis of the Pendred's syndrome gene and magnetic resonance imaging studies of the inner ear are essential for the diagnosis of true Pendred's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 85(7) (2000) 2469-75
- [37] **Fujita S**, Sando I: Three-dimensional course of the vestibular aqueduct. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 253(3) (1996) 122-5
- [38] **Govaerts PJ**, Casselman J, Daemers K, De Ceulaer G, Somers T, Offeciers FE: Audiological findings in large vestibular aqueduct syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 51(3) (1999) 157-64
- [39] **Griffith AJ**, Arts A, Downs C, Innis JW, Shepard NT, Sheldon S, Gebarski SS: Familial large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope* 106(8) (1996) 960-5
- [40] **Gussen R**: The endolymphatic sac in Mondini disorder. *Arch Otorhinolaryngol* 242(1) (1985) 71-6
- [41] **Gussen R**: Sudden deafness associated with bilateral Reissner's membrane ruptures. *Am J Otolaryngol* 4(1) (1983) 27-32
- [42] **Harker LA**, Vanderheiden S, Veazey D, Gentile N, McCleary E: Multichannel cochlear implantation in children with large vestibular aqueduct syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 177 (1999) 39-43
- [43] **Harnsberger HR**, Dahlen RT, Shelton C, Gray SD, Parkin JL: Advanced techniques in magnetic resonance imaging in the evaluation of the large endolymphatic duct and sac syndrome *Laryngoscope* 105(10) (1995) 1037-42
- [44] **Hartley GJ**, Phelps PD: Minor works of Carlo Mondini. The anatomical section of a boy born deaf. *Am J Otol* 18(3) (1997) 288-93
- [45] **Hirsch BE**, Weissman JL, Curtin HD, Kamerer DB: Magnetic resonance imaging of the large vestibular aqueduct. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 118(10) (1992) 1124-7
- [46] **Hulander M**, Kiernan AE, Blomqvist SR, Carlsson P, Samuelsson EJ, Johansson BR, Steel KP, Enerback S: Lack of pendrin expression leads to deafness and expansion of the endolymphatic compartment in inner ears of Foxi1 null mutant mice. *Development* 130(9) (2003) 2013-25
- [47] **Hultgard-Ekwall AK**, Couloigner V, Rubin K, Rask-Andersen H: Network organization of interstitial connective tissue cells in the human endolymphatic duct. *J Histochem Cytochem* 51(11) (2003) 1491-500

- [48] **Hvidberg-Hansen J**, Jorgensen MB: The inner ear in Pendred's syndrome. *Acta Otolaryngol* 66(1) (1968) 129-35
- [49] **Jackler RK**, Luxford WM, House WF: Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis. *Laryngoscope*. 97(Suppl 40) (1987) 2-14
- [50] **Jackler RK**, De La Cruz A: The large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope* 99(12) (1989) 1238-42; discussion 1242-3
- [51] **Johansen IR**, Hauch AM, Christensen B, Parving: A longitudinal study of hearing impairment in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 68(9) (2004) 1157-65
- [52] **Johnsen T**, Larsen C, Friis J, Hougaard-Jensen F: Pendred's syndrome. Acoustic, vestibular and radiological findings in 17 unrelated patients. *J Laryngol Otol* 101(11) (1987) 1187-92
- [53] **Karet FE**, Finberg KE, Nelson RD, Nayir A, Mocan H et. al.: Mutations in the gene encoding B1 subunit of H⁺-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness *Nat Genet* 21(1) (1999) 84-90
- [54] **Kemperman MH**, Koch SM, Kumar S, Huygen PL, Joosten FB, Cremers CW: Evidence of progression and fluctuation of hearing impairment in branchio-oto-renal syndrome. *Int J Audiol* 43(9) (2004) 523-32
- [55] **Kerr AG**, Smyth GD: Destruction of the endolymphatic sac in the cat. *J Laryngol Otol* 90(9) (1976) 841-3
- [56] **Kimura RS**: Animal models of endolymphatic hydrops. *Am J Otolaryngol* 3(6) (1982) 447-51
- [57] **Kitamura K**, Takahashi K, Noguchi Y, Kuroishikawa Y, Tamagawa Y, Ishikawa K, Ichimura K, Hagiwara H: Mutations of the Pendred syndrome gene (PDS) in patients with large vestibular aqueduct. *Acta Otolaryngol* 120(2) (2000) 137-41
- [58] **Klingebiel R**, Bockmuhl U, Werbs M, Freigang B, Vorwerk W, Thieme N, Lehmann R: Visualization of inner ear dysplasias in patients with sensorineural hearing loss. *Acta Radiol* 42(6) (2001) 574-81
- [59] **Kodama A**, Sando I: 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 (1982) 13-20
- [60] **Kodama A**, Sando I: Postnatal development of the vestibular aqueduct and endolymphatic sac. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 96 (1982) 3-12
- [61] **Kösling S**, Schneider-Möbius CH, König E, Meister EF: Computertomographie bei Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf eine Felsenbeinmißbildung. *Radiologe* 37 (1997) 971-976

- [62] **Koesling S**, Krueger M, Dietrich J, Wolf HD, Trommer G: CISS Imaging of the Temporal Bone: Normal Anatomy and Pathological Findings. *Radiology* 209 (1998) 424
- [63] **Kösling S**, Jüttemann S, Amaya B, Rasinski CH, Bloching M, König E: Stellenwert der MRT bei Verdacht auf Innenohrmissbildung. *Fortschr Röntgenstr* 175 (2003) 1639-1646
- [64] **Koesling S**, Rasinski CH, Amaya B: Imaging and clinical findings in large endolymphatic duct and sac syndrome. *Europ J Radiol* 57 (2006) 54-62
- [65] **Lai CC**, Shiao AS: Chronological changes of hearing in pediatric patients with large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope* 114(5) (2004) 832-8
- [66] **Lemmerling MM**, Mancuso AA, Antonelli PJ, Kubilis PS: Normal modiolus CT appearance in patients with a large vestibular aqueduct. *Radiology* 204(1) (1997) 213-9
- [67] **Levenson MJ**, Parisier SC, Jacobs M, Edelstein DR: The large vestibular aqueduct syndrome in children. A review of 12 cases and the description of a new clinical entity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115(1) (1989) 54-8
- [68] **Li XC**, Everett LA, Lalwani AK, Desmukh D, Friedman TB, Green ED, Wilcox ER: A mutation in PDS causes non-syndromic recessive deafness. *Nat Genet* 18(3) (1998) 215-7
- [69] **Loundon N**, Rouillon I, Munier N, Marlin S, Roger G, Garabedian EN: Cochlear implantation in children with internal ear malformations. *Otol Neurotol* 26(4) (2005) 668-73
- [70] **Luxon LM**, Cohen M, Coffey RA, Phelps PD, Britton KE, Jan H, Trembath RC, Reardon W: Neuro-otological findings in Pendred syndrome. *Int J Audiol* 42(2) (2003) 82-8
- [71] **Madden C**, Halsted M, Benton C, Greinwald J, Choo D: Enlarged vestibular aqueduct syndrome in the pediatric population. *Otol Neurotol* 24(4) (2003) 625-32
- [72] **Mafee MF**, Charletta D, Kumar A, Belmont H: Large vestibular aqueduct and congenital sensorineural hearing loss. *Am J Neuroradiol* 13(2) (1992) 805-19
- [73] **Mafee MF**: Congenital sensorineural hearing loss and enlarged endolymphatic sac and duct role of magnetic resonance imaging and computed tomography. *Top Magn Reson Imaging* 11(1) (2000) 10-24
- [74] **Miyamoto RT**, Bichey BG, Wynne MK, Kirk KI: Cochlear implantation with large vestibular aqueduct syndrome *Laryngoscope* 112 (2002) 1178-82

- [75] **Morgans ME**, Trotter WR: Association of congenital deafness with goitre: the nature of the thyroid defect. *Lancet* 1 (1958) 607–609
- [76] **Naganawa S**, Ito T, Iwayama E, Fukatsu H, Ishigaki T, Nakashima T, Ichinose N: MR imaging of the cochlear modiolus area measurement in healthy subjects and in patients with a large endolymphatic duct and sac. *Radiology* 213(3) (1999) 819-23
- [77] **Naganawa S**, Koshikawa T, Fukatsu H, Ishigaki T, Nakashima T: Serial MR imaging studies in enlarged endolymphatic duct and sac syndrome. *Eur Radiol* 12 Suppl 3 (2002) 114-7
- [78] **Naganawa S**, Koshikawa T, Iwayama E, Fukatsu H, Ishiguchi T, Ishigaki T, Ikeda M, Nakashima T, Ichinose N: MR imaging of the enlarged endolymphatic duct and sac syndrome by use of a 3D fast asymmetric spin-echo sequence volume and signal-intensity measurement of the endolymphatic duct and sac and area measurement of the cochlear modiolus. *AJNR Am J Neuroradiol* 21(9) (2000) 1664-9
- [79] **Naganawa S**, Koshikawa T, Fukatsu H, Ishigaki T, Sato E, Sugiura M, Yoshino T, Nakashima T: Enlarged endolymphatic duct and sac syndrome: relationship between MR findings and genotype of mutation in Pendred syndrome gene. *Magn Reson Imaging* 22(1) 2004 25-30.
- [80] **Nowak KC**, Messner AH: Isolated large vestibular aqueduct syndrome in a family. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109(1) (2000) 40-4
- [81] **Okamoto K**, Ito J, Furusawa T, Sakai K, Horikawa S, Tokiguchi S: MRI of enlarged endolymphatic sacs in the large vestibular aqueduct syndrome. *Neuroradiology* 40(3) (1998) 167-72
- [82] **Okumura T**, Takahashi H, Honjo I, Takagi A, Azato R: Magnetic resonance imaging of patients with large vestibular aqueducts. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 253(7) (1996) 425-8
- [83] **Okumura T**, Takahashi H, Honjo I, Takagi A, Mitamura K: Sensorineural hearing loss in patients with large vestibular aqueduct. *Laryngoscope* 105 (1995) 289-93; discussion 293-4
- [84] **Paparella MM**: Mondini's deafness. A review of histopathology. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2 (1980) 1-10
- [85] **Park AH**, Kou B, Hotaling A, Azar-Kia B, Leonetti J, Papsin B: Clinical course of pediatric congenital inner ear malformations. *Laryngoscope* 110 (2000) 1715-9
- [86] **Park HJ**, Shaikat S, Liu XZ, Hahn SH, Naz S, Ghosh M, Kim HN, Moon SK, Abe S, Tukamoto K, Riazuddin S, Kabra M, Erdenetungalag R, Radnaabazar J, Khan S, Pandya A, Usami SI, Nance WE, Wilcox ER, Riazuddin S, Griffith AJ: Origins and frequencies of SLC26A4 (PDS) mutations in east and south Asians global implications for the epidemiology of deafness. *J Med Genet* 40(4) (2003) 242-8

- [87] **Parry DA**, Booth T, Roland PS: Advantages of Magnetic Resonance Imaging over Computed Tomography in Preoperative Evaluation of Pediatric Cochlear Implant Candidates. *Otol Neurotol* 26(5) (2005) 976-82
- [88] **Pendred V**: Deaf-mutism and goitre. *Lancet* 11 (1896) 532
- [89] **Phelps PD**, Coffey RA, Trembath RC, Luxon LM, Grossman AB, Britton KE, Kendall-Taylor P, Graham JM, Cadge BC, Stephens SG, Pembrey ME, Reardon W: Radiological malformations of the ear in Pendred syndrome. *Clin Radiol* 53(4) (1998) 268-73
- [90] **Phelps PD**, Mahoney CF, Luxon LM: Large endolymphatic sac. A congenital deformity of the inner ear shown by magnetic resonance imaging. *J Laryngol Otol* 111(8) (1997) 754-6
- [91] **Phelps PD**: Large vestibular aqueduct: large endolymphatic sac? *J Laryngol Otol* 110(12) (1996) 1103-4#
- [92] **Pittman AL**, Stelmachowicz PG: Hearing loss in children and adults audiometric configuration, asymmetry, and progression. *Ear Hear* 24(3) (2003) 198-205
- [93] **Pyle GM**: Embryological development and large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope* 110(11) (2000) 1837-42
- [94] **Ramirez-Camacho R**, Ramon Garcia Berrocal J, Arellano B, Trinidad A: Familial isolated unilateral large vestibular aqueduct syndrome. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 65(1) (2003) 45-8
- [95] **Reardon W**, Coffey RA, Phelps PD: Pendred syndrome—100 years of underascertainment? *Q J Med* 90 (1997) 443–447
- [96] **Schuhknecht HF**: Pathology of the ear. Second Edition. Lea & Febinger, Philadelphia, Baltimore, Honk Kong, (usw.) 1993 S. 62-65
- [97] **Schuhknecht HF**: Pathology of the ear. Second Edition. Lea & Febinger, Philadelphia, Baltimore, Honk Kong, (usw.) 1993 S. 101
- [98] **Schessel DA**, Nedzelski JM: Presentation of large vestibular aqueduct syndrome to a dizziness unit. *J Otolaryngol* 21(4) (1992) 265-9
- [99] **Seitz J**, Held P, Waldeck A, Strotzer M, Volk M, Strutz J, Feuerbach S: Value of high-resolution MR in patients scheduled for cochlear implantation. *Acta Radiol* 42(6) (2001) 568-73
- [100] **Seitz J**, Held P, Waldeck A, Volk M, Lenhart M, Strotzer: M 3D CISS, 3D MP-PAGE and 2D TSE for the preoperative MRI prior to cochlear implantation. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 172(3) (2000) 227-31

- [101] **Sheffield VC**, Kraiem Z, Beck JC, Nishimura D, Stone EM, Salameh M, Sadeh O, Glaser B: Pendred syndrome maps to chromosome 7q21-34 and is caused by an intrinsic defect in thyroid iodine organification. *Nat Genet.* 12(4) 1996 424-6
- [102] **Shirazi A**, Fenton JE, Fagan PA: Large vestibular aqueduct syndrome and stapes fixation. *J Laryngol Otol* 108(11) (1994) 989-90
- [103] **Slattery WH 3rd**, Luxford WM: Cochlear implantation in the congenital malformed cochlea. *Laryngoscope* 105(11) (1995) 1184-7
- [104] **Stinckens C**, Standaert L, Casselman JW, Huygen PL, Kumar S, Van de Wallen J, Cremers CW: The presence of a widened vestibular aqueduct and progressive sensorineural hearing loss in the branchio-oto-renal syndrome. A family study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 59(3) (2001) 163-72
- [105] **Stover EH**, Borthwick KJ, Bavalia C, Eady N, Fritz DM, Rungroj N, Giersch AB, Morton CC, Axon PR, Akil I, Al-Sabban EA, Baguley DM, Bianca S, Bakaloglu A, Bircan Z, Chauveau D, Clermont MJ, Guala A, Hulton SA, Kroes H, Li Volti G, Mir S, Mocan H, Nayir A, Ozen S, Rodriguez Soriano J, Sanjad SA, Tasic V, Taylor CM, Topaloglu R, Smith AN, Karet FE: Novel ATP6V1B1 and ATP6V0A4 mutations in autosomal recessive distal renal tubular acidosis with new evidence for hearing loss. *J Med Genet* 39(11) (2002) 796-803
- [106] **Swartz JD**, Yussen PS, Mandell DW, Mikaelian DO, Berger AS, Wolfson RJ: The vestibular aqueduct syndrome: computed tomographic appearance. *Clin Radiol* 36(3) (1985) 241-3
- [107] **Temple RH**, Ramsden RT, Axon PR, Saeed SR: The large vestibular aqueduct syndrome: the role of cochlear implantation in its management. *Clin Otolaryngol* 24(4) (1999) 301-6
- [108] **Tong KA**, Harnsberger HR, Dahlen RT, Carey JC, Ward K: Large vestibular aqueduct syndrome a genetic disease? *AJR Am J Roentgenol* 168(4) (1997) 1097-101
- [109] **Usami S**, Abe S, Weston MD, Shinkawa H, Van Camp G, Kimberling WJ: Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations. *Hum Genet* 104(2) (1999) 188-92
- [110] **Valvassori GE**, Clemis JD: The large vestibular aqueduct syndrome *Laryngoscope* 88 (1978) 723-8
- [111] **Valvassori GE**: The large vestibular aqueduct and associated anomalies of the inner ear. *Otolaryngol Clin North Am* 16(1) (1983) 95-101
- [112] **Walsh RM**, Ayshford CA, Chavda SV, Proops DW: Large vestibular aqueduct syndrome. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 61(1) (1999) 41-4

- [113] **Wangemann P**, Itza EM, Albrecht B, Wu T, Jabba SV, Maganti RJ, Ho Lee J, Everett LA, Wall SM, Royaux IE, Green ED, Marcus DC: Loss of KCNJ10 protein expression abolishes endocochlear potential and causes deafness in Pendred syndrome mouse model. *BMC Med* 2(1) (2004) 30
- [114] **Welling DB**, Slater PW, Martyn MD, Antonelli PJ, Gantz BJ, Luxford WM, Shelton C: Sensorineural hearing loss after occlusion of the enlarged vestibular aqueduct. *Am J Otol* 20(3) (1999) 338-43
- [115] **Wibrand HF**: The vestibular aqueduct and paravestibular canal: an *Acta Radiol* 15 (1974) 337-355
- [116] **Wilson DF**, Hodgson RS, Talbot JM: Endolymphatic sac obliteration for large vestibular aqueduct syndrome. *Am J Otol* 18(1) (1997) 101-6
- [117] **Yetiser S**, Kertmen M, Ozkaptan Y: Vestibular disturbance in patients with large vestibular aqueduct syndrome (LVAS). *Acta Otolaryngol* 119(6) (1999) 641-6
- [118] **Zalzal GH**, Tomaski SM, Vezina LG, Bjornsti P, Grundfast KM: Enlarged vestibular aqueduct and sensorineural hearing loss in childhood. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121(1) (1995) 23-8

8 Thesen

1. Bei 20% der Patienten mit einer sensorineuralen Schwerhörigkeit (SNHL), die sich von Geburt an oder in der Kindheit manifestiert, werden radiologisch Missbildungen am Innenohr nachgewiesen. Unter diesen stellt der erweiterte Ductus und Saccus endolymphaticus (LEDS) die häufigste Malformation dar und macht ca. 50% aller morphologisch visualisierbaren Befunde aus. Ungeachtet der relativen Häufigkeit ist dieses Krankheitsbild in Deutschland sowohl bei Radiologen als auch bei HNO-Ärzten wenig bekannt.
2. Ziel der Arbeit war es, aus dem eigenen umfangreichen Patientenkollektiv typische radiologische Befunde herauszuarbeiten und die assoziierten klinischen Symptome zu analysieren.
3. Die vorliegende Studie wertete die radiologischen und klinischen Daten von 17 Patienten mit einem LEDS, die unter 169 Patienten retrospektiv identifiziert wurden, aus. Das Studienkollektiv rekrutierte sich aus unter Missbildungsverdacht zur radiologischen Diagnostik überwiesenen Patienten an den radiologischen Kliniken der Universität Leipzig von 1994 bis 2001 und der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg von 1997 bis 2002.
4. Die zur Auswertung verwendeten Computertomographie- und/ oder Magnetresonanztomographie-Untersuchungen wurden nach Standardprotokollen der jeweiligen Fachabteilung für die Felsenbeindiagnostik durchgeführt. In 28 Felsenbeinen bei 17 Patienten wurde ein LEDS gefunden, darunter bei 11 Fällen bilateral. In 6 Fällen war es unilateral nachweisbar.
5. Der LEDS war sowohl als alleiniger morphologisch nachweisbarer Befund (15 Felsenbeine) als auch assoziiert mit anderen Innenohrmissbildungen (13 Felsenbeine) zu beobachten. Am häufigsten zeigten sich milde Dysplasien des Vestibulums und des Bogengangsystem gefolgt von Dysplasien der Cochlea in Form einer Mondini-Deformität. In einem Fall lag neben einer schweren Cochlea- und Vestibulumdysplasie auch eine Aplasie des N. cochlearis vor.
6. MRT und CT waren gleichermaßen zur Diagnosesicherung des LEDS geeignet. Bei Patienten, die mit beiden Methoden untersucht wurden, zeigte sich bis auf eine Ausnahme eine Übereinstimmung in der Diagnose LEDS.

7. Ein Ohr zeigte im CT einen deutlich dilatierten Aquaeductus vestibuli. In der MRT war die Weite des Ductus endolymphaticus aber geringer als der in den Einschlusskriterien definierte Grenzwert messbar. Wir ordneten diesen Fall als MRT-falsch negativ ein. Die MRT widerlegt unserer Meinung nach einen positiven CT-Befund nicht.
8. Die MRT war der CT in der Diagnose der assoziierten Innenohrmissbildungen überlegen. Dagegen konnten mit der CT in allen Felsenbeinen mit LEDES ipsilateral Mittelohrmissbildungen ausgeschlossen, in einem Fall mit einer schweren Malformation im Sinne einer Altmann III Deformität kontralateral nachgewiesen werden.
9. Entscheidend für die diagnostische Sicherheit der radiologischen Methoden sind spezieller Untersuchungsprotokolle für das Felsenbein mit Verwendung dünner Schichten (max. 1 mm im CT bzw. Submillimeterbereich im MRT) und hochauflösender Algorithmen (CT) und der CISS-Sequenz (MRT).
10. Das LEDES war mit einem typischen Krankheitsbild vergesellschaftet. Die Patienten boten überwiegend eine hochgradige sensorineurale Schwerhörigkeit (SNHL), 7 von 28 Ohren in unserer Studie zeigten eine kombinierte Schwerhörigkeit.
11. Der Beginn der Erkrankung lag bei 15 Patienten in der Kindheit, von diesen wurden 3 Fälle prälingual diagnostiziert. Bei 3 Kindern mit einer asymmetrischen Hörstörung fiel die SNHL erst nach dem Schuleintritt auf. Im Audiogramm zeigte sich in zu zwei Dritteln eine abfallende Konfiguration der Hörschwellenkurve, die eine stärkere Schädigung der höheren Frequenzen implizierte.
12. Als typisches Merkmal der Erkrankung fand sich bei 17 von 26 Ohren mit seriellen Audiogrammen ein Progress der Schwerhörigkeit jenseits des 6. Lebensjahres: vorwiegend in der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter. Bei 11 der progredienten Ohren waren Hörstürze teilweise auch rezidivierend zu verzeichnen.
13. Bei der Mehrzahl der Hörsturzepisoden konnten auslösende Trigger eruiert werden. Diese bestanden in Bagateltraumata am Kopf, Erkältungen, Unfällen und bei zwei Frauen in Presswehen bei der Geburt ihrer Kinder.

14. Die klinischen Merkmale der progredienten, mit Hörstürzen vergesellschafteten SNHL und der Zeitpunkt des Progresses in der Adoleszenz unterscheiden LE DS-Patienten von Patienten mit SNHL anderer Ätiologie.

15. LE DS-Patienten bedürfen eines angepassten Managements in Diagnose und Überwachung. Eine frühzeitige diagnostische Sicherung durch die radiologische Schnittbildgebung bildet dafür die geeignete Grundlage.

16. Neue Ansätze zur Erklärung der Pathogenese des LE DS eröffnen genetische Studien am Tiermodell einer pds-negativen Maus, die eine fehlende Expression von Pendrin und nachfolgend den Phänotyp eines Pendred-Syndroms aufweist. Dieses Syndrom ist in 85% der Fälle mit einem LE DS vergesellschaftet. Die in diesem Tiermodell nachweisbare Störung der endolymphatischen Homöostase mit dem nachfolgenden Defekt an einem Kalium-Kanal scheint eine Schlüsselrolle in der Ausbildung eines LE DS zu spielen, in dessen Folge es zur Schädigung der sensorischen Haarzellen kommt.

18. Der stärkere Verlust der hohen Tonfrequenzen, die in der basalen Cochleawindung kodiert sind, und die Sensibilität auf mechanische Reize, wie sie die von Druckschwankungen getriggerten Hörstürze vermuten lassen, unterstützen die Druckwellentheorie. Nach dieser kommt es zur mechanischen Übertragung von Druckwellen auf die Cochlea über den dilatierten Ductus endolymphaticus, die zu einer zusätzlichen Schädigung der Haarzellen führt.

19. Patienten mit einem LE DS sollten in spezialisierten Zentren langfristig audiometrisch überwacht werden, um progrediente Verläufe identifizieren zu können. Eine Aufklärung der betroffenen Patienten und ihrer Angehörigen erscheint insbesondere hinsichtlich eines möglichen progredienten Verlaufes und einer Adaptation der Lebensführung erforderlich. Im Falle eines Progresses sollte auch im Jugend- und Erwachsenenalter bei hochgradigem Hörverlust die Indikation zum Cochlea-Implantat frühzeitig überprüft werden.

Lebenslauf

Name: Beatrice Annett Amaya Carmona, geb. Hessel
Geburtsdatum: 15.09.1969
Geburtsort: Freiberg/ Sachsen
Familienstand: geschieden, 2 Kinder

Schulbildung

1976 – 1986 5. Polytechnische Oberschule, Halle Neustadt
1986 – 1988 Erweiterte Oberschule „Karl Marx“, Halle Neustadt
8/1988 Abitur

Studium

9/1988 – 8/1989 Vorpraktikum zum Medizinstudium im Krankenhaus
Halle - Dörlau
9/1989 – 6/1996 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther
Universität Halle Wittenberg
6/1996 2. Staatsexamen und Abschluss mit dem
Gesamtprädikat „Gut“
7/1996 – 7/1997 Stipendium der Heinrich Böll Stiftung

Berufliche Tätigkeit

8/1997 – 2/2005 Ärztin in Weiterbildung, Klinik für Diagnostische
Radiologie des Universitätsklinikum Halle
24.2.2005 Facharztprüfung für Diagnostische Radiologie
5/2001 – 3/2005 Funktionsoberärztin für die Bereiche
Mammadiagnostik, Computertomographie und MRT,
Klinik für Diagnostische Radiologie des
Universitätsklinikum Halle
4/2005 - 9/2005 Oberärztin, Klinik für Diagnostische Radiologie der
Universitätsklinikum Halle
10/2005 bis jetzt Oberärztin, Institut für Radiologie am Asklepios-
Krankenhaus Weißenfels-Hohenmölsen

Danksagung

Für die Ermöglichung der vorliegenden Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. med. R. P. Spielmann, Leiter der Klinik für Diagnostische Radiologie der Martin-Luther-Universität Halle.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. S. Kösling, stellvertretende Direktorin für Forschung und Lehre an der Klinik für diagnostische Radiologie der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg, für die Überlassung des interessanten Themas, die stetige ermutigende Betreuung und die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Für ihre Unterstützung bei der Auswertung der klinischen Daten und die hilfreiche Beratung hinsichtlich HNO-ärztlicher Fragestellungen danke ich Frau Dr. med. Ch. Rasinski, Oberärztin an der HNO – Klinik der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg und Frau Dr. med. E. König, ehemalige Oberärztin an der HNO - Klinik des Universitätsklinikum Leipzig.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Außerdem erkläre ich, dass ich weder zu diesem noch zu einem anderen Thema eine Dissertation an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg oder einer anderen Hochschule eingereicht habe.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in folgender Publikation veröffentlicht:

Koesling S, Rasinski CH, Amaya B: Imaging and clinical findings in large endolymphatic duct and sac syndrome. Eur J Radiol 57 (2006) 54-62

Halle, den 30.8.2006