

Aus der Klinik für Audiologie und Phoniatrie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der Stellenwert von PicROTOXIN, Elektrocochleographie und 3D-Endoskopie
in der Diagnostik und Therapie otolaryngologischer Erkrankungen**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Sebastian Weikert
aus München

Datum der Promotion: 23.06.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
Abstract	III
Zusammenfassung	IV
1. Einleitung	1
2. Material und Methodik	3
2.1 Picotoxin in der Therapie des Morbus Menière	3
2.2 ECoG vs. LF-DPOAE in der Diagnostik des endolymphatischen Hydrops	4
2.3 Entwicklung und Einsatz der 3D-Videolaryngostroboskopie	5
3. Ergebnisse	5
3.1 Picotoxin in der Therapie des Morbus Menière	5
3.2 ECoG vs. LF-DPOAE in der Diagnostik des endolymphatischen Hydrops	6
3.3 Entwicklung und Einsatz der 3D-Videolaryngostroboskopie	7
4. Diskussion	8
5. Literaturverzeichnis	12
Eidesstattliche Versicherung	15
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	16
Publikation 1	17
Publikation 2	23
Publikation 3	31
Lebenslauf	41
Publikationsliste	42
Danksagung	43

Abkürzungsverzeichnis

2D	zwei-dimensional
3D	drei-dimensional
4K	Ultra-HD-Auflösung (Anzahl horizontaler Bildpunkte ca. 4000 pixel)
AAO-HNS	Amerikanische Akademie für Otolaryngologie, Kopf- und Halschirurgie (American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery)
AP	Aktionspotential
CHE	Arbeitsgemeinschaft Hören und Gleichgewicht der AAO-HNO (Committee on Hearing and Equilibrium)
dB	Dezibel
DPOAE	Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen
ECoG	Elektrocochleographie
EH	endolymphatischer Hydrops
HD	hochauflösend (high definition)
LA	Lokalanästhesie
LF-DPOAE	Tiefton-modulierte (low-frequency modulated) DPOAE
HL.	Hörverlust (hearing loss)
MD	Morbus Menière (Menière's disease)
MI	Modulationsindex
ROC curve	Grenzwertoptimierungskurve (Receiver-Operating-Characteristic Kurve)
SD	Standardabweichung
SP	Summationspotential
VAS	Visuelle Analogskala
VLS	Videolaryngostroboskopie

Abstract

In this cumulative dissertation we examined the relevance of picotoxin, electrocochleography (ECoG) and three-dimensional (3D) endoscopy in the diagnosis and treatment of specific otolaryngological diseases.

In a first prospective clinical trial we investigated the effectiveness of picotoxin compared to the established betahistine medication in 41 patients with Menière's disease (MD). Eighteen of them received betahistine 3x12 mg, 23 had picotoxin-suppositories at 0.001 g three times a week. Frequency and intensity of the vertigo attacks were evaluated before, during and after treatment (mean follow up 12 months). As a result, both treatment groups showed a significant decrease of symptoms, with significant stronger effectiveness of picotoxin regarding the reduction of frequency and intensity of vertigo attacks. We conclude that picotoxin is a reasonable alternative in long-term MD therapy, which should have an important role in the treatment cascade.

In a second prospective investigation we compared transtympanic ECoG with the low-frequency distortion product otoacoustic emission test (LF-DPOAE) in diagnosing endolymphatic hydrops (EH) in 50 MD patients. LF-DPOAE and ECoG were performed on the same day after standard audiometry. In ECoG, enlarged amplitude of summation potential (SP) to action potential (AP) ratio was used as the diagnostic criterion for EH. In LF-DPOAE, we used the modulation index (MI) to detect EH if $MI < 0.5$. ECoG yielded a result in 46 patients, with enlarged SP/AP ratio in 23 patients (50%). Thirty-three patients provided assessable results in both tests. ECoG and LF-DPOAE yielded in 13 patients concordant and in 20 patients differing findings, without significant correlation between both tests. With ECoG as the gold standard for verifying EH we conclude that LF-DPOAE is not yet a suitable method for reliably diagnosing EH.

The objective of the third research project was to develop a 3D videolaryngostroboscopic (VLS) examination unit. The optical efficacy of newly developed rigid 3D endoscopes was examined in a laboratory setting. Diagnostic suitability was investigated in 100 subjects (50 male, 50 female) receiving 2D HD and 3D VLS. The 3D view offered enhanced visualization of laryngotracheal anatomy with qualitatively improved depth perception and spatial representation. This resulted in more precise indication of phonosurgical procedures, an increased accuracy in surgical planning, facilitated office-based endoscopic surgery, and better evaluation of prognostic factors for the outcome of phonosurgical interventions.

In summary, picotoxin, ECoG and 3D VLS showed an enormous potential for improving diagnosis and treatment of the investigated otolaryngological diseases.

Zusammenfassung

In dieser kumulativen Dissertation wurden die Relevanz von Picrotoxin, der Elektrokoehleographie (ECoG), sowie der drei-dimensionalen (3D) Endoskopie in der Diagnostik und Therapie spezifischer otolaryngologischer Erkrankungen untersucht.

In einer ersten, prospektiv klinischen Studie wurde die Wirksamkeit von Picrotoxin im Vergleich zur etablierten Betahistin-Medikation bei 41 Patienten mit Morbus Menière (MD) analysiert. Achtzehn von ihnen erhielten Betahistin 3x12 mg, 23 Patienten dreimal pro Woche 0,001 g Picrotoxin-Suppositorien. Häufigkeit und Intensität der Schwindelanfälle wurden vor, während und nach der Behandlung untersucht (mittlere Nachbeobachtungszeit 12 Monate). Als Ergebnis zeigten beide Behandlungsgruppen eine signifikante Symptomreduktion, mit einer signifikant stärkeren Wirksamkeit von Picrotoxin hinsichtlich der Verringerung der Häufigkeit und Intensität von Schwindelattacken. Wir schlussfolgern, dass Picrotoxin eine sinnvolle Alternative in der Langzeit-MD-Therapie darstellt und in der Stufentherapie berücksichtigt werden sollte.

In einer zweiten prospektiven Studie verglichen wir die transtympanale ECoG mit der non-invasiven Registrierung Tiefton-modulierter Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (LF-DPOAE) in der Diagnostik des endolymphatischen Hydrops (EH) bei 50 MD Patienten. LF-DPOAE und ECoG Messungen erfolgten am selben Tag nach Durchführung audiometrischer Standarduntersuchungen. In der ECoG wurde die vergrößerte Amplitude des Summenpotentials (SP) in Relation zum Aktionspotential (AP) als diagnostisches EH-Kriterium verwendet. Bei den LF-DPOAE Messungen verwendeten wir den Modulationsindex (MI), der beim Vorliegen eines EH mit einem Wert von $MI < 0,5$ angenommen wird. Bei 46 Patienten ließ sich eine auswertbare ECoG durchführen, mit Nachweis eines vergrößertes SP/AP-Verhältnisses bei 23 Patienten (50%). Dreiunddreißig Patienten lieferten verwertbare Ergebnisse in beiden Tests. ECoG und LF-DPOAE ergaben bei 13 Patienten konkordante und bei 20 Patienten divergierende Untersuchungsbefunde ohne signifikante Korrelation zwischen beiden Testmethoden. Im Vergleich zur ECoG als Goldstandard beim EH-Nachweis muss konstatiert werden, dass die LF-DPOAE Messung noch keine geeignete Methode zur zuverlässigen EH-Diagnostik darstellt.

Das dritte Forschungsprojekt diente der Entwicklung einer 3D-Videolaryngostroboskopie (VLS) Untersuchungseinheit. Die optische Leistung neu entwickelter starrer 3D-Endoskope wurde im Labor untersucht. Die diagnostische Eignung wurde an 100 Probanden (50 Männer, 50 Frauen) überprüft, die eine 2D-HD und 3D-VLS erhielten. Die 3D-Darstellung bot eine verbesserte Visualisierung der laryngotrachealen Anatomie mit qualitativ optimierter Tiefenwahrnehmung und räumlicher Repräsentation. Dies führte zu einer präziseren präoperativen

Indikationsstellung, einer genaueren chirurgischen Planung, einer erleichterten ambulanten Durchführung endoskopischer Operationen, sowie zu einer besseren Bewertung prognostischer Faktoren für den Outcome phonochirurgischer Interventionen.

Zusammenfassend zeigten PicROTOXIN, ECoG und 3D VLS ein enormes Potenzial zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie der untersuchten otolaryngologischen Erkrankungen.

1. Einleitung

Morbus Menière (MD) ist eine Erkrankung des Innenohres, die durch die Trias Schwindelanfälle, Hörverlust und Tinnitus gekennzeichnet ist [1]. Pathophysiologisch wurde der endolymphatische Hydrops (EH) lange Zeit als die unmittelbare Ursache für MD angesehen, bis gezeigt werden konnte, dass der Hydrops cochleae auch ohne das MD Vollbild auftreten kann [2,3]. Der EH kann lange unauffällig bleiben, und sich später zum Auslöser der Menière-Erkrankung entwickeln. Diese Erkenntnis ist von Bedeutung für die zeitnahe MD Diagnosestellung und mögliche Vorsorgemaßnahmen zur Vermeidung des klinischen Vollbildes. Während die Ätiologie des EH – und damit auch der Menière-Erkrankung – noch weitgehend unklar ist, gibt es einige Behandlungsmethoden, die den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen können, jedoch zum Teil kontrovers beurteilt werden. Die MD Therapie ist durch eine Behandlungskaskade gekennzeichnet, die sich beschwerdeadaptiert und abhängig vom Krankheitsstadium von konservativen, über invasive, bis hin zu destruktiven Maßnahmen steigert. Während die Akuttherapie vornehmlich auf eine Kupierung der Schwindelattacken und auf eine Hörverbesserung nach dem Anfall fokussiert ist, hat die Langzeittherapie eine Reduktion von Frequenz und Intensität der MD-Anfälle zum Ziel.

Die erste Arbeit der vorliegenden kumulativen Dissertation beschäftigt sich mit einer Untersuchung aus dem nichtoperativen MD Behandlungskonzept. Neben unspezifischen Richtlinien (z.B. salzarme Diät, Stressvermeidung, Noxenkarenz, vestibuläres Training) steht therapeutisch vor allem die Medikamentengabe im Vordergrund. Das Spektrum kann von oralen Therapeutika über intravenöse Applikationen bis hin zur transtympanalen, destruktiven Labyrinthausschaltung (z.B. durch Gentamicin) reichen [4-6]. Das Picrotoxin-Zäpfchen, welches als Off-label-Präparat erhältlich ist, stellt im medikamentösen Therapieregime eine wenig verbreitete Methode zur Anfallsprophylaxe dar. Picrotoxin kann in der MD Therapie als „good clinical practice“ mit Erfolg verwendet werden [7], jedoch ist die Studienlage zur Wirkung und zum therapeutischen Effekt spärlich. In unserer prospektiven Studie sollte daher die therapeutische Wirksamkeit von Picrotoxin in der MD Langzeittherapie im Vergleich zu der in Deutschland weit verbreiteten Standardbehandlung mit dem On-label-Präparat Betahistin evaluiert werden.

In einer zweiten, diagnostischen Studie sollte die etablierte Methode der transtympanalen Elektrocochleographie (ECoG) [8-10] mit der non-invasiven Registrierung Tiefton-modulierter Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (LF-DPOAE) in der EH-Diagnostik verglichen werden. Nichtinvasive objektive Verfahren zur sensitiven und verlässlichen EH Erkennung

wären überaus hilfreich in der frühzeitigen Erfassung und Behandlung von MD Patienten. Vielversprechende Techniken stellen dabei die subjektive Phasenaudiometrie [11] und die LF-DPOAE Registrierung dar [12,13]. Die Grundannahme ist, dass der EH die mechanische Vibration der Basilarmembran reduziert. Die Überproduktion von Endolymphe oder deren zu geringer Abfluss führt zu einer Druckerhöhung mit vorübergehenden Undichtigkeiten oder Rissen der Reißner-Membran, mit anschließender lokaler Mischung von Endo- und Perilymphe. Dadurch kann die chemische Funktionsfähigkeit der Flüssigkeiten und der hiervon betroffenen Sinneszellen beeinträchtigt werden, mit der Folge von Hör- und Gleichgewichtsstörungen. Ein EH kann daher in den postakuten Phasen zwischen den Anfällen detektiert werden, wenn die gerissenen Membranen versiegelt sind. Erste Ergebnisse zur möglichen EH Diagnosestellung durch LF-DPOAE Messungen wurden von Scholz et al. [14] und Hirschfelder et al. [13] vorgestellt. In unserer prospektiven Studie sollte der diagnostische Wert von LF-DPOAE Messungen bei Patienten mit gesicherter MD Erkrankung untersucht werden, indem eine Korrelation der Ergebnisse mit denen der am selben Tag durchgeführten etablierten ECoG-Standarddiagnostik erfolgen sollte.

Nach diesen beiden otologischen Studien widmete sich das dritte laryngologische Forschungsprojekt dieser kumulativen Dissertation der Entwicklung einer Untersuchungseinheit zur dreidimensionalen (3D) Videolaryngostroboskopie (VLS). Die 3D-Endoskopie stellt eine vielversprechende technische Neuentwicklung auf dem Gebiet der diagnostischen und interventionellen HNO-Heilkunde dar. Trotz offensichtlicher Vorteile bei der Verwendung von HD-3D-Endoskopen in der Endonasal-, Schädelbasis- und laparoskopischen Chirurgie [15-18] wird die 3D-Technologie in der Laryngoskopie und Phonochirurgie bisher nicht eingesetzt. Alle derzeit verwendeten handelsüblichen Endoskope für die indirekte Laryngoskopie sind nur monoskopisch und ermöglichen daher keine Tiefeninformation. Das Endoskopbild erreicht dadurch nicht die volle Aussagekraft einer Beobachtung im Stereomikroskop. Dieser Nachteil wird insbesondere bei schwierig zu beurteilenden, nicht eindeutigen Befunden zum Problem. Zudem sind operativ tätige HNO-Ärzte und Phoniater durch die Arbeit mit dem Operationsmikroskop ein hochauflösendes stereoskopisches Sehen gewohnt, sodass auf einen 3D Bildeindruck nur ungern verzichtet wird. Die in der Stimmdiagnostik nicht nutzbare direkte Laryngoskopie erlaubt zwar die stereoskopische Befundung durch das Operationsmikroskop, erfordert allerdings eine Dorsalflexion des Kopfes und eine Narkose mit Intubation. Somit ist dieses Verfahren aufwändiger, riskanter und unangenehmer für den Patienten. Außerdem sind durch die Narkose eine Beobachtung der groben Stimmlippenbewegungen (von Phonations- in Respiationsstellung und umgekehrt) sowie die Beurteilung der schnellen Stimmlippen-

vibrationen während der Stimmgebung unmöglich. Bisherige 3D-Entwicklungsansätze in der Laryngoskopie kamen wegen der mit der Anwendung verbundenen, erheblichen technischen Schwierigkeiten und aufgrund noch nicht verfügbarer oder zu teurer Technologien nicht über das Versuchsstadium hinaus. Durch Fortschritte in der Halbleiterindustrie erschien nun erstmals die Konstruktion eines solchen 3D-Hochleistungslaryngoskops technisch und wirtschaftlich realistisch. Daher war das Ziel unseres Forschungsprojektes, eine 3D-VLS-Untersuchungseinheit zu entwickeln, die optische Wiedergabequalität mit etablierten 2D-Verfahren zu vergleichen, und über eine erste Fallserie zum Einsatz der indirekten 3D-VLS in der Diagnostik und Therapie laryngotrachealer Pathologien zu berichten.

2. Material und Methodik

2.1 PicROTOXIN in der Therapie des Morbus Menière

In diese prospektiv-klinische Studie wurden 41 MD Patienten eingeschlossen, von denen n=18 die Standardtherapie mit Betahistin-Tabletten (3 x 12 mg pro Tag) und n=23 die Therapie mit PicROTOXIN-Suppositorien (3 x 0,001 g pro Woche) erhielten. Eingeschlossen wurden Patienten mit gesicherter MD Diagnose gemäß der Leitlinie der AAO-HNS CHE (American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines) bei einem Krankheitsstadium >2 und einem Score ≥ 3 auf der “functional level scale“. Bei unauffälliger Hirnstammaudiometrie musste in der transtympanalen ECoG ein EH nachgewiesen sein. Die Häufigkeit und Intensität der Schwindelattacken vor Therapiebeginn und während der Behandlung wurden mittels eines Fragebogens evaluiert. Die Nachbeobachtungszeit betrug 12 Monate, in der die Studienpatienten durch den Prüfarzt engmaschig betreut wurden. Die Frequenz der Schwindelattacken wurde als Schwindelereignis (Drehschwindel mit Übelkeit und Erbrechen länger als 20 Minuten) pro Monat angegeben. Die Dokumentation der subjektiv empfundenen Intensität eines Anfalls erfolgte mittels Visueller Analogskala (VAS). Als Studienendpunkte wurden die Veränderungen der Anfallsfrequenz und der Intensität der Attacken definiert, da sie die klinisch relevantesten Parameter darstellen. Während des Follow-ups führten die Patienten ein Schwindeltagebuch zur Dokumentation des Krankheitsverlaufs. Im Rahmen der statistischen Auswertung erfolgte zunächst eine explorative Datenanalyse. Um die Veränderung der Merkmale Anfallsfrequenz und –intensität der Schwindelattacken zwischen den beiden Therapiegruppen zu untersuchen, wurde für jeden Patienten die Differenz der Merkmalsausprägungen (prätherapeutisch – posttherapeutisch) gebildet und diese Differenz

zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test geprüft (Vergleich eines Merkmals zwischen 2 unabhängigen Stichproben). Der Wilcoxon-Test diente zum Vergleich der Anfallsfrequenz und -intensität in den entsprechenden Therapiegruppen um zu testen, ob die zentralen Tendenzen beider abhängiger Stichproben verschieden waren.

2.2 ECoG vs. LF-DPOAE in der Diagnostik des endolymphatischen Hydrops

Diese zweite prospektiv-klinische Studie wurde an 50 Patienten (27 Männer und 23 Frauen, Durchschnittsalter 47 Jahre, Altersspanne 22 bis 72 Jahre) mit gesicherter MD Diagnose der Stadien 1 bis 3 gemäß AAO-HNS CHE Leitlinie durchgeführt. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 34,6 Monate. Einschlusskriterien waren: mindestens zwei spontane Drehschwindelattacken mit wenigstens 20 minütiger Dauer, audiometrisch dokumentierter Hörverlust, Vorhandensein von Tinnitus oder Ohrendruck sowie unilateraler Erkrankung. Ausschlusskriterien wurden wie folgt definiert: mittlerer Hörverlust im Hauptsprachbereich > 50 dB HL (Vier-Frequenz-Durchschnitt bei 0,5, 1, 2, und 3 kHz), andere Erkrankungen des Innenohres oder des Nervus vestibulocochlearis, Schalleitungsschwerhörigkeit und beeinträchtigte Mittelohrventilation, bilaterale Erkrankung, sowie vorherige Ohroperation. Nach der Durchführung audiometrischer Standarduntersuchungen (Tonschwellen-, Hirnstammaudiometrie, Tympanometrie) erfolgten am selben Tag die LF-DPOAE und ECoG Messungen. Der LF-DPOAE Suppressor-Ton war ein kontinuierlicher Sinuston mit einer Frequenz von 25 Hz und einem Pegel von 110 dB SPL. Die DPOAEs wurden durch die Primärtöne $f_1 = 1,6$ kHz und $f_2 = 2,0$ kHz mit einem Pegel von $L_2 = 20$ dB SL generiert. Zur Optimierung wurde der Pegel von f_1 auf $L_1 = 0,4 L_2 + 39$ dB gesetzt. Beim EH wird eine reduzierte oder fehlende DPOAE Modulation angenommen, da durch die erhöhte Massenbelastung im endolymphatischen Raum eine reduzierte Flexibilität der Basilarmembran resultiert. Für die Auswertung unserer LF-DPOAE Messungen verwendeten wir den Modulationsindex (MI), der Ausmaß und Phase der Modulation quantifiziert und bei Vorliegen eines EH mit einem Wert von $MI < 0,5$ angenommen wurde [13]. Bei der transtympanalen ECoG wurden 500 alternierende Klickreize (Rate: 15/s) mit Pegeln von 80 und 85 dB nHL unter Freifeldbedingungen aufgezeichnet und einem Averaging-Verfahren unterzogen. Als diagnostisches Kriterium wurde die vergrößerte Amplitude des Summenpotentials (SP) in Relation zum Aktionspotential (AP) verwendet, wobei in Übereinstimmung mit Wuyts et al. [19] ein Amplitudenverhältnis $SP/AP > 0,4$ als Hinweis auf EH galt. Die Unterschiede zwischen der ECoG und der LF-DPOAE Diagnostik wurden statistisch mittels nichtparametrischer Varianzanalyse (ANOVA) untersucht. Als nichtparametrischer Standardtest für unverbundene Stichproben kam der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz, um die LF-DPOAE

in Bezug auf die ECoG-Ergebnisse zu beurteilen.

2.3 Entwicklung und Einsatz der 3D-Videolaryngostroboskopie

Zunächst wurde ein stereoskopisches Laryngoskop mit zwei optischen Kanälen konstruiert (XION GmbH, Berlin, Deutschland). Die initialen Versuche umfassten grundlegende diagnostische Tests mit Vergleichsmessungen der Wiedergabequalität unter Erprobung verschiedener Endoskop-Spezifikationen (z.B. Positionierung der beiden optischen Kanäle in Bezug auf unterschiedliche Abstände und Winkel zueinander, Beleuchtung, Miniaturisierung etc.). Diese Untersuchungen zur sukzessiven Optimierung der neu entwickelten starren 3D-Endoskope wurden im Klinik-Biolabor an der Charité durchgeführt. Anschließend wurde die 3D-Stroboskopie als zusätzliches Feature entwickelt, um die funktionelle Bedeutung des 3D-basierten endoskopischen Verfahrens in der phoniatischen Diagnostik zu erhöhen. Die Integration eines Stroboskopie-Systems stellte eine besondere Herausforderung dar, da die Belichtungszeiten sehr kurz sind und dadurch die Ausleuchtung und Sensorempfindlichkeit an ihre Grenzen stoßen können. Das 3D-Stroboskop verwendet LED-Lichtblitze, die Grundfrequenz-gekoppelt automatisch mit den Stimmlippenvibrationen bei einer um 1 Hz reduzierten Frequenz synchronisiert werden, sodass der Untersucher die Oszillationen während der Phonation in scheinbarer Zeitlupengeschwindigkeit beobachten kann. Hierzu wurden exemplarische Untersuchungen der Schwingungseigenschaften der Stimmlippen mit verschiedenen subglottischen Drücken, Tonhöhen, Registern und Intensitäten durchgeführt. Nach Realisierung einer flimmerfreien 3D-Stroboskopie sollte die diagnostische Eignung des neuen Systems an 100 phoniatischen Patienten untersucht werden, die jeweils direkt nacheinander eine 2D-HD- und eine 3D-VLS erhielten. Zwei von ihnen unterzogen sich anschließend einer 3D-gestützten transoralen phonochirurgischen Intervention in Lokalanästhesie. Hauptzielkriterien waren die vergleichende Visualisierung laryngotrachealer Pathologien, eine Evaluation des Einflusses auf präoperative Indikationsstellung, chirurgische Planung und ambulante Durchführung endoskopischer Operationen, sowie die Bewertung prognostischer Faktoren für den Outcome phonochirurgischer Interventionen.

3. Ergebnisse

3.1 PicROTOXIN in der Therapie des Morbus Menière

Nach Randomisierung der eingeschlossenen Patienten wiesen beide Behandlungsgruppen prätherapeutisch keine relevanten Unterschiede auf. Die PicROTOXIN-Gruppe zeigte in

Gegenüberstellung mit der Betahistin-Gruppe eine sehr ähnliche Altersverteilung (57 ± 9 Jahre vs. 55 ± 14 Jahre; Mittelwert \pm SD), Geschlechterrelation (10 Männer : 13 Frauen vs. 9 Männer : 9 Frauen) und Erkrankungsdauer (47 Monate vs. 46 Monate); ebenso vergleichbare Werte hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung (4,26 vs. 4,33; „functional level scale“) und des Krankheitsstadiums (2,6 vs. 2,7). Insbesondere in der PicROTOXIN-Gruppe wurden keine Studienabbrüche verzeichnet; es traten hier allenfalls geringe Nebenwirkungen auf, bei hoher Patientenzufriedenheit. Die statistische Auswertung der Ergebnisse ergab bezüglich der Anfallsfrequenz (bei unterschiedlichen Ausgangswerten) in beiden Patientengruppen eine Abnahme der Anfallshäufigkeit unter der jeweiligen Therapie. Diese Reduktion war für beide Gruppen signifikant (Betahistin-Gruppe $p = 0,012$, PicROTOXIN-Gruppe $p < 0,001$). Über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum betrachtet konnte in der PicROTOXIN-Gruppe eine im Vergleich zur Betahistin-Gruppe stärkere, hochsignifikante Abnahme der Anfallshäufigkeit nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Hinsichtlich der Intensität der Schwindelattacken zeigte sich ebenfalls sowohl für Betahistin ($p = 0,008$) als auch für PicROTOXIN ($p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Rückgang der Anfallsstärke. Auch hier konnte die Anfallsintensität im Therapieverlauf in der PicROTOXIN-Gruppe statistisch signifikant stärker reduziert werden ($p = 0,019$).

3.2 ECoG vs. LF-DPOAE in der Diagnostik des endolymphatischen Hydrops

Bei 46 von 50 Patienten ließ sich eine auswertbare ECoG durchführen, mit Nachweis eines vergrößertes SP/AP-Verhältnisses bei 23 Patienten (50%). Mit höherem Krankheitsstadium ging eine verringerte EH-Detektionsrate einher, wobei ein EH bei 5 Patienten in Stadium 1 (63%), 13 Patienten in Stadium 2 (54%) und 5 Patienten in Stadium 3 (36%) nachgewiesen wurde. Verwertbare Untersuchungsergebnisse in beiden Tests ließen sich bei 33 Patienten erheben (66%), sodass diese in der Auswertung miteinander verglichen werden konnten. ECoG und LF-DPOAE ergaben bei 13 Patienten vergleichbare und bei 20 Patienten divergierende Ergebnisse. Im Einzelnen wurde ein EH bei sieben Patienten mit beiden Messmethoden sicher identifiziert; bei sechs Patienten zeigten übereinstimmend weder die ECoG noch die LF-DPOAE Messung Hinweise auf einen EH. Dagegen hatten acht Patienten in der LF-DPOAE einen normalen MI bei Vorhandensein eines EH, d.h. ein falsch-negatives Ergebnis. Andererseits fanden wir bei 12 Patienten einen auffälligen MI als Anhaltspunkt für einen EH, der in der ECoG ausgeschlossen werden konnte (d.h. falsch-positives Testergebnis). Bei 15 Patienten mit positivem EH-Nachweis in der ECoG betrug in der LF-DPOAE Messung der $MI = 0,55$ (Medianwert), bei 18 Patienten ohne EH-Nachweis in der ECoG betrug der mediane $MI = 0,31$. Eine Zwischenanalyse an

diesem Punkt zeigte, dass die erforderliche Testgruppengröße zur Beurteilung der statistischen Reliabilität mit dem dieser Untersuchung zugrundeliegenden prospektiven Studiendesign nicht erreicht werden kann. In der statistischen Auswertung konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen beiden Testmethoden gefunden werden. Der Korrelationskoeffizient betrug im Mann-Whitney-U-Test 0,486. Die Fläche unter der ROC-Kurve für Cutoff-Werte von LF-DPOAE und ECoG bei Patienten mit klinischem MD Verdacht betrug 0,428, was eine Korrelation zwischen den beiden Testmethoden weder bestätigt noch widerlegt. Der Verlauf der ROC-Kurve nahe der Diagonalen zeigte jedoch, dass eine Korrelation zwischen den beiden Tests nicht angenommen werden kann. Darüber hinaus ist aus den Ergebnissen der LF-DPOAE Messungen keine Tendenz des MI zu einem anderen Schwellenwert als $MI < 0,5$ als Kriterium für einen EH Nachweis erkennbar.

3.3 Entwicklung und Einsatz der 3D-Videolaryngostroboskopie

Basierend auf den Testergebnissen wurden im Verlauf der initialen Experimente verschiedene technische Verbesserungen vorgenommen. Die in diesem iterativen Prozess durchgeführte Testung der 3D-Endoskope mit unterschiedlichen Spezifikationen führte letztendlich zu folgenden optimierten technischen Einstellungen: 50 bis 70 mm Arbeitsabstand (System ist fokussierbar, geeignet auch für andere Arbeitsabstände), 70° Blickwinkel (Prisma an der Spitze des Laryngoskops) , 8 mm Außendurchmesser des Laryngoskopschafts mit 2 integrierten optischen Kanälen, 3 mm Kanalabstand (Stereobasis, definiert Tiefenwahrnehmung), 38° Blickfeld (Apertur), 1,3-facher Digitalzoom (optionale Vergrößerung). Mit dieser Konfiguration resultierte bei Betrachtung des 3D-Monitors mit der Polarisationsbrille eine ausgezeichnete Bildqualität. Die automatisierte Videoverarbeitungskette umfasst Bildinterpolation, Messung und Regelung von Bildparametern, sowie Verfahren zur Optimierung der subjektiv wahrgenommenen Bildqualität. Der Vergleich der 3D-Wiedergabequalität ergab eine deutliche Verbesserung gegenüber den etablierten 2D-Verfahren aufgrund des zusätzlichen Tiefeneffekts mit realistischer räumlicher Darstellung. Die Entwicklung einer stabilen, zuverlässigen und flimmerfreien 3D-Stroboskopie war erfolgreich und ermöglichte die Integration einer suffizienten dreidimensionalen Evaluation der phonatorischen Stimm lippenbeweglichkeit mit 3D-Darstellung der Randkantenverschiebung. Abschließend wurde die 3D-VLS bei 100 Patienten (50 Frauen, 50 Männer, 47 ± 18 Jahre [mean \pm SD]) erfolgreich durchgeführt. Die Gesamtpopulation bestand aus 10 Probanden mit normaler Kehlkopfanatomie sowie 90 Patienten mit organischer Dysphonie. Im Vergleich zur 2D-HD-VLS bot die 3D-Darstellung eine verbesserte Visualisierung der laryngotrachealen Anatomie mit qualitativ optimierter

Tiefenwahrnehmung und räumlicher Repräsentation. Diese vorteilhaften Neuerungen erleichterten die endoskopischen Operationen durch den assoziierten positiven Einfluss auf die intraoperative Manövrierbarkeit und Kontrolle. Bei Patienten mit strukturellen Pathologien resultierten eine präzisere präoperative Indikationsstellung, eine genauere chirurgische Planung, eine erleichterte ambulante Durchführung endoskopischer Operationen, sowie eine bessere Bewertung prognostischer Faktoren für den Outcome phonochirurgischer Interventionen.

4. Diskussion

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse der in diese kumulative Dissertation eingeflossenen Untersuchungen, dass Picrotoxin, ECoG und 3D VLS ein großes Potenzial besitzen, die spezifischen diagnostischen bzw. therapeutischen Aspekte bei den jeweils untersuchten otolaryngologischen Erkrankungen zu verbessern.

Unsere erste Studie demonstrierte, dass die Langzeitprophylaxe durch Picrotoxin-Suppositorien eine nebenwirkungsarme, unkomplizierte und ökonomisch günstige Behandlung darstellt, welche aufgrund der positiven Akzeptanz und des empirischen Benefits unserer Ansicht nach eine legitime Alternative zu den etablierten MD Therapieregimen darstellt. Picrotoxin, natürlicherweise vor allem in den *Cocculus indicus* genannten Samen der asiatischen Kletterpflanze *Anamirta paniculata* vorkommend, ist ein GABA_A-Rezeptor-Antagonist und wirkt dosisabhängig als ZNS-Stimulans, Atemanaleptikum und Konvulsivum [20]. In der homöopathischen Medizin wird „cocculus“ zur Behandlung von Schwindel, Kinetosen, Übelkeit, Nervosität und Jetlag eingesetzt, und ist u.a. Bestandteil des Präparats Vertigoheel [21]. Ishikawa et al. untersuchten verschiedene Dosierungen von Picrotoxin auf postrotatorische Nystagmen von Hasen [22]. Ehrenberger et. al. beobachteten bei einer Untersuchung von 45 Gleichgewichtserkrankten eine Wirkung von Picrotoxin aufgrund der nachlassenden Schlagzahlen der Spontannystagmen [23]. Streinzer et al. referierten über die i.v.-Infusion von Picrotoxin zur Kupierung eines peripher-vestibulären Anfalls [24]. In einem Erfahrungsbericht empfahlen Helling und Scherer für die Therapie des MD Anfallsschwindels Picrotoxin-Zäpfchen in einer Dosierung von 1 mg/Tag mit folgender Reduzierung der Dosis auf 1 mg/Woche; statistisch valide Daten liegen hierzu jedoch nicht vor [25]. In der Auswertung unserer Ergebnisse zeigte sich bezüglich der Anfallsfrequenz und –intensität eine Besserung unter Betahistin- und Picrotoxin-Therapie, wobei die Picrotoxin-Behandlung im Vergleich zu einer stärkeren Reduktion der MD Anfallshäufigkeit und –stärke führte. Es wurde der positive Effekt einer

Picrotoxin-Langzeittherapie auf den Krankheitsverlauf mit statistisch signifikanter Evidenz für eine Anfallsprophylaxe deutlich. Insgesamt muss kritisch erwähnt werden, dass die Langzeittherapie zur MD Anfallsprophylaxe generell schwierig ist. Einerseits ist die genaue Pathophysiologie unklar, weswegen die Behandlung nicht kausal, sondern lediglich symptomatisch ist. Andererseits sind aufgrund des fluktuierenden Verlaufes der Symptomatik und der mittelfristig nicht vorhersehbaren Entwicklung der Erkrankung therapeutische Konzepte und insbesondere Therapiestudien nicht einfach. Da die therapeutischen Konzepte weitestgehend empirischer Natur sind, ist auch die Vielzahl an Therapieregimen erklärbar. Bei der Betreuung von MD Patienten sind drei Säulen zu berücksichtigen: (1). die Akuttherapie der Anfälle, (2). die Langzeittherapie als Anfallsprophylaxe, und (3). die psychologische Betreuung [26]. Letzteres erscheint im Hinblick auf die Unmöglichkeit einer Heilung durch nicht invasive Maßnahmen besonders wichtig, da sich selbst durch eine optimale Behandlung lediglich eine Anfallsfreiheit erzielen lässt. Im Vordergrund der Therapie steht die Behandlung des Schwindels, da die Betroffenen durch dieses Symptom die größte Beeinträchtigung im Alltag erfahren [27,28]. In unserer Studie konnten durch die Randomisierung der Erkrankten zwei weitestgehend vergleichbare MD Patientengruppen gebildet werden, dennoch beeinflusst sicherlich der interindividuell sehr unterschiedliche Krankheitsverlauf die Studienergebnisse. Die therapeutische Potenz und Verträglichkeit verschiedener Dosierungen von Picrotoxin sollte in zukünftigen prospektiven und Placebo-kontrollierten Studien mit größerer Patientenzahl weiter erforscht werden.

In unserer zweiten Studie zeigte der direkte Vergleich zweier in der apparativen EH-Diagnostik eingesetzter Verfahren keine signifikante Korrelation zwischen den ECoG und den LF-DPOAE Messergebnissen – entgegen unserer ursprünglichen Erwartungen und im Widerspruch zu anderen Studien, die in der Kombination beider Messmethoden eine verbesserte Diagnose-sicherung beschreiben [13, 29]. Unsere Daten bestätigen, dass es aktuell keinen sicheren „apparativen Goldstandard“ für die MD-Diagnostik gibt, weil selbst die „besten“ Tests nur bei ca. zwei Dritteln der MD-Patienten positive Ergebnisse liefern [30]. Die Tatsache, dass bei der ECoG eine höhere Anzahl an verwertbaren und mit der MD-Diagnose korrelierenden Messungen resultierten, spricht unseres Erachtens für die gegenwärtig bessere Eignung der ECoG als Routine-Testverfahren im Vergleich zu den LF-DPOAEs. Um die Sensitivität eines frühen EH-Nachweises und damit den diagnostischen Wert der ECoG zu verbessern, können Kombinationen verschiedener klinischer Funktionstests durchgeführt werden, wobei hier neben den DPOAE insbesondere der klassische Glyceroltest [31] und die Erfassung vestibulär evozierter myogener Potentiale (VEMP) zu nennen sind [32-34]. Probleme objektiver Detektionsmethoden sind zum einen ihre technologische Komplexität und Messgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität), zum

anderen die unterschiedliche klinische Einsetzbarkeit. DPOAE Messungen können schnell und einfach non-invasiv durchgeführt werden, aber nur insofern die Hörschwelle noch ausreichend gut ist (besser als 50 dB HL). Im Gegensatz dazu ist die ECoG sowohl non-invasiv als auch invasiv, d.h. extra- und intratympanal, sowie unabhängig vom Hörverlust einsetzbar [35,36]. ECoG-Studien zeigen eine 50-85% ige EH-Inzidenz bei Patienten mit akutem Tiefton-Hörverlust und MD Anamnese, was den hohen diagnostischen Wert unterstreicht [37,38]. Ein Dilemma besteht, wenn das Vorliegen von MD auf Basis der AAO-HNS CHE-Kriterien stark vermutet wird, aber in der ECoG nicht bestätigt werden kann. Als Ursache für falsch-negative Ergebnisse müssen jedoch insbesondere Endolymphschwankungen in Betracht gezogen werden, und nicht etwa die vermeintlich geringe Sensitivität des Messverfahrens. Ein weiteres Problem bei Anfallserkrankungen besteht darin, die Messungen zur richtigen Zeit durchzuführen. Es wäre daher wünschenswert, wenn der Patient selbst die ambulante apparative Diagnostik direkt im Anfall non-invasiv durchführen könnte. Die grundlegende mobile Aufzeichnung der vestibulo-cochleären Funktion inklusive Erfassung otoakustischer Emissionen mit kleinen Handgeräten wäre auch für LF-DPOAE Messungen mit einem ambulanten Heimgerät denkbar, ähnlich der im Rahmen des postnatalen Hörscreenings etablierten Geräte. Zusammenfassend schlussfolgern wir aus unseren Ergebnissen hinsichtlich der MD Diagnostik, dass (1). anamnestische Kriterien in der klinischen Praxis die Kardinalrolle spielen sollten, (2). die ECoG ein geeignetes objektives diagnostisches Instrument darstellt, welches insbesondere bei Erwägung destruktiver Therapiemaßnahmen mit Detektion der relevanten Seite angewandt werden sollte, und (3). LF-DPOAE Messungen aktuell noch keine geeignete Methode zur zuverlässigen EH-Detektion darstellen und daher nur eine untergeordnete diagnostische Rolle spielen sollten.

In unserem dritten Forschungsprojekt konnte im ersten Schritt die langjährige Entwicklung einer neuartigen 3D-VLS-Untersuchungseinheit erfolgreich abgeschlossen werden. Bisher gab es dafür lediglich Software-Entwicklungen mit dem Ziel, aus 2D-Aufnahmen 3D-Bilder zu berechnen [39]. Für gezielte wissenschaftliche Fragestellungen mag dieser Ansatz tauglich sein, nicht jedoch für eine Anwendung in der täglichen Krankenversorgungsroutine. Das neu entwickelte System besteht aus Bildprozessor, 3D-Kamerakopf, Steriladapter und 3D-Laryngoskop, und wird durch handelsübliche Zubehörteile wie Lichtleitkabel, Mikrofon, LED-Lichtquelle und 3D-Monitor ergänzt. Da sich die Handhabung nicht von der herkömmlichen indirekten 2D-VLS unterscheidet, kann der Phoniater bzw. HNO-Arzt seine Untersuchung auf gewohnte Art und Weise durchführen, mit zusätzlichem Tragen einer Polarisationsbrille. Hiermit gelang nach Realisierung einer flimmerfreien Stroboskopiefunktionalität im Biolabor unserer Klinik weltweit erstmalig die dreidimensionale, stroboskopische Darstellung der menschlichen Stimmlippen.

Durch die Entwicklung konnten erstmals alle Vorteile der indirekten Laryngoskopie, Stimm- lippenstroboskopie und stereoskopischen Bildgebung kombiniert werden. Nach Optimierung der technischen Konfigurationen und Erstellung eines Untersuchungsprotokolls für den klinischen Alltag wurde im zweiten Schritt die diagnostische Eignung des 3D-Endostroboskopiesystems in einer weltweit ersten Fallserie an 100 Probanden mit der Frage nach dem Potenzial einer sichereren Kehlkopfdiagnostik erfolgreich überprüft. Es resultierten 3D-Bilder mit hervorragender Qualität und faszinierendem räumlichem Eindruck, übereinstimmend den Berichten anderer Disziplinen mit längerer Erfahrung im Einsatz der 3D-Endoskopie [15-18]. Van Gompel et al. [40] beschrieben eine Sichtfeldverkleinerung bei Verwendung von starren 0°-3D-Endoskopen im Vergleich zur 2D-Endoskopie. Im Gegensatz dazu zeigten unsere 70°-3D-Laryngoskope das gleiche oder sogar ein vergrößertes Sichtfeld im Vergleich zur 2D-Laryngoskopie mit ausgezeichneter zentraler und peripherer Auflösung. Die 3D-Darstellung lieferte ein überzeugendes Ergebnis zur Tiefe des Hypopharynx, des gesamten Larynx und der subglottischen Region. Die Bilder sind so detailreich, dass sie nicht nur grobe Aussagen zu den übergeordneten anatomischen Strukturen, sondern auch zu geweblichen Details wie zum Verlauf von Blutgefäßen ermöglichen. Ebenso lassen sich pathologische Veränderungen mit vielen Details erkennen, wobei die 3D-Stroboskopie als Screening-Instrument Anhalt für beginnende Tiefeninfiltration liefert. Für den klinischen Alltag ist v.a. die Ausdehnung nach kaudal in der dreidimensionalen Darstellung der zweidimensionalen deutlich überlegen. Die qualitativ verbesserte Tiefenwahrnehmung hat großen Einfluss auf die korrekte Einschätzung der wahren Position und Bewegung der Stimmlippen. Diese Erkenntnis ist diagnostisch und in der Therapieplanung sehr wichtig, da sich die Stimmlippen-ebene und die Bewegung der Stimmlippen bei einigen Erkrankungen deutlich vom Normalbefund unterscheiden [41-43]. Die erfolgreich durchgeführten phonochirurgischen Interventionen in LA demonstrierten, dass sich die 3D-VLS als nützlich für das Verständnis der funktionellen und chirurgischen Anatomie erweist. Aufgrund der hohen Auflösung mit bis zu 4K können zudem Vergrößerungen vorgenommen werden, die an die histologische Aufbereitung heranreichen [44,45]. Ebenso können, soweit die überdeckende Mukosa das zulässt, auch Beurteilungen der submukösen Strukturen in begrenztem Maße vorgenommen werden. Wir schlussfolgern, dass die 3D-VLS zukünftig ein immenses Potenzial im Hinblick auf die Verbesserung der diagnostischen Wertigkeit der Laryngoskopie, der chirurgischen Präzision laryngotrachealer Interventionen, des intraoperativen Erhalts gesunden Gewebes, sowie in der phoniatischen und HNO-ärztlichen Lehre, Aus- und Weiterbildung hat.

5. Literaturverzeichnis

1. Schaaf H. *Morbus Menière*. Heidelberg:Springer; 2017.
2. Gürkov R, Hornibrook J. On the classification of hydropic ear disease (Menière's disease). *HNO* 2018; 66(6):455-463.
3. Gürkov R, Pyykö I, Zou J, Kentala E. What is Menière's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops. *J Neurol* 2016; 263 Suppl 1:S71-81.
4. Nguyen K, Kempfle JS, Jung DH, McKenna CE. Recent advances in therapeutics and drug delivery for the treatment of inner ear diseases: a patent review (2011-2015). *Expert Opin Ther Pat* 2017; 27(2):191-202.
5. Vlastarakos PV, Iacovou E, Nikolopoulos TP. Is gentamycin delivery via sustained-release vehicles a safe and effective treatment for refractory Meniere's disease? A critical analysis of published interventional studies. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274(3):1309-1315.
6. Farhood Z, Lambert PR. The physiologic role of corticosteroids in Ménière's disease. *Am J Otolaryngol* 2016; 37(5):455-458.
7. Ehrenberger K, Felix D. Peripher labyrinthäre Schwindelformen: Transmitterantagonisten als Therapeutikum. In: Westhofen M (ed). *Vestibularfunktion*. Wien: Springer; 2005: 63-66.
8. Conlon BJ, Gibson WP. Electrocochleography in the diagnosis of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 2000; 120(4):480-483.
9. Ge X, Shea JJ Jr. Transtympanic electrocochleography: a 10-year experience. *Otol Neurotol* 2002; 23(5):799-805.
10. Kim HH, Kumar A, Battista RA, Wiet RJ. Electrocochleography in patients with Meniere's disease. *Am J Otolaryngol* 2005; 26(2):128-131.
11. Anft D, Jamali Y, Scholz G, Mrowinski D. Electrocochleography and phase audiometry in diagnosis of Meniere disease. *HNO* 2001; 49(2):102-108.
12. Mrowinski D, Scholz G, Krompass S, Nubel K. Diagnosis of endolymphatic hydrops by low-frequency masking. *Audiol Neurootol* 1996; 1(2):125-134.
13. Hirschfelder A, Gossow-Müller-Hohenstein E, Hensel J, Scholz G, Mrowinski D. Diagnosis of endolymphatic hydrops using low frequency modulated distortion product otoacoustic emissions. *HNO* 2005; 53(7):612-617.
14. Scholz G, Mrowinski D, Hensel J. Phase-dependent suppression of transient evoked and distortion product otoacoustic emissions by a low-frequency tone. *Audiology* 1999; 38(5):271-275.
15. Ogino-Nishimura E, Nakagawa T, Sakamoto T, Ito J. Efficacy of three-dimensional endoscopy in endonasal surgery. *Auris Nasus Larynx* 2015; 42(3):203-207.
16. Chan JYW, Wei WI. Three-dimensional endoscopy for endoscopic salvage nasopharyngectomy: preliminary report of experience. *Laryngoscope*. 2018; 128(6):1386-1391.

17. Zaidi HA, Zehri A, Smith TR, Nakaji P, Laws ER Jr. Efficacy of three-dimensional endoscopy for ventral skull base pathology: a systematic review of the literature. *World Neurosurg* 2016; 86:419-431.
18. Fergo C, Burcharth J, Pommergaard HC, Kildebro N, Rosenberg J. Three-dimensional laparoscopy vs 2-dimensional laparoscopy with high-definition technology for abdominal surgery: a systematic review. *Am J Surg* 2017; 213(1):159-170.
19. Wuyts FL, Van de Heyning PH, Van Spaendonck MP, Molenberghs G. A review of electrocochleography: instrumentation settings and meta-analysis of criteria for diagnosis of endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997; 526:14-20.
20. Mehta AK, Ticku MK. Characterization of the picrotoxin site of GABAA receptors. *Curr Protoc Pharmacol* 2013;63:Unit 1.18.
21. Schneider B, Klein P, Weiser M. Treatment of vertigo with a homeopathic complex remedy compared with usual treatments: a meta-analysis of clinical trials. *Arzneimittelforschung* 2005; 55(1):23-29.
22. Ishikawa M, Miyazaki H, Fukuda H. Modulatory roles of GABAergic mechanisms in post-rotatory nystagmus in rabbits. *Gen Pharmacol* 1989; 20(2): 229-232.
23. Ehrenberger K, Benkoe E, Felix D. Suppressive action of picrotoxin, a GABA antagonist, on labyrinthine spontaneous nystagmus and vertigo in man. *Acta Otolaryngol* 1982; 93(1-6):269-273.
24. Streinzer W, Neuwirth-Riedl K, Zrunek M, Fürpass E, Ehrenberger K. Die klinische Wertigkeit von Pikrotoxin in der Behandlung peripher-vestibulärer Störungen. Kongressbeitrag zum Österr. HNO-Kongress, Salzburg, 23.-27. 9.1986. Kurzfassung in Majer EH, Zrunek M (Hrsg). *Aktuelles in der Oto-Rhino-Laryngologie*. Wien: Facultas, 1986: 369-371.
25. Helling K, Scherer H. Vertigo attacks – current therapy. *Laryngorhinootologie* 2005; 84(11):838-840.
26. Orji F. The Influence of Psychological Factors in Meniere's Disease. *Ann Med Health Sci Res* 2014; 4(1):3-7.
27. van Esch BF, van der Scheer-Horst ES, van der Zaag-Loonen HJ, Brintjes TD, van Benthem PP. The Effect of Vestibular Rehabilitation in Patients with Ménière's Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 156(3):426-434.
28. Socher DD, Socher JA, Azzi VJ. Evaluation of quality of life pre- and post-vestibular rehabilitation in patients with benign paroxysmal positional vertigo associated with Meniere's disease. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2012; 16(4):430-436.
29. Quatre R, Attyé A, Karkas A, Job A, Dumas G, Schmerber S. Relationship Between Audio-Vestibular Functional Tests and Inner Ear MRI in Meniere's Disease. *Ear Hear*. 2018 Apr 25. doi: 10.1097/AUD.0000000000000584. [Epub ahead of print]
30. Adams ME, Heidenreich KD, Kileny PR. Audiovestibular testing in patients with Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43(5):995-1009.
31. Klockhoff I. Diagnosis of Ménière's disease. *Arch Otorhinolaryngol* 1976; 212(4):309-314.

32. Kimura H, Aso S, Watanabe Y. Prediction of progression from atypical to definite Ménière's disease using electrocochleography and glycerol and furosemide tests. *Acta Otolaryngol* 2003; 123(3):388-395.
33. Magliulo G, Cianfrone G, Gagliardi M, Cuiuli G, D'Amico R. Vestibular evoked myogenic potentials and distortion-product otoacoustic emissions combined with glycerol testing in endolymphatic hydrops: their value in early diagnosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113(12):1000-1005.
34. Lamounier P, de Souza TSA, Gobbo DA, Bahmad F Jr. Evaluation of vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) and electrocochleography for the diagnosis of Ménière's disease. *Braz J Otorhinolaryngol* 2017; 83(4):394-403.
35. Ge X, Shea JJ Jr. Transtympanic electrocochleography: a 10-year experience. *Otol Neurotol* 2002; 23(5):799-805.
36. Chung WH, Cho DY, Choi JY, Hong SH. Clinical usefulness of extratympanic electrocochleography in the diagnosis of Meniere's disease. *Otol Neurotol* 2004; 25(2):144-149.
37. Maier W, Aschendorff A, Arapakis I, Klenzner T, Schipper J. Electrophysiologic examinations in low frequency hearing impairment: clinical and prognostic aspects. *Laryngorhinootologie*. 2004; 83(12):824-830.
38. Noguchi Y, Nishida H, Tokano H, Kawashima Y, Kitamura K. Comparison of acute low-tone sensorineural hearing loss versus Meniere's disease by electrocochleography. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113(3 Pt 1):194-199.
39. Bohr C, Dollinger M, Kniesburges S, Traxdorf M. 3D visualization and analysis of vocal fold dynamics. *HNO* 2016; 64(4):254–261.
40. Van Gompel JJ, Tabor MH, Youssef AS, Lau T, Carlson AP, van Loveren HR, Agazzi S. Field of view comparison between two-dimensional and three-dimensional endoscopy. *Laryngoscope* 2014; 124(2):387-390.
41. Woo P, Isseroff TF, Parasher A, Richards A, Sivak M. Laryngeal electromyographic findings in patients with vocal fold motion asymmetry. *Laryngoscope* 2016; 126(8):E273–E277.
42. Stager SV. Vocal fold paresis: etiology, clinical diagnosis and clinical management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 22 (6):444–449.
43. Eysholdt U, Rosanowski F, Hoppe U. Vocal fold vibration irregularities caused by different types of laryngeal asymmetry. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260(8):412–417.
44. Rigante M, La Rocca G, Lauretti L, D'Alessandris GQ, Mangiola A, Anile C, Olivi A, Paludetti G. Preliminary experience with 4K ultra-high definition endoscope: analysis of pros and cons in skull base surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2017; 37(3):237–241.
45. Woo P. 4K Video-Laryngoscopy and video-stroboscopy: preliminary findings. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2016; 125(1):77–81.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sebastian Weikert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Stellenwert von Picrotoxin, Elektrocochleographie und 3D-Endoskopie in der Diagnostik und Therapie otolaryngologischer Erkrankungen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Sebastian Weikert hatte folgenden Anteil an den eingereichten Publikationen:

Publikation 1: **Weikert S**, Rotter A, Scherer H, Hölzl M. PicROTOXIN in the treatment of Menière's disease. *Laryngorhinootologie* 2008; 87(12):862-866. doi: 10.1055/s-2008-1077389.

Beitrag im Einzelnen: Patientenrekrutierung und -betreuung im Studienverlauf, Durchführung von Literaturrecherchen (Datenbanken Medline, Embase, Cochrane Library, Web of Science, SocIndex), Datenakquisition, Mitwirkung an der statistischen Auswertung der Primärdaten, Erstellung der Tabellen und Abbildungen, Hauptanteil (neben Hölzl M) bei der Verfassung des Manuskripts. Präsentation auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie.

Publikation 2: Rotter A, **Weikert S**, Hensel J, Scholz G, Scherer H, Hölzl M. Low-frequency distortion product otoacoustic emission test compared to ECoG in diagnosing endolymphatic hydrops. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265(6):643-649.

Beitrag im Einzelnen: Patientenrekrutierung und -betreuung im Studienverlauf, Beteiligung an der Durchführung der Untersuchungen; Mitwirkung an der statistischen Auswertung der Primärdaten, Mitarbeit bei der Erstellung des Manuskripts.

Publikation 3: Caffier PP, Nawka T, Ibrahim Nasr A, Thomas B, Müller H, Ko S-R, Song W, Gross M, **Weikert S**. Development of three-dimensional laryngostroboscopy for office-based laryngeal diagnostics and phonosurgical therapy. *Laryngoscope* 2018; 128(12):2823-2831. doi: 10.1002/lary.27260.

Beitrag im Einzelnen: ärztlicherseits federführende Laborarbeiten im Rahmen der 3D-Laryngostroboskop-Entwicklung, Patientenrekrutierung und -betreuung im Studienverlauf, Durchführung von Literaturrecherchen (Datenbanken Medline, Embase, Cochrane Library, Web of Science), Hauptanteil (neben Caffier PP) bei der Datenakquisition, Mitwirkung bei der Erstellung der Tabellen, Mitarbeit bei der Verfassung des Manuskripts.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Publikation 1

Weikert S, Rotter A, Scherer H, Hölzl M. Picrotoxin in the treatment of Menière's disease.

Laryngorhinootologie 2008; 87(12):862-866. doi: 10.1055/s-2008-1077389.

<https://doi.org/10.1055/s-2008-1077389>

Publikation 2

Rotter A, **Weikert S**, Hensel J, Scholz G, Scherer H, Hölzl M. Low-frequency distortion product otoacoustic emission test compared to ECoG in diagnosing endolymphatic hydrops. Eur Arch Otorhinolaryngol 2008; 265(6):643-649.

<https://doi.org/10.1007/s00405-007-0520-9>

Publikation 3

Caffier PP, Nawka T, Ibrahim Nasr A, Thomas B, Müller H, Ko S-R, Song W, Gross M, **Weikert S**. Development of three-dimensional laryngostroboscopy for office-based laryngeal diagnostics and phonosurgical therapy. *Laryngoscope* 2018; 128(12):2823-2831. doi: 10.1002/lary.27260.
<https://doi.org/10.1002/lary.27260>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Caffier PP, Nawka T, Ibrahim Nasr A, Thomas B, Müller H, Ko S-R, Song W, Gross M, **Weikert S**. Development of three-dimensional laryngostroboscopy for office-based laryngeal diagnostics and phonosurgical therapy. *Laryngoscope* 2018; 128(12):2823-2831. doi: 10.1002/lary.27260.

Caffier PP, I Nasr A, **Weikert S**, Rummich J, Gross M, Nawka T. The use of injectable calcium hydroxylapatite in the surgically pretreated larynx with glottal insufficiency. *Laryngoscope* 2017;127(5):1125-1130. doi: 10.1002/lary.26261.

Salmen T, Ermakova T, Möller A, Seipelt M, **Weikert S**, Rummich J, Gross M, Nawka T, Caffier PP. The Value of Vocal Extent Measure (VEM) Assessing Phonomicrosurgical Outcomes in Vocal Fold Polyps. *J Voice* 2017;31(1):114.e7-114.e15. doi: 10.1016/j.jvoice.2016.03.016.

Hölzl M, Gabel P, **Weikert S**, Orawa H, Scherer H. Influence of different head-trunk positions to the upbeat-nystagmus. *Laryngorhinootologie* 2009;88(2):92-100. doi: 10.1055/s-2008-1077482.

Weikert S, Rotter A, Scherer H, Hölzl M. Picrotoxin in the treatment of Menière's disease. *Laryngorhinootologie* 2008;87(12):862-866. doi: 10.1055/s-2008-1077389.

Hölzl M, **Weikert S**, Gabel P, Topp N, Orawa H, Scherer H. Cervicoproprioceptive provocation of horizontal and vertical nystagmus in test subjects. *HNO* 2008;56(10):1013-1019. doi: 10.1007/s00106-008-1739-5.

Weikert S, Gabel P, Orawa H, Scholz P, Scherer H, Hölzl M. Investigations concerning the head-trunk-coordination. *Laryngorhinootologie* 2008;87(4):245-251.

Rotter A, **Weikert S**, Hensel J, Scholz G, Scherer H, Hölzl M. Low-frequency distortion product otoacoustic emission test compared to ECoG in diagnosing endolymphatic hydrops. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265(6):643-649.

Danksagung

Vor allem möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. med. Philipp Caffier, Oberarzt der Klinik für Audiologie und Phoniatrie der Charité, danken. Er hat mich während meiner wissenschaftlichen Arbeit und der Erstellung dieser Dissertation begleitet, hatte immer ein offenes Ohr, hat mich fortwährend motiviert und tatkräftig unterstützt und war und ist sowohl fachlich als auch menschlich ein großes Vorbild.

Danken möchte ich auch dem ganzen Team der Phoniatrie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin für die großartige Zeit, insbesondere Prof. Dr. med. Tadeus Nawka, der mich nachhaltig für die Stimmmedizin begeistern konnte. Auch dem ehemaligen Leiter der Klinik für Audiologie und Phoniatrie, dem mittlerweile leider verstorbenen Prof. Dr. med. Manfred Gross, gebührt Dank, da er es war, der mir die Möglichkeit gab, nach langer Tätigkeit in der HNO als Weiterbildungsassistent in der Phoniatrie und Pädaudiologie neu zu starten und meine fachlichen Qualifikationen abzurunden.

Meine ersten wissenschaftlichen Schritte habe ich unter den Fittichen von PD Dr. med. Matthias Hölzl tun dürfen. Er war es, der mich zum wissenschaftlichen Denken motivierte und durch oft unkonventionelle Fragestellungen mein Interesse an der detektivischen Arbeit in der Wissenschaft weckte.

Ein ganz besonderer Dank sei meinem ehemaligen Chef, PD Dr. med. Thomas Schrom gezollt. Er war gewissermaßen mein erster klinischer Lehrer und ist nach wie vor eines meiner wichtigsten ärztlichen Vorbilder. Er hat mein medizinisches Verständnis nachhaltig geprägt. Vor allem seine kreative, Paradigmen immer kritisch hinterfragende, pragmatische, fachlich fundierte Art, sich medizinischen Problemstellungen zu nähern, ist für mich in meiner bisherigen Tätigkeit immer sehr von Nutzen gewesen. Danke!

Und nicht zuletzt ist da die Familie, der ich zu Dank verpflichtet bin: Meinen Eltern für die endlose Geduld und ihr menschliches Vorbild, meiner Frau für Ihre liebende Unterstützung und meinem Großvater, Dr. med. Richard Mayr, der mir vorgelebt hat, dass es möglich ist, gleichzeitig Arzt, Humanist und Menschenfreund zu sein.