

## **UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA**

Dipartimento di  
Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche  
Sezione di Chirurgia Specialistica e Riabilitazione  
Unità di Otorinolaringoiatria e Audiologia

Direttore: Chiar.mo Prof. Marco Benazzo

Master Universitario di II Livello in  
"VESTIBOLOGIA CLINICA"

## **MALATTIA DI MENIERE definita correlazione con studio RM 3T 3D-IR**

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. Marco Lucio Manfrin

Tesi di Dr. med. Aleardo del Torso

Matricola n. 433712

ANNO ACCADEMICO 2015-2016

## Sommario

<b>Introduzione .....</b>	<b>3</b>
<b>Supporto teorico.....</b>	<b>4</b>
<b>La malattia di Menière .....</b>	<b>4</b>
<b>Classificazione Malattia di Menière secondo i criteri 2015 Società Bàràny .....</b>	<b>8</b>
<b>Epidemiologia .....</b>	<b>8</b>
<b>Eziologia.....</b>	<b>9</b>
<b>Diagnostica strumentale nella Malattia di Menière .....</b>	<b>10</b>
<b>Scopo.....</b>	<b>14</b>
<b>Metodi e materiali .....</b>	<b>15</b>
<b>Valutazione RM 3 Tesla Imaging 3D-IR dopo somministrazione mdc iv .....</b>	<b>17</b>
<b>Imaging RM 3 tesla 3D-IR dello studio .....</b>	<b>22</b>
<b>Risultati .....</b>	<b>30</b>
<b>Discussione e valutazione dei risultati ottenuti .....</b>	<b>34</b>
<b>Conclusioni .....</b>	<b>36</b>
<b>Tappe future .....</b>	<b>37</b>
<b>Referenze .....</b>	<b>38</b>

## Introduzione

L'indagine radiologica sul labirinto, mediante Risonanza Magnetica 3 Tesla, dopo 4 ore dalla somministrazione di gadolinio endovena, è una metodica radiologica in grado di valutare la presenza di idrope endolinfatico in vivo, come pure di osservare le alterazioni idropiche delle diverse sezioni labirintiche in vivo nel loro decorso, permettendo di confrontare i dati strumentali ed elettrofisiologici, e di ottimizzare il processo diagnostico e terapeutico. Nel lavoro riportiamo l'esperienza della nostra Clinica su 29 pazienti affetti da malattia di Menière definita, secondo i criteri 2015 della Società Bàràny, i quali sono stati sottoposti ad indagine RM 3 Tesla dopo iniezione di mezzo di contrasto endovena. Nel nostro campione, in 21 pazienti si conferma la presenza di idrope endolinfatico sul lato dell'orecchio sintomatico, in 5 pazienti l'esame risulta negativo, in 3 pazienti le immagini non sono valutabili per artefatti. Dei 21 pazienti positivi alla risonanza magnetica, in 9 casi è presente un danno uditivo prolungato, mentre nei 5 pazienti con imaging negativa il danno uditivo è transitorio.

## Supporto teorico

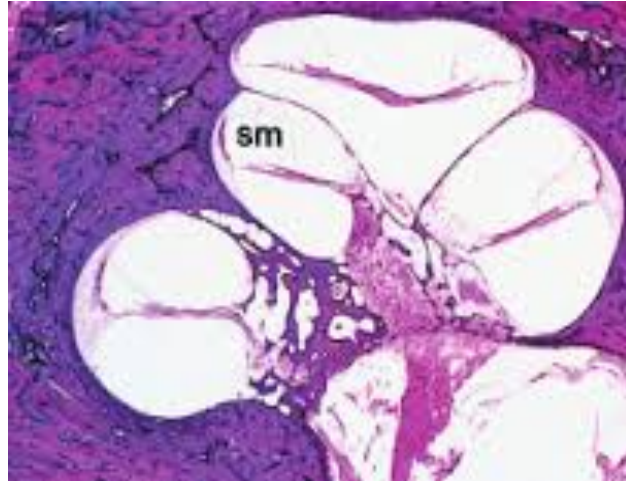
### ***La malattia di Menière***

Già nel 1861, Prosper Menière descriveva una malattia (divenuta poi malattia di Menière) dell'orecchio interno quale causa di una triade di sintomi: crisi acute di vertigine episodica, ipoacusia, acufeni con fullness (ovattamento) ad andamento fluttuante.

Ad oggi la Malattia di Menière viene definita una *“patologia idiopatica dell'orecchio interno, più frequentemente monolaterale, sostenuta da idrope endolinfatico da cui deriva una sintomatologia caratterizzata da ipoacusia inizialmente fluttuante, acufeni, sensazione di ovattamento auricolare (autofonia), in cui si associano episodi ricorrenti di vertigine rotatoria accompagnata da intensi fenomeni neurovegetativi”* (1).

I sintomi sono parossistici, imprevedibili, a frequenza variabile. Nella fase iniziale sono monolaterali e tendono ad attenuarsi nel periodo intercritico, mentre con la progressione della malattia possono diventare bilaterali. Ad oggi, l'eziologia e la prognosi relativa all'evoluzione della malattia appaiono incerte. Si suppone che la causa fisiopatologica dei sintomi sia legata ad un incremento di endolinfa nell'orecchio interno, ma il riscontro d'idrope endolinfatico, rimane tutt'ora autoptico. Situazione questa che procura frustrazione sia al medico curante che al paziente. A supporto di uno stretto legame tra Malattia di Menière e idrope endolinfatico vi sono studi specifici su ossa temporali eseguiti in pazienti deceduti a seguito di una neurectomia eseguiti nel 1938 da parte di Hallpike e Cairns in Grand Bretagna e a Yamakawa in Giappone, in cui si sono evidenziati tipici segni d'idrope, quali dilatazione del sacco con distensione della membrana di Reissner (1).

Proprio grazie al susseguirsi di studi eseguiti sulle ossa temporali, che ci si è potuti orientare sulla patogenesi della malattia di Menière.



**Figura 1:** Sezione istologica della coclea con distensione della scala media da idrope endolinfatica (Hawke M, Jahn AF. *Diseases of the ear—clinical and pathological aspects*. London: Mosby-Wolfe, 1987)

Un interessante studio eseguito da Morita et al. (2) ha quantificato il volume di liquido endolinfatico in eccesso esaminando ben 53 ossa temporali di pazienti con malattia di Menière. Il volume endolinfatico totale presente nel condotto cocleare, nel sacculo e nell'utricolo, riscontrato in questi pazienti è pari a 64 ml, in confronto al 20 ml presente in pazienti sani. Pertanto, nei pazienti con malattia di Menière, gli autori hanno evidenziato un aumento dello spazio endolinfatico pari a 200%.

Proseguendo lo studio sulle ossa temporali di pazienti con malattia di Menière si è evidenziata una correlazione tra la gravità dell'idrope endolinfatico e lo spostamento della membrana basilare. Nageris et al. (3) hanno descritto nella porzione più apicale della coclea, lo spostamento della membrana basilare verso la scala timpanica. Il motivo per cui si riscontra questo fenomeno unicamente nella porzione apicale della coclea, è probabilmente conseguente ad una maggiore dilatazione del lume, e una maggiore elasticità della membrana basilare, rispetto alle regioni cocleari più basali, come pure all'apice della lamina spiralis la mancanza di una struttura ossea portante. Questa dilatazione dell'apice della coclea, conseguente all'idrope endolinfatico, ha gravi conseguenze funzionali, dal momento che la membrana basilare, con le sue specifiche proprietà biomeccaniche, è una parte essenziale della funzione di trasferimento dell'impulso meccanico a quello elettrico del sistema uditivo.

Patognomonicamente, nella fase iniziale della malattia di Menière, è proprio un interessamento delle soglie uditive sulle frequenze più gravi (recettori presenti nel giro cocleare apicale).

In questi studi si è spesso osservato una fibrosi vestibolare, con formazione di strutture fibrose “band-like”: queste strutture possono creare un collegamento tra la base della staffa e la macula utricolare, ciò potrebbe spiegare il segno Hennebert (comparsa di vertigini quando la pressione statica è applicata al canale uditivo esterno) (4).

È stato dimostrato in altri studi (5, 6) una maggiore quantità di precipitato intraluminali all'interno del sacco endolinfatico, costituito da glicoproteine secrete dallo stesso sacco. L'accumulo di glicoproteine nel sacco endolinfatico potrebbe per il suo effetto osmotico interferire con la delicata omeostasi dei liquidi dell'orecchio interno e contribuire alla formazione d'idrope endolinfatico.

Interessante a nostro avviso una recente revisione di Foster et al. (7) i quali hanno analizzato diversi articoli pubblicati che riportavano studi sulle ossa temporali con idrope endolinfatico e/o sospetto clinico di Malattia di Menière. Il rapporto tra idrope e Menière appare secondo questi studi controverso. Su un totale di 3707 campioni di ossa temporali analizzati, che presentavano manifestazioni idropiche, solo 165 casi presentavano una storia clinica suggestiva per Menière definita secondo i criteri AAO-HNS 1995. Al contrario, due di questi studi sono stati specificamente progettati per esplorare il rapporto tra idrope endolinfatico e malattia di Menière secondo i criteri AAO-HNS 1995, ed in entrambi è stato riscontrato un idrope endolinfatico, nei pazienti con Malattia di Menière, nel 100% dei casi (8). Gli autori concludono che l'idrope endolinfatico è comunque necessario ma non sufficiente per l'insorgenza dei sintomi tipici che caratterizzano la malattia di Menière.

Nonostante questi studi eseguiti sulle ossa temporali di cadaveri, ancora oggi, in ambito medico scientifico, l'aumento del liquido endolinfatico nel labirinto in vivo rimane un sospetto clinico, e la diagnosi di Menière una diagnosi d'esclusione. Negli anni si sono susseguiti e perfezionati esami strumentali, senza però ottenere concrete capacità diagnostiche in grado di obiettivare/oggettivare il disturbo in vivo.

A seguito di una teoria accettata attualmente il danno al labirinto in vivo avviene a più riprese a seguito di ripetute (più o meno gravi) fissurazioni nella membrana di Reissner, causate dall'aumento transitorio del liquido endolinfatico. Tali fissurazioni procurano un passaggio di perilinfa nell'endolinfa. L'alterazione del contenuto ionico è causa di danni recettoriali sia a livello vestibolare che cocleare (intossicazione da eccesso di potassio). Procura rispettivamente delle crisi vertiginose della durata di diversi minuti a qualche ora, e un calo uditivo di norma sulle frequenze più basse, con acufene/fullness nell'orecchio patologico (9). Proprio per la caratteristica della malattia di recidivare, i piccoli danni recettoriali possono susseguirsi e nel tempo procurare una degenerazione delle strutture morfologiche dell'orecchio interno, con un deterioramento della funzione cocleo-vestibolare.

Come si diceva, l'evoluzione della malattia é imprevedibile: l'accentuazione dell'ipoacusia, come pure la frequenza e l'intensità delle crisi vertiginose sono estremamente variabili da paziente a paziente. Questa variabilità può essere attribuibile ad una componente di stress psico-emotivo caratteristica di questa malattia (10). Inoltre non è raro, che possano passare molti anni dall'apparizione dei primi sintomi alla diagnosi. L'evoluzione della malattia di Menière é spesso caratterizzata da una riduzione delle crisi vertiginose, proprio in considerazione di una degenerazione permanente della funzione elettrica dell'orecchio interno come detto conseguente ai danni recettoriali. Evoluzione clinica questa, presente in molti pazienti che negli anni hanno avuto crisi frequenti, ma soprattutto particolarmente intense. In molti casi si é osservata una proliferazione di tessuto fibroso all'interno del labirinto, tra la membrana vestibolare e il periostio (endostio) cocleare della scala vestibolare, oppure tra la membrana vestibolare e le pareti del vestibolo osseo: fasci fibrosi che attraversano la cavità labirintica, ancorando la base della staffa alle strutture vestibolari profonde (11).

### ***Classificazione Malattia di Menière secondo i criteri 2015 Società Bèrany***

La diagnosi di Malattia di Menière è attualmente clinica. Recentemente il Comitato di classificazione della Società Bèrany ha formulato i nuovi criteri diagnostici per la malattia di Menière, in collaborazione con diverse organizzazioni nazionali e internazionali (12). Classificazione che comprende unicamente due categorie:

1. **definita**: si basa su criteri clinici e richiede l'osservazione di una sindrome vertiginosa episodica, associata ad un'ipoacusia di tipo neurosensoriale sulle frequenze medio-gravi, a manifestazione fluttuante, con sintomatologia soggettiva di acufene e/o fullness nell'orecchio interessato. La durata degli episodi vertiginosi è limitata in un periodo compreso tra 20 minuti e 12 ore.

2. **probabile**: è un concetto più ampio definito da sintomi vestibolari episodici (vertigini o instabilità) associati a sintomi uditivi fluttuanti che si verificano in un periodo compreso da 20 minuti a 24 ore (12).

### ***Epidemiologia***

I dati epidemiologici relativi all'incidenza della malattia di Menière sono molto differenti nei diversi studi analizzati, forse a causa di bias metodologici e, in particolare, per differenti valutazioni soggettive da parte dell'operatore. Inoltre esiste una difficoltà nell'elaborazione dei dati, in quanto l'esordio della malattia può essere monosintomatico, e una variabilità riguardante l'afflusso della popolazione al Centro di studio. Di seguito sono riportati i dati relativi a studi epidemiologici eseguiti in alcune tra le nazioni più popolate e con sistemi sanitari più capillarmente distribuiti: 50/100000 casi in Giappone (13), 160/100000 casi in Inghilterra (14), e 21/100000 in USA (15), solo 7,5/100000 casi in Francia (16). In studi più recenti sulla popolazione USA, i casi sono aumentati a 190/100000, ma in Studi di Popolazione si riporta una prevalenza ancora più alta, pari a 513/100000 (17). L'esordio della malattia di Menière può avvenire a qualsiasi età, peraltro con un picco attorno ai 40-60 anni. Può manifestarsi raramente prima dei 20 anni, ed eccezionalmente nel bambino (18), spesso clinicamente sottovalutato. Ad oggi non è stato possibile dimostrare nessuna predisposizione legata al sesso, alla razza o all'area geografica di residenza.



## ***Eziologia***

L'eziologia della malattia di Menière è sconosciuta; per definizione è una malattia idiopatica, con andamento cronico. Come precedentemente accennato, esistono varie ipotesi che trovano riscontro in tutta una serie di rilievi anatomopatologici (autopsia) e clinici (esame sul paziente). Sintomi caratteristici della malattia di Menière sono stati riscontrati nel corso di diverse malattie, quali malattie autoimmuni, sindrome Cogan, sifilide, displasia di Mondini, vasculopatie cerebrali, fratture dell'osso temporale. In forme secondarie, si parla di Sindrome di Menière, proprio per l'esistenza di una possibile eziologia all'associazione dei sintomi caratteristici della malattia.

Va sottolineato che la manifestazione principale della malattia di Menière, come detto, è l'idrope endolinfatico, cioè la dilatazione del labirinto membranoso: sistema di membrane dell'orecchio interno ripiene di liquidi di cui si ritiene esista una eccessiva produzione oppure un ridotto riassorbimento.

Va detto che mentre non esiste malattia di Ménière senza idrope endolinfatico (0,2/100 persone) si può avere idrope endolinfatico senza malattia di Ménière (0,6/100 ossa temporali di persone decedute).

Dagli studi anatomopatologici si sono proposti tre meccanismi patologici alla base dell'idrope endolinfatica (47):

- 1) fibrosi del sacco endolinfatico e dell'epitelio vestibolare
- 2) alterato metabolismo delle glicoproteine
- 3) infezione virale dell'orecchio interno

I fattori che determinano un'alterazione del delicato equilibrio dell'omeostasi dei liquidi intralabirintici a favore di un idrope endolinfatico sono a dir poco molteplici. Universalmente si riconosce una predisposizione genetica, fattori autoimmunitari scatenanti, virali e metabolici mentre una componente psichica emotiva può giocare un ruolo nell'evoluzione dei sintomi.

L'idrope endolinfatico, come detto, è costituito da una dilatazione dello spazio endolinfatico dell'orecchio interno fino ad occupare spazi che sono di norma occupati dal comparto perilinfatico.

L'idrope si manifesta più spesso nel condotto cocleare e nel sacculo, ma può anche interessare i canali semicircolari e l'utricolo (19).

Recenti sviluppi in ambito Risonanza Magnetica 3 Tesla con Gadolinio chelato (GDC) inizialmente per iniezione transtimpanica, e successivamente 4h dopo la somministrazione endovena, forniscono uno strumento per la visualizzazione in vivo dello spazio perilinfatico rispetto allo spazio endolinfatico. Metodologia strumentale che dimostra la presenza e l'evoluzione dell'idrope endolinfatico in vivo, e conferma la diagnosi di malattia di Menière.

### ***Diagnostica strumentale nella Malattia di Menière***

Riassumendo, l'idrope endolinfatico è riconosciuto come un correlato patologico della malattia di Menière. Questo correlato anatomo-patologico può essere accertato unicamente con studi istologici post-mortem. I differenti test strumentali della funzione cocleo-vestibolare, servono da completamento diagnostico. Attualmente la presenza di vertigini episodiche associate ad esame audiometrico che evidenzia una fluttuazione della soglia uditiva per le frequenze gravi all'orecchio colpito, è un criterio per la diagnosi d'idrope endolinfatico, dimostrando una notevole limitazione in ambito di diagnosi strumentale. Per tale motivo negli ultimi anni diversi autori hanno ricercato esami in grado di poter rendere visibile l'idrope endolinfatico in vivo. Recenti sviluppi in ambito radiologico, e più precisamente sulla risonanza magnetica ad alta risoluzione, ci permettono di visualizzare in vivo gli spazi peri ed endolinfatici del labirinto, e potenzialmente identificare un idrope endolinfatico in pazienti con sospetta malattia di Menière. Nel 2007 Nakashima (20) per primo ha sottoposto pazienti affetti da malattia di Menière ad una Risonanza Magnetica a 3 Tesla effettuata rispettivamente a 2 ore, 24 ore, e a 6 giorni dopo l'iniezione intratimpanica del mezzo di contrasto. Esso si diffonde dall'orecchio medio attraverso la finestra rotonda nello spazio perilinfatico, diventando iperintenso, e permettendo l'osservazione dello spazio endolinfatico ripieno di endolinfato, che al contrario è ipointenso, per sottrazione delle aree occupate da perilinfato. La presenza di un'idrope endolinfatico lo si suppone con la presenza, all'immagine RM, di una restrizione dello spazio perilinfatico, apparentemente conseguente ad un effetto massa legato all'incremento dello spazio endolinfatico.

Un certo margine di errore può essere determinato dalla restrizione del lume endolinfatico causato anche dai meccanismi, prima descritti, di fibrosi.

Tanto più il labirinto membranoso sarà dilatato dall'idrope, tanto più sottile risulterà la stria di gadolinio, per l'effetto della compressione dello spazio endolinfatico su quello perilinfatico.

Da questi studi si è potuto evidenziare che la latenza ottimale per la visualizzazione del gadolinio nell'orecchio interno compare dopo 24 ore dall'iniezione transtimpanica. Il mezzo di contrasto si diffonde dapprima nella scala timpanica del giro basale della coclea e nello spazio perilinfatico del vestibolo, e successivamente dopo 24 ore apparirà in tutte le restanti parti dell'orecchio interno (21), fino a scomparire 6 giorni dopo l'iniezione (20). La metodica è comunque invasiva e non priva di complicazioni. Inoltre da non sottovalutare l'aspetto psico-emotivo del paziente menierico, che spesso non tollera un'approccio diagnostico di questa portata, che necessita di un'anestesia di superficie sul timpano, iniezione transtimpanica di liquido nella cassa timpanica con conseguente fastidioso fullness. Inoltre il rischio, anche se ridotto, di una fibrosi infiammatoria rende la metodica di non universale utilizzo. Per ultimo l'iniezione transtimpanica non è possibile nei pazienti con alterazioni dell'orecchio medio quali granulazione della finestra rotonda (20), oppure con perforazione della membrana timpanica (22). Alla luce di queste riflessioni, si è pensato di ottenere i medesimi risultati senza iniettare il mezzo di contrasto intratimpanico, ma iniettando il contrasto per endovenosa. Nakashima, utilizzando una concentrazione doppia del mezzo di contrasto per via endovenosa, ha potuto dimostrare l'idrope alla risonanza magnetica 3 Tesla dopo sole 4 ore (23). Riassunto, possiamo utilizzare la Risonanza Magnetica come protocollo per lo studio dell'idrope utilizzando sostanzialmente due percorsi di somministrazione di mezzo di contrasto (Gadolinio): per via endovena (i.v.) oppure per via intratimpanica (i.t.). La somministrazione per via transtimpanica necessita la presenza di uno specialista ORL per procedere all'anestesia locale, ad inserire l'ago con l'aiuto di un microscopio, a pungere la membrana timpanica ed ad inserire il mezzo di contrasto nella cassa timpanica. Successivamente il mezzo di contrasto si diffonde attraverso la finestra rotonda ed ovale nell'orecchio interno (vedi Figura 2).

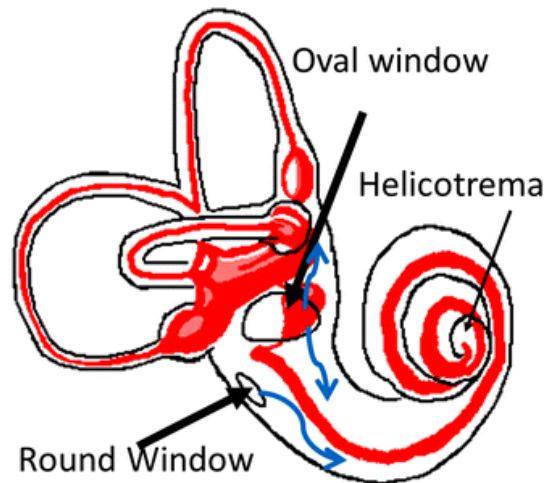


Figura 2: passaggio del mezzo di contrasto dalla cassa timpanica all'orecchio interno attraverso la finestra rotonda ed ovale, con successiva diffusione nello spazio perilinfatico (in bianco). Lo spazio endolinfatico è segnato nella figura in rosso. (R. Gürkov, I. Pyykö, J. Zou, E. Kentala, *What is Menière's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops*, *Journal of Neurology*, April 2016)

Il vantaggio della somministrazione del mezzo di contrasto (gadolinio chelato) intratimpanico sta nel raggiungere concentrazioni più elevate nell'orecchio interno utilizzando dosi di contrasto più basse rispetto alla metodica endovena, e di conseguenza si ha una maggiore facilità nel riconoscere gli spazi dell'orecchio interno. La somministrazione intratimpanica di mezzo di contrasto riduce il rischio di tossicità sistemica, anche se può potenzialmente causare una tossicità locale (24, 25). Altri studi clinici peraltro rilevano che non vi sono prove di ototossicità dopo somministrazione intratimpanica di mezzo di contrasto (26, 27, 28). Comunque in caso di un sospetto disturbo della barriera emato-labirintica, per esempio in corso di processi infiammatori, si preferisce la via di somministrazione endovena per visualizzare l'idrope endolinfatico. I limiti della tecnica intratimpanica rispetto a quella endovena, sono costituita dalla necessità di un medico specialista ORL per eseguire l'iniezione transtimpanica del contrasto. Inoltre si necessita di una buona compliance da parte del paziente ad accettare una manovra invasiva, che procura di base disturbi uditivi (fullness), evocando la sintomatologia menierica.

Recenti studi hanno dimostrato che la distribuzione del mezzo di contrasto attraverso la finestra rotonda è alterata in caso di malattia di Menière (50), riducendo la distribuzione di gadolinio intratimpanico.

L'approccio per via endovena risulta pertanto più veloce, affidabile, ed espone il paziente a minori rischi (42). Proprio alla luce di questi eventi che Naganawa e Nakashima, sembrano orientarsi, nei loro lavori più recenti, proprio verso questa metodica (28, 29, 30), dimostrando come, con una singola dose di Gadolinio chelato, un idrope endolinfatico è visualizzabile dopo 4 ore dalla somministrazione endovena.

Queste tecniche d'imaging hanno permesso di osservare in vivo delle manifestazioni interessanti riguardo le sezioni del labirinto maggiormente interessate da idrope, in particolare: 1) il compartimento cocleare e quello vestibolare possono essere colpiti dalla malattia in maniera diversa 2) un idrope endolinfatico può essere riscontrato nell'orecchio controlaterale asintomatico (31, 32).

È noto, da ormai diverso tempo, che nella malattia di Menière unilaterale, l'incidenza di coinvolgimento sintomatico e funzionale dell'orecchio controlaterale aumenta quasi linearmente con il periodo di osservazione. Il tasso di bilateralità risulta essere di quasi il 50% a 30 anni dall'insorgenza di malattia di Menière (33).

Una manifestazione della malattia di Menière, fin dall'inizio bilaterale risulta invece essere rara. Si è inoltre osservato con questa tecnica d'Imaging, che nella malattia di Menière clinicamente monolaterale, la percentuale di cambiamenti idropici nell'orecchio interno controlaterale è sorprendentemente più alta, raggiungendo, secondo alcuni autori, una percentuale che si aggira attorno al 65% (31). In un recente studio, un Imaging d'idrope endolinfatico era presente in 190 su 205 orecchie (93%) con sospetta malattia di Menière (31), confermando i dati riscontrati sulle ossa temporali di pazienti affetti dalla malattia di Menière.

Molto interessante il riscontro d'idrope endolinfatico con una percentuale 93-100% in studi RM in pazienti con una fluttuazione dell'udito per le frequenze più gravi, senza necessariamente rientrare nei criteri diagnostici di Menière definita (31, 34, 35, 36, 37, 38, 39).

## **Scopo**

Obiettivare una dilatazione dello spazio endolinfatico in vivo mediante Risonanza Magnetica ad alta risoluzione 3 Tesla Imaging 3D-IR eseguita 4 ore dopo la somministrazione di mezzo di contrasto intravenoso, patognomonico per un idrope endolinfatico; permettendo di confermare il sospetto clinico di malattia di Menière definita. Inoltre, ottenere maggiori informazioni sul labirinto nelle forme menieriformi più complesse con evoluzione variabile. Non da ultimo poter individuare in maniera precoce un'evoluzione patologica al labirinto controlaterale, e pertanto inquadrare le forme ad evoluzione bilaterale (diagnosi precoce).

## Metodi e materiali

Il periodo della sperimentazione si è svolto tra gennaio 2014 e luglio 2016, nella Clinica ORL dell'Ospedale Civico di Lugano, sono stati valutati 29 pazienti volontari (10 maschi, e 19 femmine) di età compresa tra i 13 e 80 anni, affetti da una malattia di Menière definita secondo i criteri della Bàràny Society del 2015. Lo studio radiologico è stato eseguito presso il Neurocentro della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale. Nessun dei pazienti durante l'esame era sintomatico. Tutti i pazienti sono stati sottoposti nel decorso ad un esame audiometrico tonale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una Risonanza Magnetica 3 Tesla dell'osso temporale (utilizzando una bobina 32 canali). Dopo 4 ore dalla somministrazione di mezzo di contrasto per via endovenosa (Gadovist; Bayer-Schering Pharma, Berlin, Germany; 1,0 mmol / mL alla dose di 0,2 mmol / kg), è stata eseguita una sequenza 3D real inversion recovery (3D-IR) con i seguenti parametri: FOV, 190 mm; section thickness, 0.8 mm; TR, 6000 ms; TE, 177 ms; number of excitations,1; TI, 2000 ms; flip angle, 180°; matrix, 384 \_ 384; bandwidth, 213 Hz/pixel; turbo factor, 27; scan time, 15 minutes.

Le immagini RM sono state analizzate qualitativamente da due neuroradiologi esperti del Neurocentro della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale (Dr.ssa med. Daniela Distefano, Dr.ssa med. Elisa Ventura).

Nel dettaglio, sono stati raccolti i seguenti dati:

1. dati anagrafici
2. età
3. sesso
4. lato affetto ORL (riscontro clinico, ed audiometrico)
5. lato affetto RM (riscontro radiologico)
6. disturbo uditivo sulle basse frequenze
7. disturbo uditivo di tipo pantonale
8. soglia uditiva con decorso fluttuante
9. persistenza di un calo uditivo

I dati demografici e clinici sono stati riassunti nella Tabella

Paziente	Età	Sesso	Clinica	RM	Freq.gravi	Pantonale	Fluttuante	Persistenza
1. MN	23	F	Sx	Normale	Sx	No	Sx	No
2. BD	44	F	Sx	Sx	Sx	No	Sx	No
3. RJ	47	F	Bilaterale	Dx	Bilaterale	Dx	Sx	Dx
4. KE	41	F	Dx	Dx	Dx	No	Dx	No
5. MB	42	M	Dx	Artefatti	Dx	Dx	Dx	No
6. GF	39	F	Sx	Normale	Sx	No	Sx	No
7. BA	67	M	Dx	Dx	Dx	Dx	No	Dx
8. DM	47	F	Dx	Dx	Dx	No	Dx	No
9. CM	55	F	Dx	Dx	Dx	Dx	No	Dx
10. CG	74	F	Dx	Dx	Dx	Dx	No	Dx
11. NS	80	F	Bilaterale	Sx	Bilaterale	Bilaterale	Dx	Sx
12. PS	47	M	Sx	Normale	Sx	No	Sx	No
13. RM	34	F	Dx	Normale	Dx	Dx	Dx	No
14. RE	59	F	Sx	Sx	Sx	Sx	No	Sx
15. SD	13	F	Dx	Artefatti	Dx	No	Dx	No
16. SM	52	M	Dx	Dx	Dx	Dx	No	Dx
17. SF	50	M	Sx	Artefatti	Dx	No	No	Dx
18. RV	65	M	Sx	Sx	Sx	Sx	No	Sx
19. SZ	55	F	Sx	Sx	Sx	No	Sx	No
20. SM	68	F	Dx	Dx	Dx	No	No	Dx
21. TS	47	M	Sx	Sx	Sx	No	No	Sx
22. CS	43	F	Sx	Sx	Sx	No	Sx	No
23. SA	57	M	Sx	Sx	Sx	No	No	Sx
24. PD	50	F	Dx	Dx	Dx	No	Dx	No
25. GP	20	M	Sx	Sx	Sx	No	Sx	No
26. DD	29	M	Sx	Sx	Sx	Sx	No	Sx
27. VD	30	F	Sx	Bilaterale	Sx	No	Sx	No
28. CA	17	F	Sx	Sx	Sx	No	Sx	No
29.MM	32	F	Sx	Normale	Sx	Sx	Sx	No

**Tabella 1: dati demografici e clinici dei pazienti**



### ***Valutazione RM 3 Tesla Imaging 3D-IR dopo somministrazione mdc iv***

Per questo studio è stata utilizzata una Risonanza Magnetica ad alto campo 3 Tesla, con una bobina di ultima generazione a 64 canali per lo studio ad alta risoluzione del Sistema Nervoso Centrale. Come riportato in letteratura, è stata eseguita una sequenza 3D Real-Inversion Recovery (3D-real IR), quattro ore dopo la somministrazione per endovena di mezzo di contrasto. Questo tipo di sequenza su uno scanner 3 Tesla permette una separata visualizzazione di endolinfa, perilinfa, e osso. Il Tempo Inversione (TI) della sequenza 3D real-IR è stato infatti impostato tra il null-point della perilinfa che contiene il Gadolinio e quello dell'endolinfa senza Gadolinio: in questo modo è possibile separare il segnale della perilinfa (valori positivi), da quello dell'endolinfa (valori negativi) e dell'osso (valori di circa 0). L'immagine 3D, inoltre, rispetto all'immagine 2D, garantisce un migliore rapporto segnale/rumore, e l'indubbio vantaggio di ricostruzioni su piani multipli a scapito di un maggiore tempo di acquisizione.

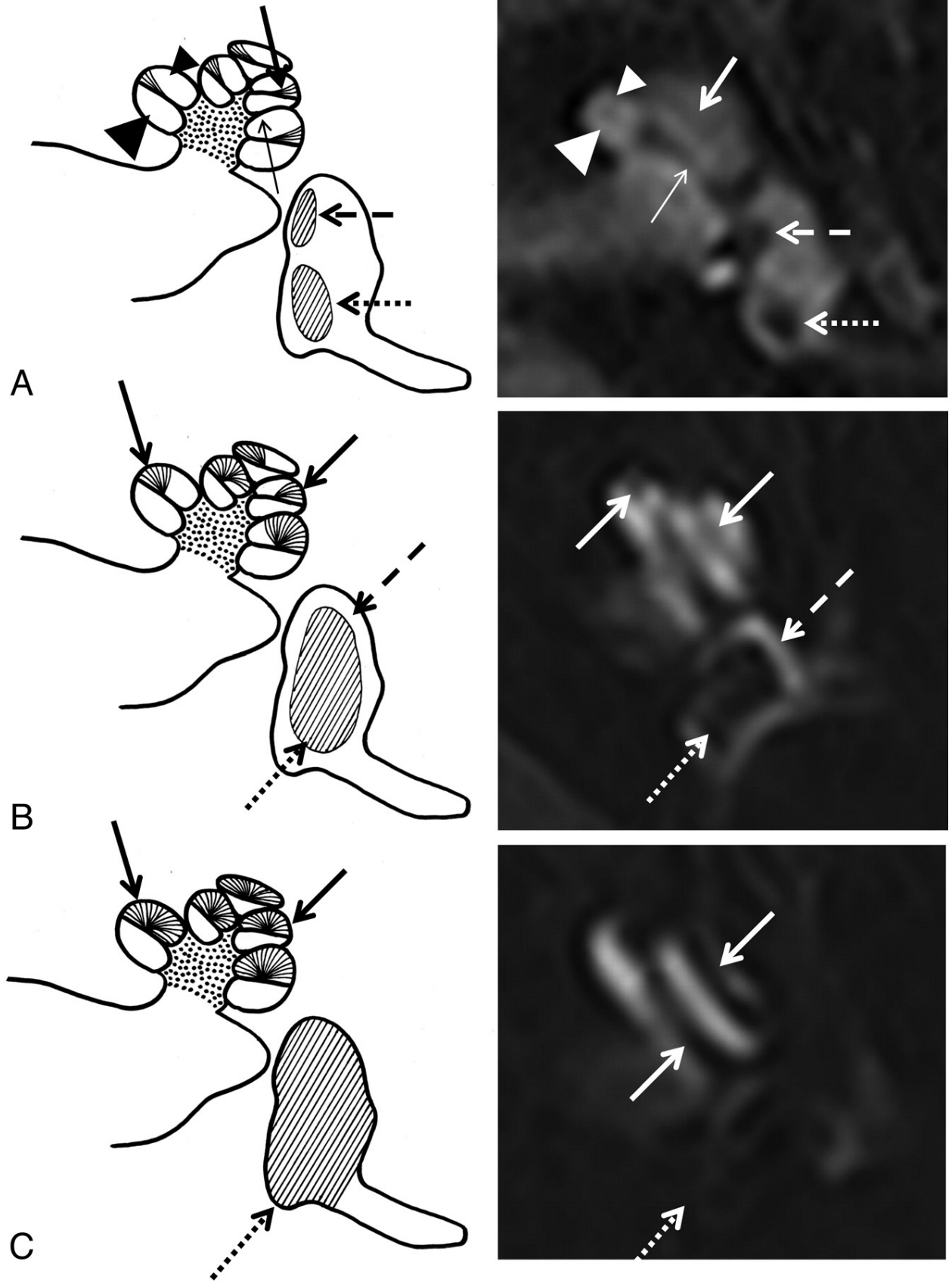
Sotto l'aspetto pratico, l'immagine alla risonanza magnetica ad alta risoluzione dell'orecchio interno, quattro ore dopo la somministrazione intravenosa, evidenzia la presenza del mezzo di contrasto iper-intenso nello spazio perilinfatico, sia in sede cocleare che vestibolare. La riduzione dello spazio perilinfatico conseguente all'espansione eccessiva dello spazio endolinfatico, determina il grado dell'idrope endolinfatico nel labirinto.

Si distingue:

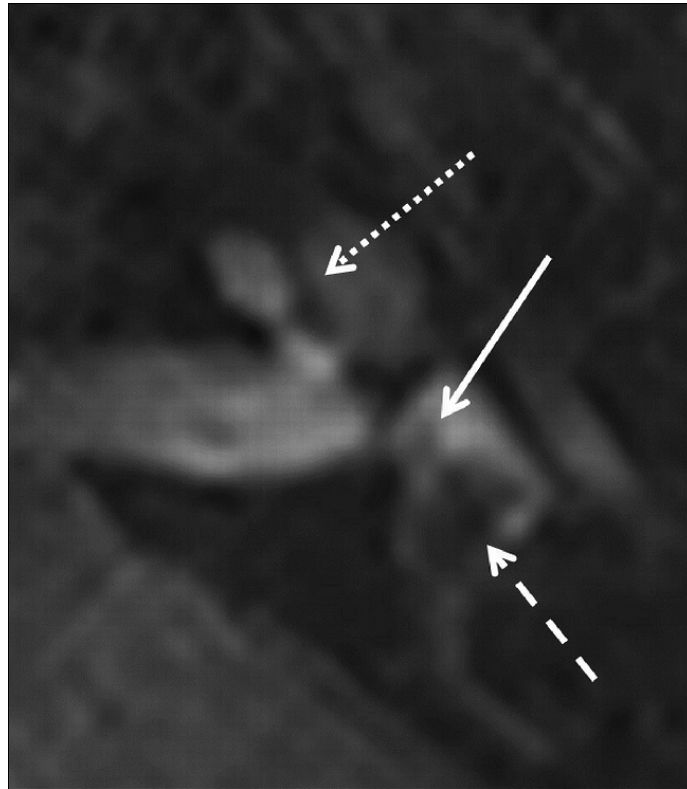
- Idrope cocleare di I grado: dilatazione irregolare con parziale ostruzione della scala vestibolare
- Idrope vestibolare di I grado: la dilatazione dello spazio endolinfatico occupa il 50% del vestibolo, permettendo di visualizzare uno spazio perilinfatico circolare
- Idrope cocleare di II grado: oblitterazione completa della scala vestibolare
- Idrope vestibolare di II grado: la dilatazione dello spazio endolinfatico procura un'oblitterazione completa dello spazio perilinfatico (immagine come un'ombra).

Qui di seguito l'imaging 3D-IR in un labirinto sinistro normale, e in un labirinto sempre a sinistra con idrope endolinfatico di grado I, e di grado II.

Le immagini di una Risonanza Magnetica normale, alla sequenza 3D-IR ritardata si visualizza nella coclea normale il setto interscalare, la scala timpanica, dotto cocleare, e la scala vestibolare (Fig. 3A); mentre nel vestibolo normale, le superfici del sacco e utricolo sono meno della metà dell'area del vestibolo al livello medio modiolare (Fig 3A).

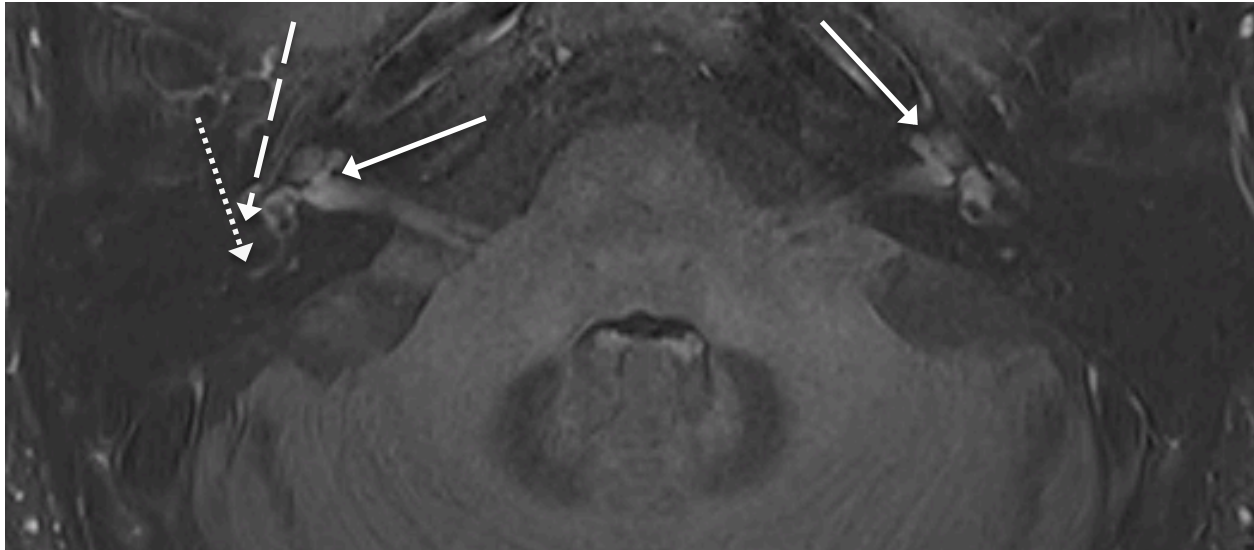


**Figura 3: Labirinto normale (figura 3A):** setto interscalare (freccia continua sottile), Scala timpanica (freccia a punta grande), lamina spirale ossea/scala media (freccia spessa), Scala vestibolare (freccia a punta piccola), sacco (freccia tratteggiata), e utricolo (freccia punteggiata). **Idrope cocleo-vestibolare grado 1 (figura 3B):** in regione cocleare si intravede una dilatazione irregolare con parziale ostruzione della Scala vestibolare (freccia continua), in regione vestibolare una dilatazione dello spazio endolinfatico (freccia punteggiata) che interessa il 50% del vestibolo. Lo spazio perilinfatico circolare (freccia tratteggiata) rimane visibile. **Idrope cocleo-vestibolare grado 2 (figura 3C):** regione cocleare con obliterazione totale della Scala vestibolare (freccia continua); regione vestibolare, dilatazione dello spazio endolinfatico porta alla cancellazione dello spazio perilinfatico (freccia punteggiata). (K. Barath, B. Schuknecht, A. Monge Naldi, T. Schrepfer, C.J. Bockisch, and S.C.A. Hegemann, *Detection and Grading of Endolymphatic Hydrops in Menière Disease Using MR Imaging*, *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014)



**Figura 5:** predominante dilatazione dell'utricolo sinistro: sequenza 3D-IR lato sinistro che evidenzia una distensione marcata dell'utricolo sinistro (freccia tratteggiata), il sacculo risulta essere di dimensioni normali (freccia continua), lasciando lo spazio perilinfatico visibile. La coclea risulta nella norma: il setto interscalare (freccia punteggiata) non deve essere scambiata per un lieve idrope cocleare (*K. Baráth, B. Schuknecht, A. Monge Naldi, T. Schrepfer, C.J. Bockisch, and S.C.A. Hegemann, Detection and Grading of Endolymphatic Hydrops in Menière Disease Using MR Imaging, AJNR Am J Neuroradiol. 2014*)

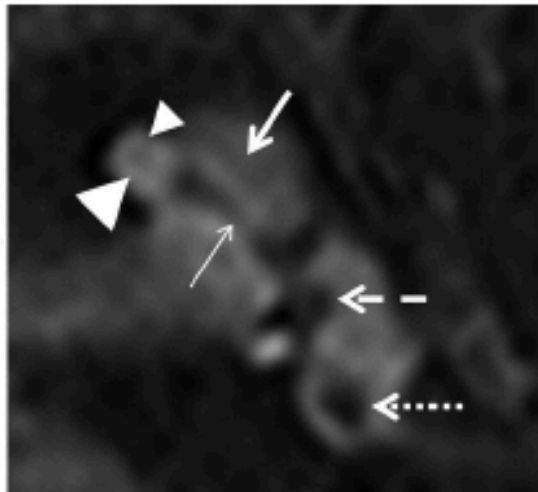
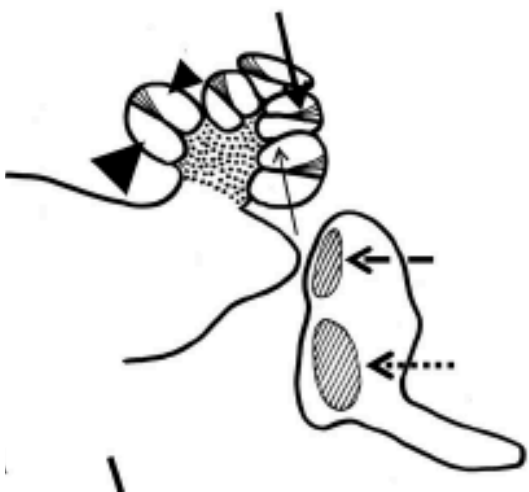
**Imaging RM 3 tesla 3D-IR dello studio**



**Figura 6:** paziente con diagnosi di malattia di Menière definita con esame radiologico negativo. La sequenza 3D-IR mostra un enhancement simmetrico dell'orecchio interno senza segni radiologici di idrope endolinfatico. (Servizio Neuroradiologia Ente Ospedaliero Cantonale)

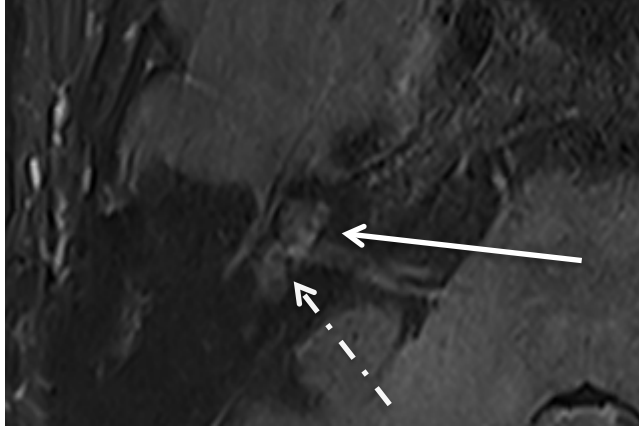
—————→ Giro cocleare    - - - → Sacculo    .....→ Utricolo

**In confronto:**



**Figura 7:** labirinto sinistra normale (K. Baràth, B. Schuknecht, *Detection and Grading of Endolymphatic Hydrops in Menière Disease Using MR Imaging*, 2014)

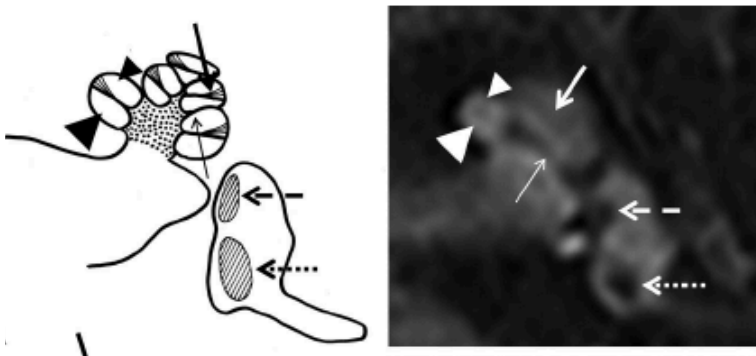
**Nello specifico:**



**Figura 10:** labirinto destro, normale

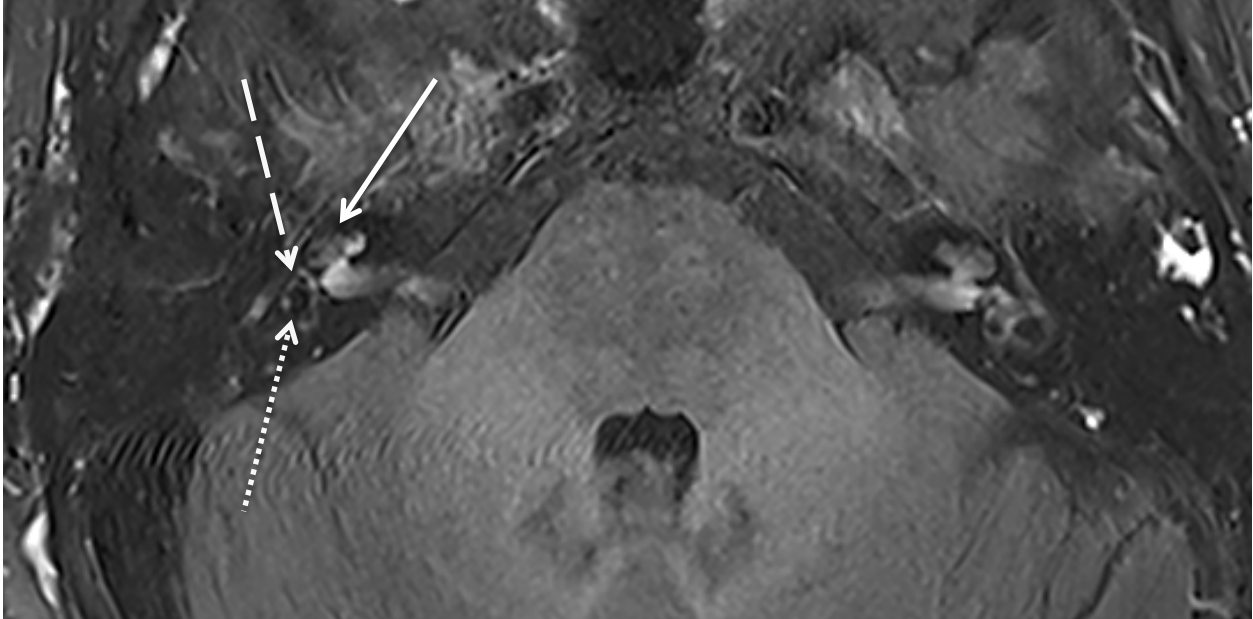
*(Servizio Neuroradiologia Ente Ospedaliero Cantonale).*

**In confronto:**



**Figura 11:** labirinto sinistra normale

*(K. Baràth, B. Schuknecht, Detection and Grading of Endolymphatic Hydrops in Menière Disease Using MR Imaging, 2014)*



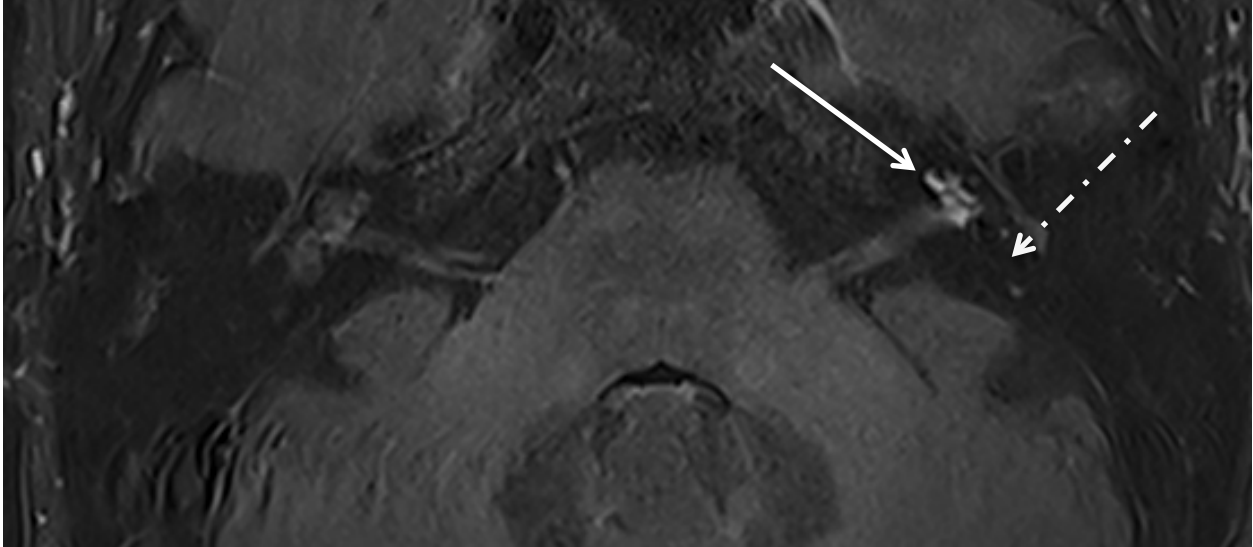
**Figura 8:** paziente con diagnosi definitiva di malattia di Menière al labirinto destra. La sequenza 3D IR conferma una dilatazione dello spazio endolinfatico in regione della coclea e del vestibolo del labirinto di destra. Si osserva in regione del sacco e dell'utricolo una maggiore area d'ombra conseguente all'espansione dello spazio endolinfatico che riduce di conseguenza quello perilinfatico, quest'ultimo con al suo interno il mezzo di contrasto. (Servizio di Neuroradiologia Ente Ospedaliero Cantonale)

Giro cocleare      —————>

Sacculo            - - - - ->

Utricolo            .....>





**Figura 9:** paziente con malattia di Menière definitiva al labirinto sinistra. La sequenza 3D IR conferma un'obliterazione totale della scala vestibolare, ed una dilatazione dello spazio endolinfatico in sede vestibolare. In questa foto si vede un maggiore enhancement in sede di malattia. (Servizio Neuroradiologia Ente Ospedaliero Cantonale).

—————> Giro cocleare (obliterazione completa della scala vestibolare)

- - - - -> Vestibolo: porzione superiore il sacco, inferiore l'utricolo (ombra)

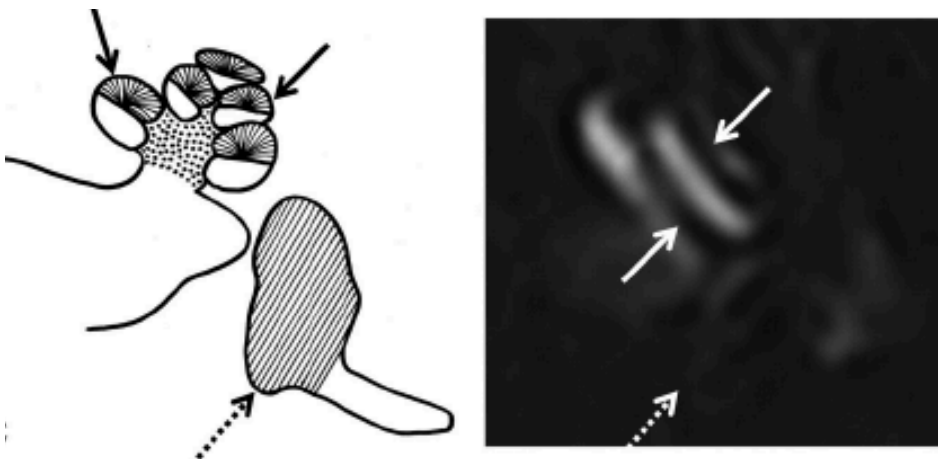
**Nello specifico:**



**Figura12:** idrope labirinto sinistra

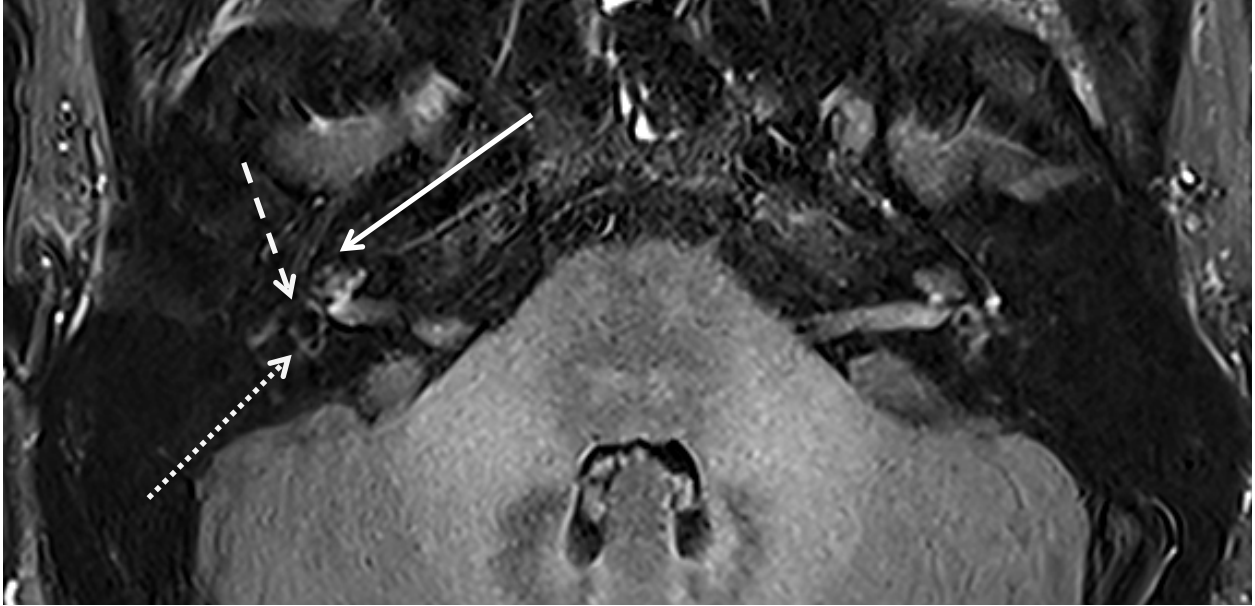
*(Servizio Neuroradiologia, Ente Ospedaliero Cantonale)*

**In confronto:**

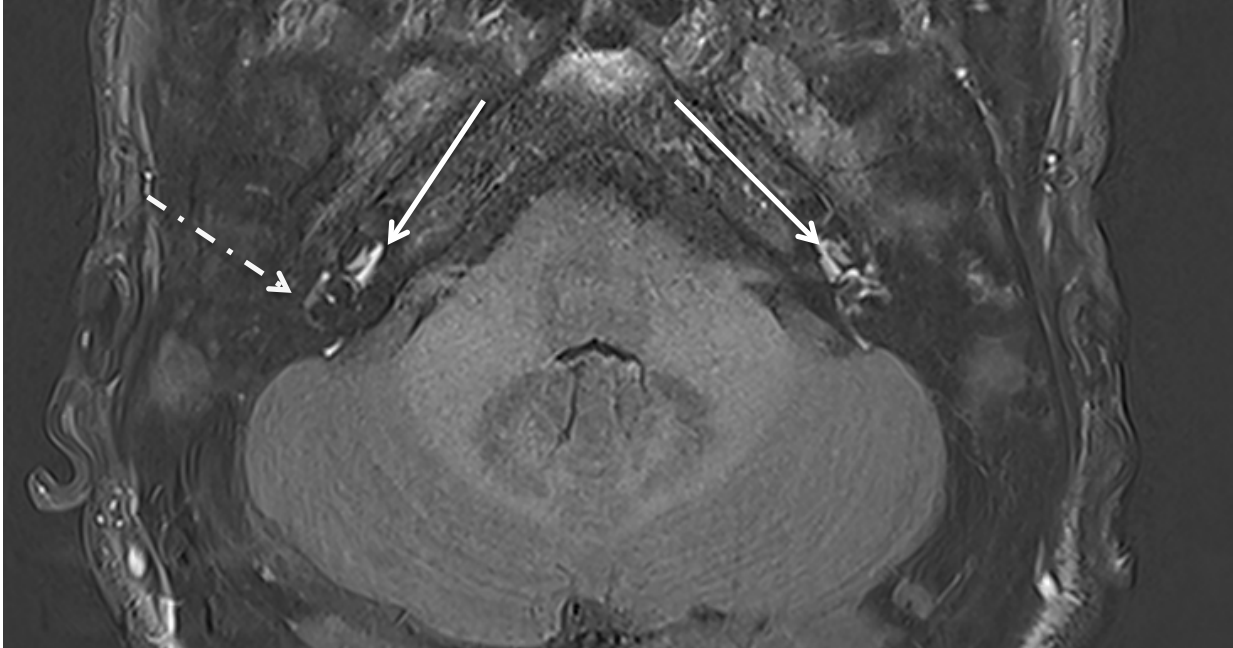


**Figura 13:** labirinto sinistra con idrope cocleare

*(K. Baráth, B. Schuknecht, Detection and Grading of Endolymphatic Hydrops in Menière Disease Using MR Imaging, 2014)*

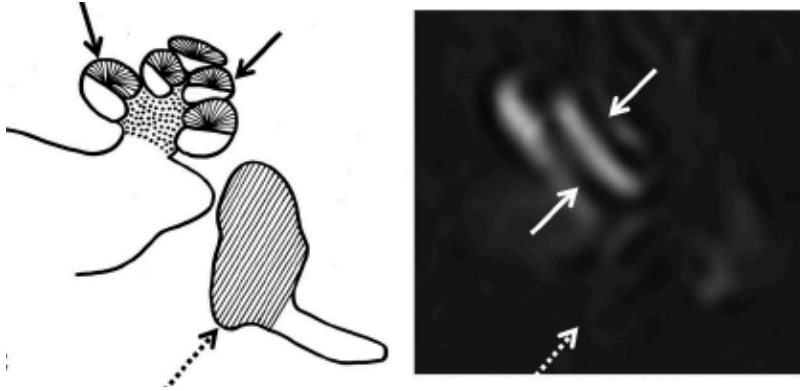


**Figura 14:** paziente con diagnosi clinica di malattia di Menière definita destra. La sequenza 3D IR conferma una dilatazione dello spazio endolinfatico in sede della coclea ed in particolare in sede del vestibolo; (*Servizio di Neuroradiologia, Ente Ospedaliero Cantonale*)



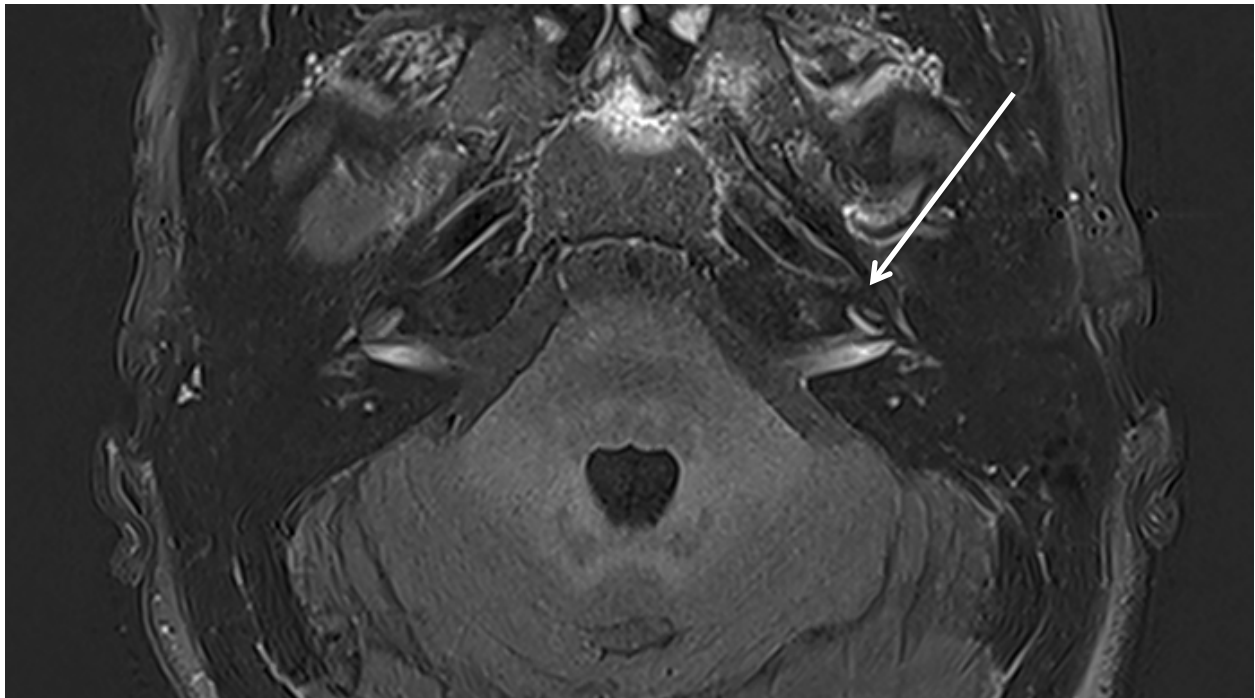
**Figura 15:** la sequenza 3D IR mostra una dilatazione dello spazio endolinfatico in sede cocleare e vestibolare al labirinto di destra, ed una dilatazione in sede cocleare a sinistra (*Servizio di Neuroradiologia, Ente Ospedaliero Cantonale*)

**In confronto:**



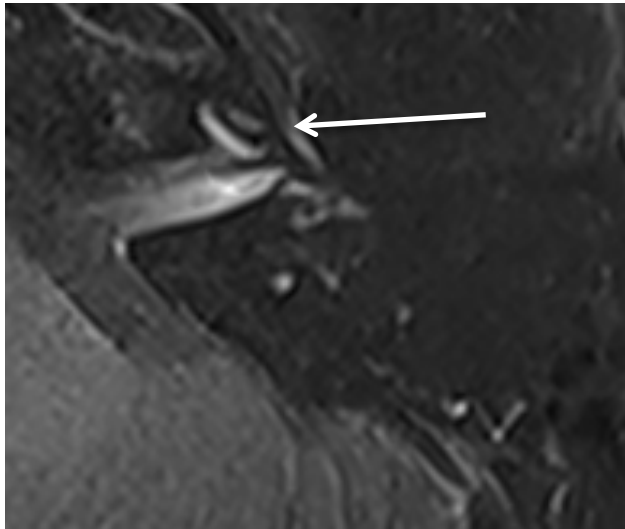
**Figura 16:** labirinto sinistra con idrope cocleare e vestibolare (II° grado)

*(K. Baràth, B. Schuknecht, Detection and Grading of Endolymphatic Hydrops in Menière Disease Using MR Imaging, 2014)*



**Figura 17:** sequenza 3D IR in paziente con malattia di Menière definitiva con una dilatazione dello spazio endolinfatico in sede cocleare sinistra. *(Servizio di Neuroradiologia, Ente Ospedaliero Cantonale)*

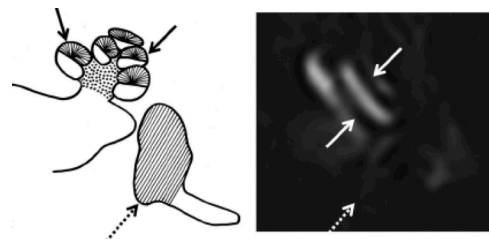
**Nello specifico:**



**Figura 18:** idrope cocleare sinistra

*(Servizio di Neuroradiologia, Ente Ospedaliero Cantonale)*

**In confronto:**

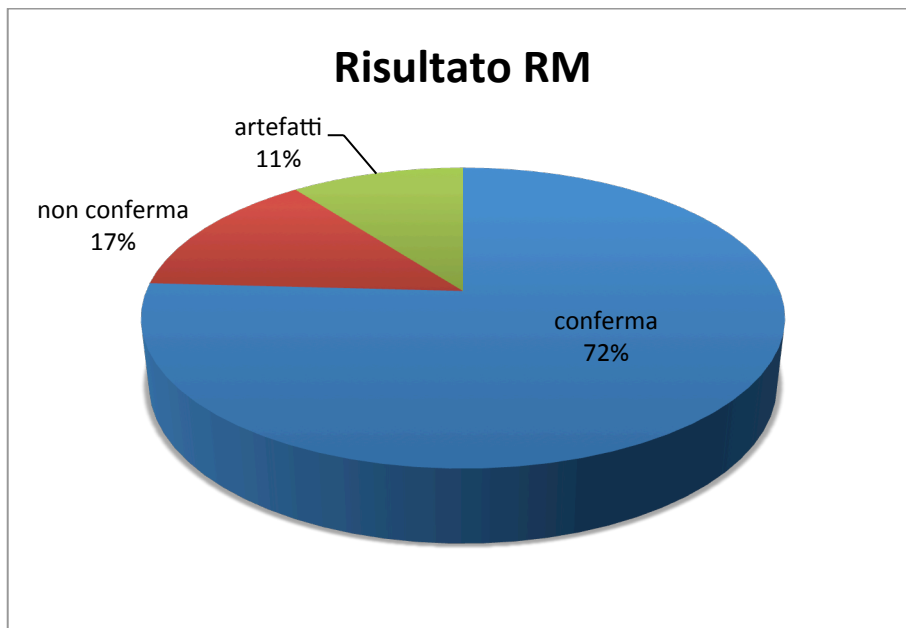


**Figura19:** idrope cocleo-vestibolare sinistra (*K. Baràth, B. Schuknecht, Detection and Grading of Endolymphatic Hydrops in Menière Disease Using MR Imaging, 2014*)

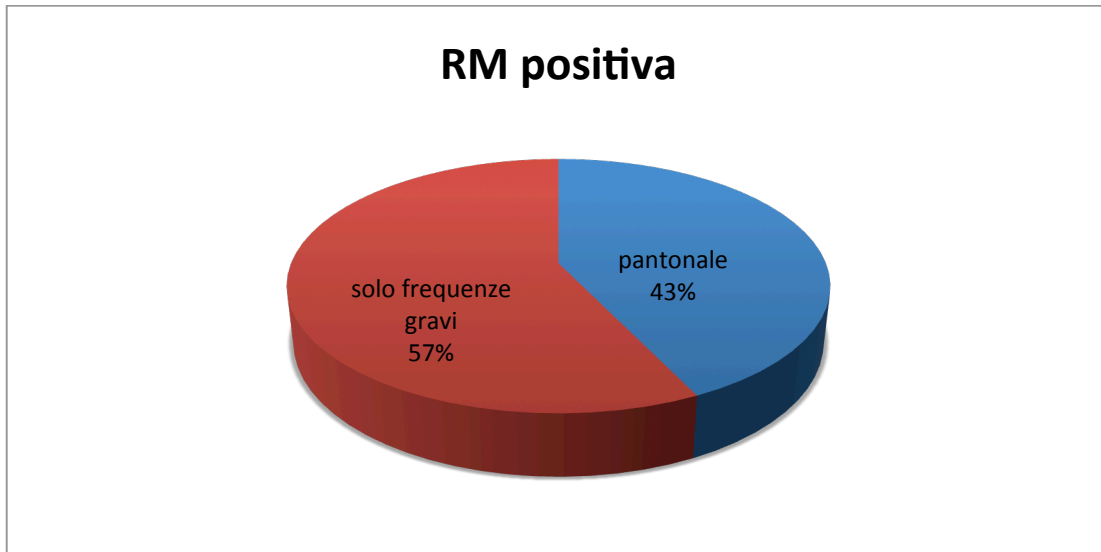
## Risultati

I dati raccolti evidenziano che:

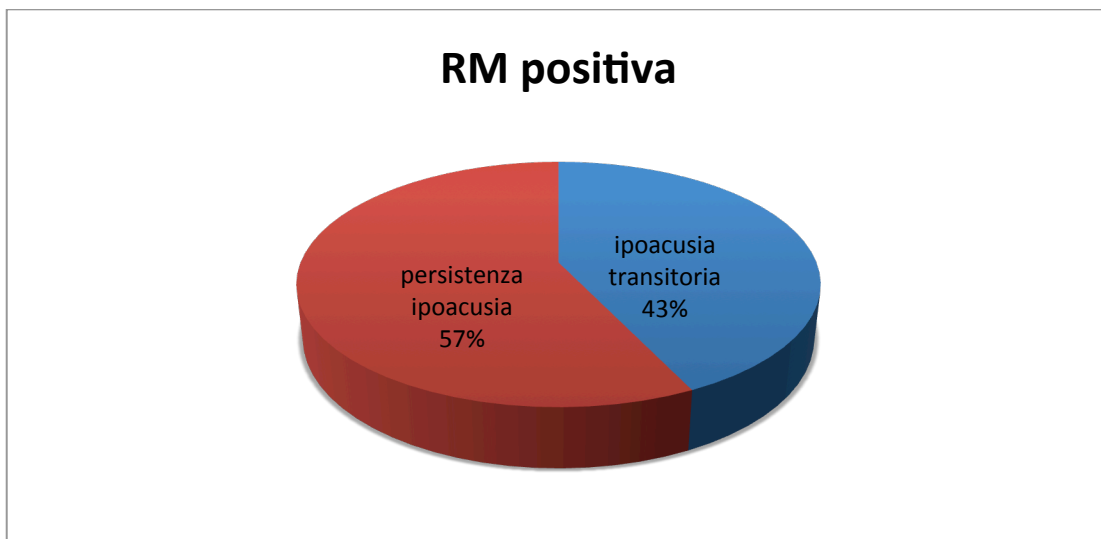
1. Su 29 pazienti con Sindrome di Menière definita, alla RM si conferma presenza di idrope endolinfatico sul lato sintomatico in 21 pazienti (72%), in 5 pazienti l'idrope endolinfatico non è stato evidenziato (17%), e in 3 pazienti (11%) la RM non è stata conclusiva per la presenza di artefatti.



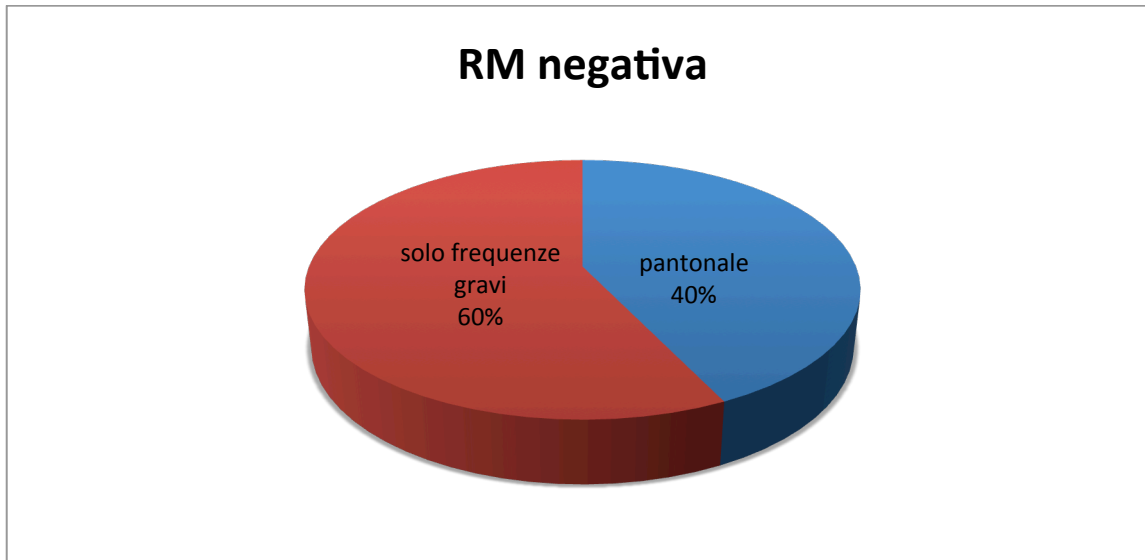
2. Dei 21 pazienti con manifestazioni idropiche alla RM, 9 pazienti presentano un'ipoacusia percettiva pantonale, mentre 12 pazienti presentano un'ipoacusia percettiva unicamente sulle frequenze più gravi.



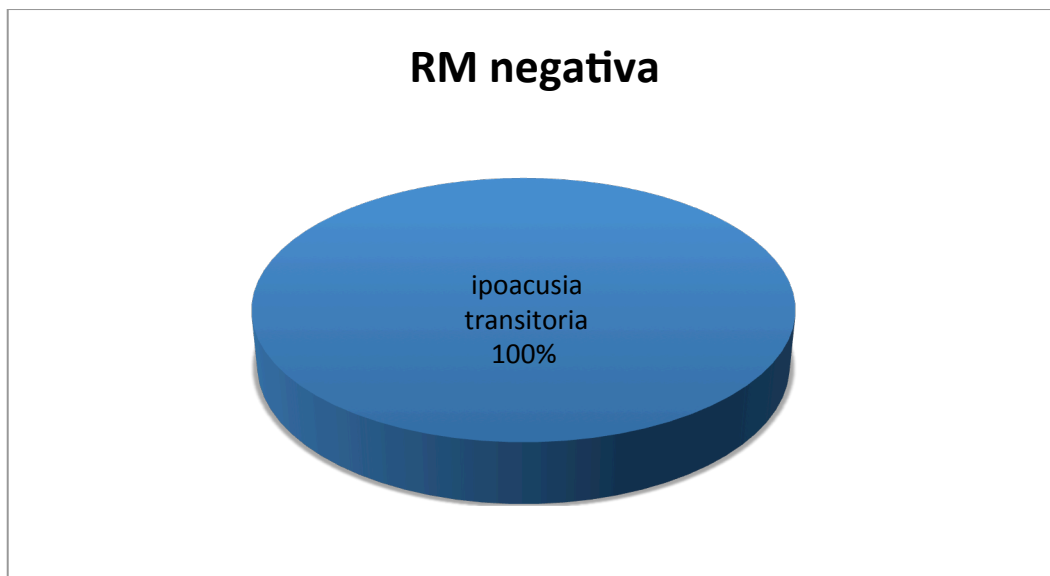
3. Dei 21 pazienti positivi alla RM, 9 pazienti presentano un'ipoacusia percettiva fluttuante, e 12 pazienti presentano un'ipoacusia percettiva persistente.



4. Dei 5 pazienti con RM negativa per idrope endolinfatico, 3 pazienti presentano un'ipoacusia di tipo percettivo unicamente sulle frequenze più gravi, 2 pazienti presentano un'ipoacusia percettiva di tipo pantonale.



5. Tutti e 5 i pazienti con RM negativa per idrope endolinfatico presentano un'ipoacusia di tipo percettivo transitoria, nessun caso di persistenza d'ipoacusia.





6. Nei 21 pazienti con manifestazioni idropiche alla Risonanza si osserva:
- a. in due pazienti con un quadro clinico compatibile con idrope endolinfatico bilaterale, la RM ha evidenziato un idrope monolaterale.
  - b. un caso di diagnosi clinica d'idrope endolinfatico monolaterale, alla RM ha evidenziato un quadro di bilateralità.
  - c. in un caso che presentava un calo dell'udito pantonale bilaterale, si è confermata idrope alla RM solo nel lato ove l'ipoacusia di tipo percettivo pantonale è rimasta anche nel periodo intercritico costante, mentre sul lato controlaterale, anch'esso con un'ipoacusia percettiva pantonale ma con decorso transitorio, fino a raggiungere soglie normali, non si è confermata la diagnosi.

## Discussione e valutazione dei risultati ottenuti

La RM ha confermato il sospetto clinico di malattia di Menière definita nel 72% (21 pazienti su 29); nel 3% (1 caso su 29 pazienti) con un interessamento controlaterale silente. Di questi 21 pazienti, 12 hanno avuto un interessamento unicamente sulle frequenze uditive più gravi. Il decorso audiometrico di questi 12 pazienti:

- 3 pazienti con persistenza del deficit uditivo,
- 9 pazienti con deficit uditivo transitorio.

Dei 21 pazienti positivi alla RM, 9 hanno avuto una perdita uditiva pantonale; per tutti e 9 il decorso audiometrico è stato una persistenza di danno uditivo pantonale (100%).

In 5 pazienti la RM non ha confermato la malattia di Menière; in tutti e 5 i casi, l'ipoacusia di tipo percettivo è stata transitoria: due casi ad esordio pantonale, gli altri casi solo un interessamento sulle frequenze più gravi.

Si segnala un caso con un'ipoacusia di tipo percettivo pantonale bilaterale, ove da un lato risultava fluttuante, mentre dall'altro stabile: la risonanza magnetica ha confermato la malattia di Menière unicamente nel lato con perdita uditiva stabile e non fluttuante, a conferma di un riscontro alla Risonanza magnetica di idrope nei casi in cui il danno uditivo tende ad essere più costante nel tempo.

Su 29 pazienti con malattia di Menière definita, si evidenzia un unico caso alla RM di bilateralità, cioè un'immagine RM positiva in un orecchio silente. Il riscontro di bilateralità nella malattia di Menière all'indagine RM, in letteratura, oscilla tra il 10-50% (40).

L'oscillazione dei risultati conferma una problematica di gestione dei dati, dei pazienti ed dell'interpretazione delle immagini, in una malattia con estrema variabilità. Il valore di un idrope endolinfatico nell'orecchio asintomatico diagnosticato con RM ha al momento un valore incerto e poco chiaro.

Attualmente é di notevole supporto nella diagnosi differenziale con le forme emicraniche, dando una maggiore chiarezza sulla funzione labirintica (41).

Inoltre é da considerare nei decorsi clinici, soprattutto nei pazienti con un'evoluzione cronica dei sintomi, permette di monitorizzare nel tempo la funzione cocleo-vestibolare, ed anticipare un potenziale coinvolgimento bilaterale della malattia. Per quest'ultimo aspetto si necessita comunque di ulteriori studi per comprendere questo nuovo riscontro ottenuto nelle indagini RM di interessamento controlaterale clinicamente asintomatico.

I dati confermano la tendenza riscontrata in altri studi, per cui l'idrope endolinfatico può essere dimostrato dopo diverso tempo dall'apparizione dei sintomi, ed è spesso correlato con il deterioramento della funzione labirintica (cocleo-vestibolare) (42, 43, 44, 45, 46).

Tuttavia, l'associazione tra sintomi clinici e idrope endolinfatico non è uniforme in ogni paziente, come pure l'udito può essere relativamente ben conservato nonostante la presenza d'idrope endolinfatico.

## Conclusioni

L'indagine RM 3T *protocollo idrope* Imaging 3D-IR conferma il ruolo centrale dell'idrope endolinfatico nella malattia di Menière, già evidenziata dagli studi istologici eseguiti sull'osso temporale in pazienti con malattia di Menière, permette di obiettivare un idrope endolinfatico in vivo, fino ad oggi sospettato dopo indagine audiometrica tonale, proprio per la sua caratteristica di causare una fluttuazione delle soglie uditive sulle frequenze più gravi. Trattasi comunque di un esame che non rimpiazza gli altri esami, ma si integra, ampliando la discussione sull'orientamento diagnostico ed anatomo-patologico delle disfunzioni labirintiche conseguenti all'idrope endolinfatico ottimizzando in tal modo il processo diagnostico e terapeutico.

È proprio per l'incertezza sui fattori eziopatologici della malattia di Menière, che la RM 3T 3D-IR rappresenta un valore aggiunto nel procurare informazioni e nel chiarire lo stato degli spazi intralabirintici in vivo. Dobbiamo inoltre considerare un fattore umano molto importante. Le incertezze diagnostiche che caratterizzano questa malattia, sono spesso fonti di sindromi ansioso-depressive di tipo reattivo. I pazienti sono spesso demotivati, frustrati, dal decorso della malattia. Questa indagine RM 3T permette mediante un'immagine di concretizzare un disturbo invalidante, aiutando il paziente nel processo di comprensione e soprattutto di accettazione. Inoltre questa maggiore obiettività da maggiore fiducia, ottimizzando il rapporto di cura tra medico e paziente.

## **Tappe future**

Proseguire lo studio coinvolgendo più Centri di riferimento. Ampliare l'approccio radiologico nel decorso della malattia. In quest'ottica, sarà utile eseguire, per ogni singolo paziente, un programma di sorveglianza clinica, allo scopo di monitorare la funzione cocleo-vestibolare mediante esami strumentali (cVemp, vHIT, esame calorico, VNG, audiometria tonale, test vibratorio, altro), integrandola con Immagine-RM protocollo idrope. Lavoro che permetterà di tracciare coordinate precise sull'attività funzionale del labirinto e sui suoi meccanismi fisiopatologici, ottimizzando l'approccio sia diagnostico che terapeutico.

## Referenze

- 1) Vestibologia clinica, La malattia di Menière, Augusto Pietro Casani, Ed Eureka, Casani, Nuti, Pagnini, 2014, pp383
- 2) Morita N, Kariya S, Farajzadeh Deroee A, Cureoglu S, Nomiya S, Nomiya R, Harada T, Paparella MM (2009) Membranous labyrinth volumes in normal ears and Meniere disease: a three-dimensional reconstruction study. *Laryngoscope* 119(11):2216–2220
- 3) Nageris B, Adams JC, Merchant SN (1996) A human temporal bone study of changes in the basilar membrane of the apical turn in endolymphatic hydrops. *Am J Otol* 17(2):245–252
- 4) Nadol JB Jr (1977) Positive Hennebert's sign in Meniere's disease. *Arch Otolaryngol* 103(9):524–530
- 5) Ikeda M, Sando I (1984) Endolymphatic duct and sac in patients with Meniere's disease. A temporal bone histopathological study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 93(6 Pt 1):540–546
- 6) Wackym PA, Linthicum FH Jr, Ward PH, House WF, Micevych PE, Bagger-Sjoberg D (1990) Re-evaluation of the role of the human endolymphatic sac in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 102(6):732–744
- 7) Foster CA, Breeze RE (2013) Endolymphatic hydrops in Meniere's disease: cause, consequence, or epiphenomenon? *Otol Neurotol* 34(7):1210–1214
- 8) Rauch SD, Merchant SN, Thedinger BA (1989) Menieres syndrome and endolymphatic hydrops—double-blind temporal bone study. *Ann Oto Rhinol Laryngol* 98(11):873–883
- 9) Vincent G. Wettstein, Alex M. Huber, Stefan C. Hagemann, Christof Rösli, Klinik für HNO, Università Cantonale di Zurigo, *Forum Medico Svizzero*, 51/52 17.12.2014
- 10) *Ann Med health Sci Res.*, The Influence of Psychological Factor in Menière Disease, 2014 Jan; 4(1):3-7. Doi: 10.4103/2141-9248.126601.

- 11) Schuknecht HF, Pathology of the ear. Philadelphia : Lea and Febiger, 1993
- 12) Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, Newman-Toker DE, Strupp M, Suzuki M, Trabalzini F, Bisdorff A. Diagnostic criteria for Menière's disease. Consensus document of the Bárány Society, the Japan Society for Equilibrium Research, the European Academy of Otolology and Neurotology (EAONO), the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) and the Korean Balance Society. Acta Otorrinolaringol Esp. 2015 Aug 12. pii: S0001-6519(15)00096-5. doi: 10.1016/j.otorri.2015.05.005. PubMed PMID: 26277738.
- 13) Shojaku H, Watanabe Y, The prevalence of definite cases of Menière's Disease in the Hida and Nishibubiki districts of central Japan : a survey of relatively isolated areas of medical care. Acta Otolaryngol (Suppl) 1997 ; 528 :94-96.
- 14) Carlborg BI, Farmer JC Jr. Effects of hyperosmolar solutions on the labyrinthine fluid pressures. I. Effects of glycerol and urea tests. Ann OtolRhinolLaryngol (Suppl) 1983 ; 104 :1-16
- 15) Wladislavosky-Waserman P, Facer GW, Moleri B, Kurland LT. Menière's disease : a 3-year epidemiologic and clinical study in Rochester ; Laryngoscope 1984 ; 94 : 1098-1102
- 16) Tran Ba Huy P, Brette MD, Chic M. Maladie de Menière. Encycl Mèd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-205-A-10, 1989 : 1-18
- 17) Havia M, Kentala E, Pyykko I (2005) Prevalence of Meniere's disease in general population of Southern Finland. Otolaryngol Head Neck Surg 133(5):762–768
- 18) McClure JA, Copp JC, Down-Zapolski Z. Recovery nystagmus in Menière's disease. Laryngoscope 1981
- 19) Merchant SN, Rauch SD, Nadol JB Jr (1995) Meniere's disease. Eur Arch Otorhinolaryngol 252(2):63–75
- 20) Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, Nakata S, Katayama N, Ishida IM. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. The Laryngoscope 2007; 117:415-420

- 21) Kasai S, Teranishi M, Katayama N, Sugiura M, Nakata S, Sone M, Naganawa S, Nakashima T. Endolymphatic space imaging in patients with delayed endolymphatic hydrops. *ActaOto-Laryngologica* 2009; 129:1169-74
- 22) Fukuoka H, Takumi Y, Tsukada K, Miyagawa M et al. Comparison of the diagnostic value of 3 T MRI after intratympanic injection of GBCA, electrocochleography, and the glycerol test in patients with Ménière's disease. *Acta Oto-Laryngologica* 2012; 132:141-5
- 23) Nakashima T, Naganawa S, Teranishi M, Tagaya M, Nakata S, Sone M, Otake H, Kata K, Iwata T, Nishio N. Endolymphatic hydrops revealed by intravenous gadolinium injection in patients with Meniere's disease. *ActaOto-Laryngologica* 2010; 130:338-43.
- 24) Pyykko I, Zou J, Poe D, Nakashima T, Naganawa S (2010) Magnetic resonance imaging of the inner ear in Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 43(5):1059–1080
- 25) Zou J, Pyykko I, Bretlau P, Klason T, Bjelke B (2003) In vivo visualization of endolymphatic hydrops in guinea pigs: magnetic resonance imaging evaluation at 4.7 tesla.[Erratum appears in *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005 Sep;114(9):738]. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112 (12):1059–1065
- 26) Louza J, Krause E, Gurkov R (2013) Audiologic evaluation of Meniere's disease patients one day and one week after intratympanic application of gadolinium contrast agent: our experience in sixty-five patients. *Clin Otolaryngol* 38(3):262–266
- 27) Louza J, Krause E, Gurkov R (2015) Hearing function after intratympanic application of gadolinium-based contrast agent: a long-term evaluation. *Laryngoscope* 125(10):2366–2370
- 28) Louza JP, Flatz W, Krause E, Gurkov R (2012) Short-term audiologic effect of intratympanic gadolinium contrast agent application in patients with Ménière's disease. *Am J Otolaryngol* 33(5):533–537
- 29) Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T (2013) Imaging of Ménière's disease after intravenous administration of single-dose gadodiamide: utility of multiplication of MR cisternography and HYDROPS image. *Magn Reson Med Sci* 12(1):63–68



- 30) Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Iida T, Sone M, Nakashima T (2014) MR imaging of Ménière's disease after combined intratympanic and intravenous injection of gadolinium using HYDROPS2. *Magn Reson Med Sci* 13(2):133–137
- 31) Pyykko I, Nakashima T, Yoshida T, Zou J, Naganawa S (2013) Meniere's disease: a reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the MRI visualisation of endolymphatic hydrops. *BMJ Open* 3(2).
- 32) Naganawa S, Nakashima T (2014) Visualization of endolymphatic hydrops with MR imaging in patients with Meniere's disease and related pathologies: current status of its methods and clinical significance. *Jpn J Radiol* 32(4):191–204
- 33) Friberg U, Stahle J, Svedberg A (1984) The natural course of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 406:72–77
- 34) Fukuoka H, Tsukada K, Miyagawa M, Oguchi T, Takumi Y, Sugiura M, Ueda H, Kadoya M, Usami S (2010) Semi-quantitative evaluation of endolymphatic hydrops by bilateral intratympanic gadolinium-based contrast agent (GBCA) administration with MRI for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 130(1):10–16
- 35) Kato M, Sugiura M, Shimono M, Yoshida T, Otake H, Kato K, Teranishi M, Sone M, Yamazaki M, Naganawa S, Nakashima T (2013) Endolymphatic hydrops revealed by magnetic resonance imaging in patients with atypical Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 133(2):123–129
- 36) Miyagawa M, Fukuoka H, Tsukada K, Oguchi T, Takumi Y, Sugiura M, Ueda H, Kadoya M, Usami S (2009) Endolymphatic hydrops and therapeutic effects are visualized in 'atypical' Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 129(11):1326–1329
- 37) Naganawa S, Satake H, Iwano S, Fukatsu H, Sone M, Nakashima T (2008) Imaging endolymphatic hydrops at 3 tesla using 3D-FLAIR with intratympanic Gd-DTPA administration. *Magn Reson Med Sci* 7(2):85–91
- 38) Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T (2012) Visualization of endolymphatic hydrops in Meniere's disease after single-dose intravenous gadolinium-based contrast medium: timing of optimal enhancement. *Magn Reson Med Sci* 11(1):43–51

- 39) Teranishi M, Naganawa S, Katayama N, Sugiura M, Nakata S, Sone M, Nakashima T (2009) Image evaluation of endolymphatic space in fluctuating hearing loss without vertigo. *Eur Arch Oto-Rhino-L* 266(12):1871–1877
- 40) Vincent G. Wettstein, Alex M. Huber, Stefan C. Hagemann, Christof Rössli, Klinik für HNO, Università Cantonale di Zurigo, *Forum Medico Svizzero*, 51/52 17.12.2014
- 41) Stephens D, Kentala E, Varpa K, Pyykko I (2007) Positive experiences associated with Menière's disorder. *Otol Neurotol* 28(7):982–987
- 42) Jerin C, Krause E, Ertl-Wagner B, Gurkov R (2014) Longitudinal assessment of endolymphatic hydrops with contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the labyrinth. *Otol Neurotol* 35(5):880–883
- 43) Gürkov R, Flatz W, Ertl-Wagner B, Krause E (2013) Endolymphatic hydrops in the horizontal semicircular canal: a morphologic correlate for canal paresis in Ménière's disease. *Laryngoscope* 123(2):503–506
- 44) Gürkov R, Flatz W, Louza J, Strupp M, Krause E (2011) In vivo visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease: correlation with audiovestibular function. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 268(12):1743–1748
- 45) Gürkov R, Flatz W, Louza J, Strupp M, Ertl-Wagner B, Krause E (2012) Herniation of the membranous labyrinth into the horizontal semicircular canal is correlated with impaired caloric response in Meniere's disease. *Otol Neurotol* 33(8):1375–1379
- 46) Gürkov R, Flatz W, Louza J, Strupp M, Ertl-Wagner B, Krause E (2012) In vivo visualized endolymphatic hydrops and inner ear functions in patients with electrocochleographically confirmed Meniere's disease. *Otol Neurotol* 33(6):1040–1045
- 47) R. Gürkov, I. Pyykö, J. Zou, E. Kentala, What is Menière's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops, *Journal of Neurology*, April 2016, Volume 263, pp 71–81
- 48) Giampiero Neri, Antonella Centonze, Bruno Di Vincenzo, Andrea Scordella, Salentino Salice, Armando Tartaro, La diagnosi di Malattia di Menière mediante Risonanza Magnetica con contrasto mediante infiltrazione di Gadobutrolo per via intratimpanica, Dipartimento di Neuroscienze Imaging e Scienze cliniche

Università degli studi Gabriele d'Annunzio di Chieti-Pescara; Otoneurologia  
Settembre 2014 / N° 45; pp 2-7.

- 49) K. Baràth, B. Schuknecht, A. Monge Naldi, T. Schrepfer, C.J. Bockisch, and S.C.A. Hegemann, Detection and Grading of Endolymphatic Hydrops in Menière Disease Using MR Imaging, *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Jul; 35(7):1387-92. doi: 10.3174/ajnr.A385
- 50) Shi H, Li Y, Yin S, Zou J. The Predominant Vestibular Uptake of Gadolinium Through the Oval Window Pathway Is Compromised by Endolymphatic Hydrops in Meniere's Disease. *Otol Neurotol.* 2014; 35: 315–322.