

Aus der Otolaryngologischen Klinik des Karolinischen Krankenhauses, Stockholm  
(Vorstand: Prof. med. Dr. T. SKOOG).

## Streptomycin bei der Ménièreschen Krankheit\*.

Von

C.-A. HAMBERGER, H. HYDÉN und HJ. KOCH.

Mit 4 Textabbildungen.

### *Problemstellung.*

Daß Streptomycin vestibuläre Störungen hervorruft, ist heutzutage eine bekannte Tatsache. Aus dem Schrifttum wird ersichtlich, daß Streptomycin einen toxischen Effekt auf den achten Hirnnerv ausübt. Daß derartige Nebenwirkungen von der Streptomycindosis, von der Behandlungsdauer und vielleicht von einer gewissen individuellen Empfindlichkeit abhängig sind, darüber ist man sich im klaren.

Überall im Schrifttum, namentlich im amerikanischen, wird die Frage erörtert, ob das Streptomycin den N. vestibularis peripher oder zentral schädigt. Umfassende tierexperimentelle Untersuchungen in Amerika vermochten die Lokalisation der Schädigung nicht zu klären.

Bei den vorliegenden Versuchen handelt es sich darum, Streptomycin bei gewissen Formen der MÉNIÈRESchen Krankheit probeweise anzuwenden. Die experimentellen Unterlagen und der Beweggrund zu diesen Versuchen sind durch cytochemische Experimente, von FLOBERG, HAMBERGER und HYDÉN 1948 ausgeführt, über die Wirkung des Streptomycins auf das Zentralnervensystem gegeben.

### *Experimentelle Unterlagen.*

Die chemischen Umsatzprozesse in den Nervenzellen des Ganglion vestibulare und Zellen des DEITERSschen Kerns, soweit sie sich auf die intracelluläre Produktion von Nucleinsäuren und Eiweißkörpern beziehen, sowie der diesbezügliche Mechanismus wurden von HAMBERGER und HYDÉN 1948 studiert. Die Autoren wiesen Veränderungen dieser Prozesse nach vestibulärer Reizung und Ermüdung des vestibulären Apparats nach. Sie stellten ferner transneuronal chemische Veränderungen im dritten Neuron, in zum DEITERSschen Kern gehörenden

\* Vorläufiger Vortrag, gehalten in der Schwedischen ärztlichen Gesellschaft zu Stockholm am 20. April 1948.

Zellen, fest, welche mit der gesteigerten Funktion bei vestibulärer Reizung Hand in Hand gingen. Diese Versuche, die Licht auf Prozesse werfen, welche sich innerhalb physiologischer Grenzen abspielen,

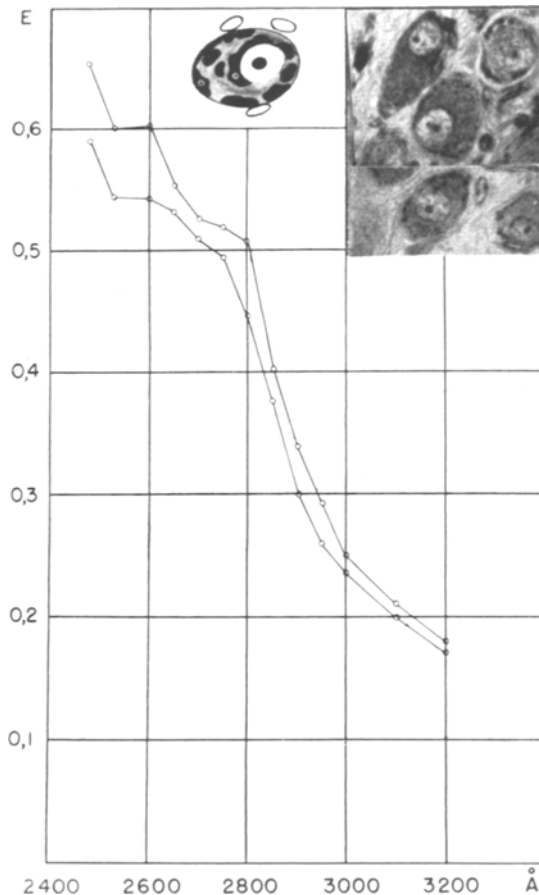


Abb. 1. Das Bild zeigt eine Gruppe Kontrollzellen aus dem Ganglion vestibulare des Meerschweinchens, die bei 2570 Å photographiert worden sind, sowie Absorptionsspektren, welche in den absorbierenden Cytoplasmateilen aufgenommen wurden. In die Abbildung ist eine schematische Darstellung eingezeichnet, welche die Meßpunkte innerhalb der Nervenzelle angibt. Die Photographie ist mittels des nach KÖHLER konstruierten Ultraviolettmikroskops aufgenommen. Optik: Objektiv Monochromator aus geschmolzenem Quarz 2,5 mm, Apertur 0,85. Okular 10 ×, Kondensator-Apertur 0,6. Vergr. 1150fach. Diese Angaben gelten auch für die übrigen in vorliegender Arbeit wiedergegebenen Ultraviolettphotographien. — In den Absorptionsspektren sieht man deutliche Absorptionsmaxima bei 2600 und 2800 Å.

bildeten die Grundlage für die Beurteilung derjenigen Veränderungen, welche FLOBERG, HAMBERGER und HYDÉN nach Streptomycinzufuhr beobachtet haben.

Die Resultate, welche sich bei Untersuchung der vestibulären Ganglienzellen unter Verhältnissen vestibulärer Ruhe und bei Reizung ergaben, ermöglichten es, die nach Streptomycinzufuhr in diesen Nervenzellen auftretenden Veränderungen vom funktionellen Gesichtspunkt aus zu beurteilen. Das Ergebnis der Arbeit von FLOBERG, HAMBERGER und HYDÉN wird im folgenden kurz wiedergegeben werden.

Die Autoren gaben Meerschweinchen Streptomycin in einer Dosis von 25 mg 3mal täglich. Schon nach 5—10 Tagen konnten sie bei

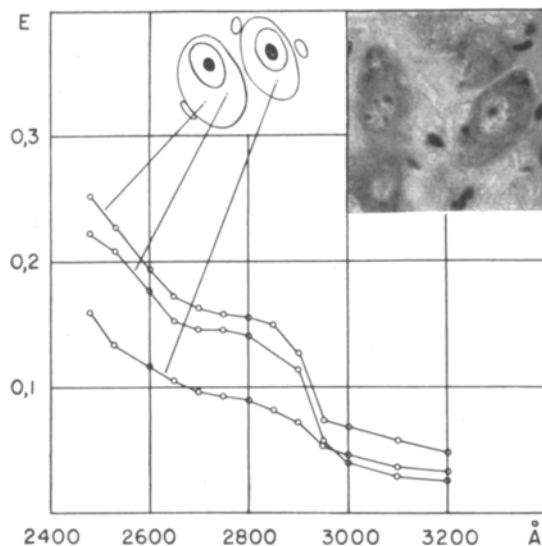


Abb. 2. Eine Gruppe Nervenzellen aus dem Ganglion vestibulare eines Meerschweinchens, das insgesamt 750 mg Streptomycin erhalten hatte. Die Zelleiber absorbieren sehr schwach bei 2750 Å. Nur der Nucleolus im Kern zeichnete sich durch stärkere Absorption aus. In der Abbildung sieht man ferner eine Gruppe von Absorptionsspektren, welche in Punkten im Cytoplasma zweier derartiger Ganglienzellen aufgenommen worden sind. Die schematische Figur gibt die Meßpunkte an. Es sind nur schwache Absorptionsmaxima um 2800 Å herum sichtbar. Ein Nucleinsäureband findet sich nicht.

den Versuchstieren vestibuläre Störungen nachweisen. Die Tiere wurden verschieden lange behandelt. Dann wurde das Ganglion vestibulare unter der Lupe herauspräpariert, und verschiedene Hirnteile wurden zur Untersuchung entnommen.

Die Nervenzellen des Ganglion vestibulare wurden auf ihren Gehalt an Nucleinsäuren untersucht. Dieses Verfahren wurde deshalb gewählt, weil die Menge der Nucleinsäuren, welche die Leiber der Zellen enthalten, ein Indikator für — ganz allgemein gesagt — den Funktionszustand ist. Große Abweichungen in der Nucleinsäuremenge geben wertvolle Aufschlüsse über etwaige pathologische Veränderungen. Die Autoren waren imstande, das Aussehen der Veränderungen durch entsprechende Abbildungen zu demonstrieren.

Abb. 1 und 2 zeigen die Nervenzellen des Ganglion vestibulare des Meerschweinchens mit und ohne Streptomycinbehandlung. Die Zellen sind ungefärbt und im Absorptionsmaximum der Nucleinsäuren aufgenommen; die dunklen Partien in den Zelleibern sind folglich solche, die reich an Nucleinsäuren sind und daher stark absorbieren. Der Unterschied zwischen 1 und 2 ist offensichtlich. In letzterem Bilde sind die Zellen ganz hell: die absorbierende, d. h. Nucleinsäuren enthaltende Substanz ist offenbar verschwunden. Es ist dies ein Bild,

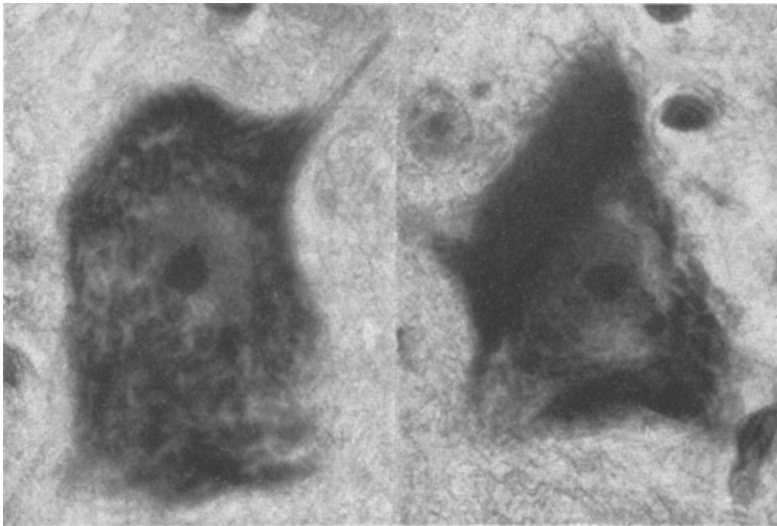


Abb. 3. Zwei typische Beispiele für Nervenzellen, die zum DEITERSschen Kern des Meerschweinchens gehören. Die Zellen stammen aus dem Kontrollmaterial. Sie zeichnet sich in ihrem ganzen Umfang durch eine äußerst starke Absorptionsfähigkeit bei 2570 Å aus. Man beachte, daß die stark absorbierenden Gebiete im Cytoplasma keine Abgrenzung erkennen lassen, sondern daß sich die absorbierende Substanz augenscheinlich diffus über das Cytoplasma hin verteilt.

wie es für Nervenzellen mit aufgehobener oder stark herabgesetzter Funktion typisch ist, wo die Nucleoproteinproduktion gehemmt worden ist. Die quantitativen Unterschiede gehen aus Absorptionsspektren hervor, die im Cytoplasma von Zellen in den betreffenden Abbildungen aufgenommen sind.

Aus Abb. 3 und 4 werden die entsprechenden Veränderungen im DEITERSschen Kern ersichtlich. Da die Nervenzellen im ersten Neuron in bezug auf ihre chemische Zusammensetzung und Funktion hochgradig verändert sind, lassen sich sekundäre transneuronalen Veränderungen im zweiten Neuron nicht ausschließen. Bei den mit Streptomycin behandelten Tieren lassen die Nervenzellen auch starke chemische Veränderungen erkennen. Aus den vorläufigen Ergebnissen geht

hervor, daß der Nucleoproteingehalt dieser Zellen herabgesetzt ist, wie die Autoren durch chemische Veränderungen im Ganglion vestibulare und DEITERSschen Kern nachweisen konnten, ein Befund, welcher für eine funktionelle Schädigung spricht.

Im Hinblick auf den durch experimentelle Untersuchungen einwandfrei erbrachten Nachweis, daß Streptomycin den N. vestibularis zu schädigen vermag, stellten wir uns folgende Frage: Kann man mit diesem Präparat den N. vestibularis in Fällen von MÉNIÈREScher Krankheit zerstören?

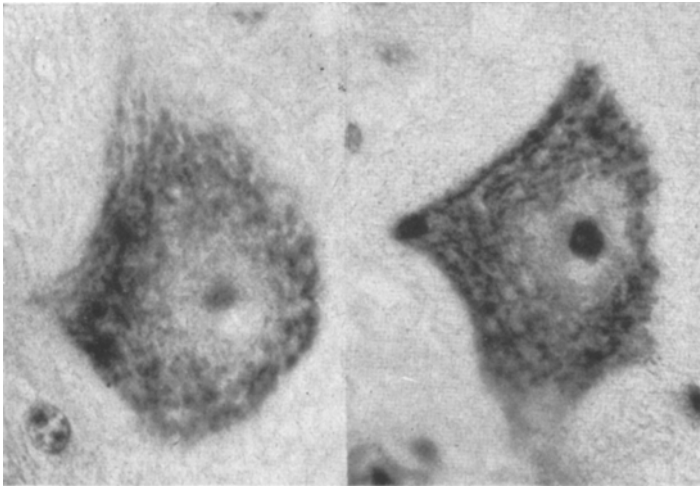


Abb. 4. Diese Zellen sind Beispiele für entsprechende Nervenzellen von einem Meerschweinchen, das 750 mg Streptomycin erhalten hatte. Im Vergleich zu dem Kontrollmaterial absorbieren die Zellen schwach. Über die zellechemischen Untersuchungsergebnisse wolle man im Text nachlesen.

Ausgehend von den vorstehend wiedergegebenen Resultaten haben wir Untersuchungen eingeleitet, um festzustellen, ob man bei gewissen Fällen von MÉNIÈREScher Krankheit Streptomycin zur Anwendung bringen könne. Man muß sich selbstverständlich darüber im klaren sein, daß man vorläufig noch nichts in bezug auf die therapeutische Wirkung versprechen kann; rein logisch aber ist unseres Erachtens der Anlaß zu derartigen Versuchen gegeben. Bisher haben wir nur 4 Patienten behandelt. Wir möchten hier gleich bemerken, daß diese Patienten von uns darüber aufgeklärt wurden, wie wir zu dieser Behandlungsform gekommen waren, und daß wir nicht wüßten, ob dies der rechte Weg der Behandlung sei. Die Kranken erklärten sich durchaus einverstanden, die Behandlungsmethode zu versuchen. Sie waren darauf vorbereitet, daß der Effekt vielleicht zu wünschen übriglassen würde.

Es folgt nun ein Bericht über unsere bisher behandelten Fälle.

*Beschreibung der Fälle.*

1. 39-jähriger Mann. Pat. leidet seit etwa 10 Jahren an anfallsweise auftretendem Schwindel vom Rotationstyp, oft in Verbindung mit Übelkeit und Erbrechen. Er hat außerdem starkes doppelseitiges Ohrensausen und allmählich zunehmende Schwerhörigkeit auf beiden Ohren. Er ist wiederholt in verschiedenen Krankenhäusern stationär behandelt worden, wobei man konstatieren konnte, daß es sich um echte doppelseitige MÉNIÈRESche Krankheit handelt. Im Laufe der Jahre sind die verschiedensten innermedizinischen Behandlungsverfahren an ihm vorgenommen worden. Man hat Diätregelung versucht, Beschränkung der Salz- und Flüssigkeitszufuhr nach MYGIND und DEDERDING, ohne die geringste Wirkung. Man gab ihm ohne Erfolg symptomatische Mittel wie Barbitropin.

1945 wurden Versuche mit Nicotinsäure intravenös und per os nach ATKINSON gemacht. Pat. reagierte ausgezeichnet hierauf und war über 1 Jahr lang beschwerdefrei; während dieser Zeit war er voll arbeitsfähig.

Im Sommer des Jahres 1947 stellten sich die Beschwerden wieder ein, und zwar wesentlich intensiver. Die Schwindelanfälle traten nun in Zwischenräumen von ein paar Tagen auf und waren vollständig invalidisierend, so daß Pat. seinen Beruf als Lehrer nicht ausüben konnte. Das Ohrensausen war gleichzeitig so stark, daß Pat. es mit dem Rauschen eines Wasserfalls vergleicht. Das Gehör verschlechterte sich hochgradig auf beiden Seiten. Man versuchte da wieder Nicotinsäurebehandlung, aber jetzt erwies sich Pat. als vollständig refraktär hierfür. Statt dessen machte man dann einen Versuch mit Histaminbehandlung nach ATKINSON, ohne daß sich irgendeine Besserung erzielen ließ. Pat. verspürte vielmehr nach jeder Injektion eine Verschlimmerung der Beschwerden.

Die vorgenommenen Allergietests lieferten keine Anhaltspunkte dafür, daß es sich hier um einen allergisch bedingten Schwindel handeln würde. Versuche mit Antihistaminpräparaten führten auch nicht zu einer Besserung der Krankheitserscheinungen.

Pat. befand sich im Frühjahr 1948 in einem jämmerlichen Zustand: jeden zweiten oder dritten Tag hatte er ausgeprägte Schwindelanfälle und zwischendurch dauernd leichteren Schwindel. Das Ohrensausen in beiden Ohren war äußerst quälend, und li. war das Gehör stark beeinträchtigt, während Pat. auf dem re. Ohr taub war.

Pat. äußerte den Wunsch, es sollte etwas getan werden, und man zog die intrakranielle Durchtrennung des N. vestibularis in ernstliche Erwägung. Die Gefahr völliger Taubheit ließ den Kranken jedoch vor dem Eingriff zurückschrecken. Der Vorschlag, es mit Streptomycin zu versuchen, wurde von ihm sogleich angenommen. Die Behandlung wurde am 30. 3. mit 3 g täglich eingeleitet. In Tabelle I sind die Reaktionen des Patienten auf die Streptomycinbehandlung angegeben. Wie aus der Tabelle ersichtlich wird, traten etwa 14 Tage nach Beginn der Behandlung Symptome einer Vestibularisschädigung in Form von Drehschwindel und Gleichgewichtsstörung auf, ferner gänzlich aufgehobene, vestibuläre Reaktionen am re. und abgeschwächte am li. Ohr. Dagegen war der zuvor dauernde leichte Schwindel ganz beseitigt. Drei Wochen nach Beginn der Behandlung waren die vestibulären Reaktionen beiderseits völlig aufgehoben und zugleich waren die Ausfallserscheinungen maximal. Die geringste Kopfbewegung löste ein starkes Schwindelgefühl aus. Pat. torkelte mit offenen Augen wie ein Berauschter.

Die Behandlungsdauer war 1 Monat. Bei der Entlassung äußerte Pat. spontan, er fühle sich wie neugeboren. Der früher so quälende Dauerschwindel und die Schwindelanfälle waren völlig verschwunden. Das vorherige Druckgefühl in den Ohren hatte aufgehört. Das Gehör hatte sich erheblich gebessert, so daß Pat. gewöhnliche Umgangssprache im Abstand von 5—6 m hören konnte. Das Ohrensausen war wesentlich geringer. Eine Nachuntersuchung 14 Tage später ergab, daß die vestibulären Reaktionen nach wie vor ganz aufgehoben waren. Pat. hatte keinerlei Schwindelbeschwerden gehabt. Das Gehör war noch immer gut, das Ohrensausen bloß geringfügig. Die Ausfallserscheinungen waren erheblich zurückgegangen, und Pat. konnte sich im Straßengewimmel ziemlich frei bewegen.

Pat. ist nun 5 Monate lang beobachtet worden, nachdem die Streptomycinbehandlung abgebrochen worden war. Er hat während der ganzen Zeit keinen einzigen Schwindelanfall gehabt, und der vor der Streptomycinbehandlung bestehende leichte Schwindel ist auch nicht wiedergekommen. Das Gehör war im großen und ganzen unverändert. Das Ohrensausen war zeitweise etwas stärker. Die Ausfallserscheinungen sind stetig zurückgegangen. Pat. kann ungehindert gehen und radfahren, ist aber in der Dämmerung unsicher. Ferner scheint es ihm, als ob Gegenstände, auf die er blickt, bei Kopfbewegungen etwas schwanken. Bei der letzten Untersuchung, 5 Monate nach der Behandlung, wurde festgestellt, daß beide Seiten nach wie vor vollständig vestibulär unreizbar waren. Romberg negativ. Gehen und Hüpfen auf einem Bein gelingen vollkommen, dagegen ist der Gang mit geschlossenen Augen etwas unsicher. Mit dem li. Ohr hört Pat. gewöhnliche Umgangssprache im Abstand von 5 m. Seit einigen Monaten übt Pat. seinen Beruf als Oberlehrer in vollem Umfang aus.

2. 55jähriger Mann. Die Beschwerden des Pat. und vorangehende Behandlung decken sich im großen und ganzen mit denen im vorigen Fall. Zum Unterschied von diesem war Pat. schon von vornherein refraktär für Nicotinsäure. Auch er hat eine doppelseitige Affektion und invalidisierende Symptome, infolge sowohl der Häufigkeit der Schwindelanfälle wie ihres Schweregrades. Das Gehör ist beiderseits stark beeinträchtigt, aber mit Hilfe eines Hörapparates hört Pat. gut. Da man in diesem Falle mit der üblichen innermedizinischen Behandlung den Kranken

Tabelle 1. *Effekt der Behandlung mit 3 g Streptomycin pro die auf den N. VIII in einem Fall von MÉNIÈREScher Krankheit (Fall 1).*

Behandlungszeit: 30. 3. bis 30. 4.

	30. 3.	6. 4.	12. 4.	14. 4.	17. 4.	19. 4.	5. 10
Drehschwindel . . .	0	0	+	+	+++	++++	(+)
Subj. Rotation . . .	tägl. leichter Schwindel		0	0	0	0	0
Gleichgew.-Störung .	0	0	+	+	+++	++++	(+)
Nystagmus . . . . .	0	0	0	0	0	0	0
Kippen . . . . .	o. B.	o. B.	pos.	pos.	pos.	pos.	pos.
Cal. Reaktion:							
10 cm <sup>3</sup> aq. 23° .	0	60	70	25	0		
100 cm <sup>3</sup> aq. 10° .	0	0	0	0	45	0	45
0	0	0	0	0	0	0	0
Rotation:							
5 Umdr./10 Sek. .	10	10	10	5	25	0	10
10 Umdr./20 Sek. .	15	15	15	7	0	10	0

Audiogramm vorher 70—80 D li., re. taub; Audiogramm nachher 40—50 D li.

nicht beschwerdefrei machen konnte, zog man zuerst die intrakranielle Nervendurchtrennung in Erwägung, aber hier wie im vorangehenden Fall war man auf Grund der Doppelseitigkeit des Prozesses sowie des schlechten Gehörs nicht recht geneigt zu diesem Eingriff. Auch dieser Kranke wollte gern die Behandlung mit Streptomycin versuchen und verhielt sich chirurgischer Therapie gegenüber ablehnend.

Die Behandlung wurde am 14. 4. mit 3 g Streptomycin pro die eingeleitet. Die Reaktionen des Pat. werden aus Tabelle 2 ersichtlich. Wie im vorigen Fall traten etwa 14 Tage nach Beginn der Behandlung Symptome einer Vestibularschädigung auf. Nach einigen weiteren Tagen gab Pat. an, daß er einen neuen Schwindelanfall bekommen hatte. Wie sich herausstellte, beruhte dieser Schwindelanfall darauf, daß die rechtsseitigen vestibulären Funktionen rascher geschädigt worden waren als die linksseitigen. Schwindel und Nystagmus hörten nach ein paar Tagen auf, und 3 Wochen nach Beginn der Behandlung waren die vestibulären Reaktionen auf beiden Seiten gänzlich aufgehoben. Die Behandlung erstreckte sich über 4 Wochen. Bei der Entlassung sagte Pat., er sei ein ganz anderer Mensch geworden. An diesem Zeitpunkt hatte er seit Beginn der Behandlung keinerlei Schwindel gehabt, abgesehen von den Tagen, an welchen die Ausfallserscheinungen einsetzten. Diese hatten sich bei der Entlassung schon wesentlich gebessert, und Pat. konnte mit offenen Augen gehen sowie sich ziemlich frei bewegen. Eine Besserung des Gehörs war dagegen in diesem Fall nicht zu verzeichnen, ebensowenig des Ohrensausens, das beiläufig nicht so quälend gewesen war wie im vorigen Falle.

Pat. wurde in regelmäßigen Abständen nachuntersucht. Während der ersten 14 Tage hatte er ziemlich ausgesprochene Ausfallserscheinungen, die allmählich nachließen, aber länger bestehen blieben als im vorigen Fall. Pat. mußte sich sehr anstrengen, um sein Unsicherheitsgefühl zu überwinden, und konnte erst 4 Monate nach der Streptomycinbehandlung seine Arbeit wieder aufnehmen. Er hat während der 5 Monate, über welche sich die Nachuntersuchung erstreckt, keinen einzigen Schwindelanfall gehabt, ebensowenig leichten Schwindel. Das Gehör hat sich auf dem li. Ohr noch ein klein wenig weiterverschlechtert. Das Ohrensausen

Tabelle 2. *Effekt der Behandlung mit 3 g Streptomycin pro die auf den N. VIII in einem Fall von MÉNIÈREScher Krankheit (Fall 2).*  
Behandlungszeit: 14. 4. bis 14. 5.

	14. 4.	19. 4.	23. 4.	27. 4.	30. 4.	3. 5.	5. 5.	7. 10.	9. 11.
Drehschwindel	0	0	0	+	+++	++++	++++	+	+
Subj. Rotation.	0	0	0	0	++	0	0	0	0
Gleichgewichts- Störung . .	0	0	0	+	+++	++++	++++	+	+
Nystagmus . .	0	0	0	0	→	→	0	0	0
Kippen . . .	o. B.	o. B.	o. B.	pos.	pos.	pos.	pos.	pos.	pos.
Cal. Reaktion:									
10 cm <sup>3</sup> aq. 23°	170	120	110	100	100	90	80	90	
100 cm <sup>3</sup> aq. 23°						120	0		
100 cm <sup>3</sup> aq. 10°						0!	0?	0	0
Rotation:									
5 Umdr./10 Sek.	16	16	16	16	12	17	8	20	0
10 Umdr./20 Sek.					12		0!		0!
								0	0
								0	0
								0	0
								0	0
								0	0

Audiogramm vorher 80 D bilateral; Audiogramm nachher 80 D bilateral.  
Audiogramm 9. 11.: 80 D li.; 65 D re.



ist unverändert geblieben. Pat. hat jetzt als hauptsächliche Ausfallserscheinung ein leichtes Schaukelgefühl, wenn er sich bewegt. Er geht bei Tage ungehindert, wagt sich aber in der Dunkelheit nicht hinaus. Bei der letzten Untersuchung, 5 Monate nach der Streptomycinbehandlung, wurde konstatiert, daß beide Nn. vestibulares vollständig unerregbar waren. Der Gang mit offenen Augen war normal, mit geschlossenen dagegen sehr unsicher und breitbeinig. Das Gehör war ungefähr wie bei der Entlassung, womöglich auf dem re. Ohr etwas besser.

3. 32jährige Frau. Pat. hat während der Jahre 1932—1946 in kürzeren oder längeren Abständen typische Ménière-Anfälle gehabt. Die Abstände zwischen den Anfällen wechselten bis längstens 1 Jahr. Seit Juni 1946 traten die Anfälle häufiger auf, zuerst einmal wöchentlich, später täglich. Pat. wurde im März 1947 in das Karolinische Krankenhaus aufgenommen, wobei man konstatieren konnte, daß es sich um einen echten einseitigen Ménière handelte. Pat. wurde mit Nicotinsäure nach ATKINSON behandelt. Sie reagierte gut darauf und war etwa 1 Jahr erscheinungsfrei. Anfang Juni 1948 kehrten die Schwindelanfälle zurück. Sie traten täglich auf und wurden immer schwerer, so daß die Kranke mehrmals hinfiel und das Bewußtsein verlor. Sie hat während der ganzen Zeit Nicotinsäure genommen.

Da Pat. somit auf Nicotinsäure nicht mehr reagierte und neurochirurgische Behandlung ablehnte, wurde ihr Streptomycinthherapie vorgeschlagen. Da wahrscheinlich das linke Ohr die Ursache der Beschwerden bildete, beabsichtigte man zu versuchen, die vestibulären Funktionen einseitig aufzuheben. Die Behandlung wurde am 15. 7. mit täglich 3 g Streptomycin eingeleitet. Die Reaktionen der Kranken auf die Behandlung werden aus Tabelle 3 ersichtlich. Am 21. 7. bekam Pat. starke Schwindelbeschwerden und wies einen Nystagmus zweiten Grades nach re. auf. Ihr Nystagmus blieb dann noch einige Tage bestehen und verschwand allmählich. Am 22. 7. wurde festgestellt, daß das Labyrinth auf der li. Seite vollständig unerregbar war. Die Streptomycinbehandlung wurde am 6. 8. abgebrochen. Bei der Entlassung am 14. 8. waren die vestibulären Funktionen auf der li. Seite gänzlich ausgelöscht. Die re. Seite reagierte völlig normal. Pat. hatte starke Ausfallserscheinungen.

In den ersten 3 Wochen nach der Heimkehr waren die Ausfallserscheinungen so ausgesprochen, daß Pat. vollständig arbeitsunfähig war. Dann erfolgte Schritt

Tabelle 3. *Effekt der Behandlung mit 3 g Streptomycin pro die auf den N. VIII in einem Fall von MÉNIÈREScher Krankheit (Fall 3).*

Behandlungszeit: 15. 7. bis 6. 8.

	13. 7.	21. 7.	27. 7.	14. 8.	12. 10.	9. 11.				
Drehschwindel . . .	0	+++	+++	+++	+	+				
Subj. Rotation . . .	tägl. 0	0	0	0	0	0				
Gleichgew.-Störung .	0	+++	+++	+++	+	+				
Nystagmus . . . . .	0	0	0	0	0	0				
Kippen . . . . .	o. B.	pos.	pos.	pos.	pos.	pos.				
Cal. Reaktion:										
100 cm <sup>3</sup> aq. 23° .	+	0	45	0	45	0	0	0	0	
100 cm <sup>3</sup> Eiswasser	+	+	90	0	90	0	0	0	0	0
Rotation:										
5 Umdr./10 Sek. .										
10 Umdr./20 Sek. .	18	24					0	0	0	0

Audiogramm vorher re. o. B., 60—80 D li.; nachher re. o. B., 60—80 D li.

für Schritt eine Besserung. Zwei Monate nach der Entlassung hatten die Ausfallserscheinungen abgenommen, so daß die Kranke sich ohne die geringsten Schwierigkeiten zu Hause bewegen und die Haushaltsarbeit leisten konnte. Ferner kann sie ungehindert Treppen steigen. Es fällt ihr dagegen schwer, sich im Freien zu bewegen, und zwar weil es ihr Schwierigkeiten macht, den Blickpunkt festzuhalten. Sie hat seit der Entlassung keinen einzigen Schwindelanfall gehabt, und außerdem ist der leichte Schwindel auch verschwunden. Das Gehör ist ganz unverändert. Das Sausen im li. Ohr ist ebenso lästig wie vor der Behandlung. Bei Nachuntersuchung der vestibulären Funktionen 2 Monate nach Aussetzen der Behandlung ergab sich, daß beide Seiten starken rotatorischen und calorischen Reizen gegenüber gänzlich refraktär waren. 9. 11. Kontrolluntersuchung: Status quo.

4. 52jährige Frau. Während der Jahre 1929—1941 hatte Pat. im Abstand einiger Jahre 2—3 Monate dauernde Perioden von Schwindelanfällen mit charakteristischem MÉNIÈRE-Typus. 1945 hatte sie einmal einen Schwindelanfall von kurzer Dauer. Seit März 1948 hatte Pat. praktisch andauernd leichten Schwindel mit größeren Anfällen 1—2mal täglich. Bei ein paar Anfällen hatte sie Erbrechen. Außerdem hatte sie ständig linksseitiges Ohrensausen. Letzteres verstärkte sich bei den Schwindelanfällen. Sie begab sich des Ohrensausens wegen schon im Januar 1948, also vor dem Einsetzen der Schwindelanfälle, in ärztliche Behandlung und bekam B-Vitamine. Hiervon verspürte sie keine Besserung. Pat. wurde im April 1948 in das Karolinische Krankenhaus aufgenommen. Die Untersuchungen ergaben, daß es sich um einen echten Ménière handelte. Mit größter Wahrscheinlichkeit wurden die Anfälle vom li. Ohr her ausgelöst, da sich das re. als völlig intakt erwies.

Wie im vorigen Fall wurde die Kranke zunächst diätetisch, mit Salz- und Wasserbeschränkung nach MYGIND und DEDERDING, sowie mit Nicotinsäure nach ATKINSON etwa 4 Monate lang behandelt, ohne die geringste Wirkung. Pat. war während der ganzen Beobachtungszeit völlig arbeitsunfähig. Sie hatte dauernd leichten Schwindel und an zwei Zeitpunkten sehr schwere Anfälle. Einer derselben war so heftig, daß Pat. das Bewußtsein verlor. Pat. wurde da vor die Wahl zwischen Nervendurchtrennung und Streptomycinbehandlung gestellt. Sie zog selbst die letztere vor. Da das li. Ohr wahrscheinlich die Ursache ihrer MÉNIÈRE-Anfälle war, plante man in diesem wie im vorigen Fall zu versuchen, eine Destruktion nur der einen Seite zustande zu bringen. Die Behandlung wurde am 3. 9. mit 3 g Streptomycin je Tag eingeleitet. Die Reaktionen der Pat. werden aus Tabelle 4 ersichtlich. Etwa 11 Tage nach Beginn der Behandlung bekam Pat. allmählich zunehmende Schwindelbeschwerden und einen starken horizontal-rotatorischen Nystagmus nach re. 18 Tage nach Behandlungsbeginn war der Nystagmus praktisch verschwunden, und gleichzeitig wurde festgestellt, daß die linksseitigen vestibulären Reaktionen vollständig ausgelöscht waren. Dagegen waren die vestibulären Reaktionen am re. Ohr nahezu intakt. Die Streptomycinbehandlung wurde da in der Hoffnung abgebrochen, das re. Labyrinth möge verschont bleiben. Pat. konnte nun berichten, daß ihr vorheriger leichter Schwindel verschwunden war. Irgendwelche größeren Schwindelanfälle waren auch nicht vorgekommen.

Während des Aufenthalts zu Hause nach der Entlassung aus dem Krankenhaus hat Pat. sehr starke Ausfallserscheinungen gehabt. Sie konnte täglich nur einige Stunden außer Bett sein, und zwar mit großen Beschwerden. Diese Beschwerden haben nun von Tag zu Tag immer mehr nachgelassen. Eine Veränderung des Gehörs zum Schlimmeren hat Pat. nicht bemerkt. Ebenso ist das Sausen im li. Ohr unverändert. Bei Nachuntersuchung am 7. 10. konnte man

konstatieren, daß die vestibulären Reaktionen auf beiden Seiten ausgelöscht waren. 9. 11. Etwas geringere Ausfallserscheinungen. Vestibulär unreizbar.

Tabelle 4. *Effekt der Behandlung mit 3 g Streptomycin pro die auf den N. VIII in einem Fall von MÉNIÈREScher Krankheit (Fall 4).*  
Behandlungszeit 3. 9. bis 21. 9.

	1. 9.	7. 9.	15. 9.	21. 9.	7. 10.	12. 10.	9. 11.
Drehschwindel . . . .	0	0	+++	+++	+++	++	+
Subj. Rotation . . . .	perm.	Schwindel	0	0	0	0	0
Gleichgewichtsstörung .	0	0	+++	+++	+++	++	+
Nystagmus . . . . .	0	0			0	0	0
Kippen . . . . .	o. B.	o. B.	pos.	pos.	pos.	pos.	pos.
Cal. Reaktion:							
10 cm <sup>3</sup> aq. 23° . . .	120	0	120	0	120	0	0
50 cm <sup>3</sup> aq. 23° . . .	+		+	0	0	0	0
100 cm <sup>3</sup> aq. 23° . . .				+	0	0	0
100 cm <sup>3</sup> Eiswasser . .						0	0
Rotation:							
10 Umdr./20 Sek. . .		20	20			0	0

Audiogramm vorher re. o. B., 60—75 D li.; nachher re. o. B., 60—75 D li.

#### Diskussion.

In den vorstehend angeführten Fällen wurde klar erwiesen, daß vorangehende medikamentöse Behandlung, zuletzt mit Nicotinsäure nach ATKINSON, keine deutlichen Erfolge brachte. Bei diesen Kranken hatte man es demgemäß mit hochgradig invalidisierenden Schwindelanfällen zu tun, d. h. die Patienten waren praktisch unfähig, ihre gewohnte Arbeit zu leisten. Man hatte in allen Fällen einen chirurgischen Eingriff in Erwägung gezogen, aber die Kranken waren zu einer derartigen Operation nicht besonders geneigt gewesen. Als man ihnen einen Versuch mit Streptomycin vorschlug, waren sie sogleich bereit, sich einer Behandlung dieser Art zu unterziehen.

Die beiden ersten Kranken waren unmittelbar nach der Behandlung außerordentlich zufrieden; sie betonten, daß sie sich wie neugeboren fühlten und keinerlei Beschwerden mehr von ihrer alten Schwindelkrankheit hätten. Ihre Ausfallserscheinungen waren verhältnismäßig wenig ausgesprochen und in bezug auf den Schweregrad mit ihren vorherigen Schwindelbeschwerden gar nicht zu vergleichen. Diese beiden Fälle sind ungefähr ein halbes Jahr lang nachuntersucht worden. Während dieser Zeit haben sie nicht die geringsten Schwindelbeschwerden gehabt. Die Ausfallserscheinungen sind praktisch gänzlich verschwunden.

Die beiden letzten Kranken haben ebenfalls nach Abschluß der Behandlung keine Schwindelanfälle gehabt. Dagegen waren ihre Ausfallserscheinungen sehr quälend; allerdings haben sie in letzter Zeit

nachzulassen begonnen. Im Vergleich zu den vorangehenden Fällen hat der Schweregrad der Ausfallserscheinungen zum Unterschied von jenen die Erleichterung übertönt, welche man nach dem Verschwinden der Schwindelanfälle erwarten durfte. Beide Kranken erklären indessen, daß sie überglücklich sein werden, wenn die Ausfallserscheinungen verschwunden sind.

Es ist naturgemäß noch nicht möglich, in sämtlichen 4 Fällen irgendwelche endgültigen Schlüsse zu ziehen, sondern sie müssen weiterhin verfolgt werden.

Bei einer Dosis von täglich 3 g Streptomycin traten in sämtlichen Fällen nach etwa 10 Tagen Anzeichen einer Vestibularisschädigung auf. In 3 der Fälle wurde der N. vestibularis auf der einen Seite eher beeinflußt als auf der anderen. Dieselbe Feststellung ist in anderen Fällen von Streptomycinbehandlung gemacht worden; man kann demgemäß vielleicht damit rechnen, daß die Empfindlichkeit des N. vestibularis dieser Behandlung gegenüber auf beiden Seiten nicht die gleiche ist.

Die beiden letzten Kranken sind von speziellem Interesse, da in diesen Fällen deutlich einseitige Ohrenveränderungen bestanden. Man hat absichtlich danach gestrebt, nur das Labyrinth der einen Seite zu destruieren. In gewissem Umfang ist dies auch gelungen. Bei Fall 3 konnte man nach 12 Tagen konstatieren, daß das Labyrinth des affizierten Ohres außer Funktion gesetzt war. Die Streptomycinzufuhr wurde noch 10 Tage lang unter sorgfältiger Beobachtung des gesunden Ohres fortgesetzt. Man rechnete damit, auf diese Weise das eine Ohr ganz zu destruieren ohne das andere in Mitleidenschaft zu ziehen. Diese Patientin (Tabelle 3), welche in der ersten Zeit verhältnismäßig schwere Ausfallserscheinungen gehabt hatte, war bei der Nachuntersuchung 2 Monate nach Aussetzen der Behandlung von ihren Schwindelbeschwerden befreit, aber auf beiden Seiten vestibulär unreizbar. Dies spricht mithin dafür, daß die Streptomycinbehandlung abgebrochen werden soll, sobald die affizierte Seite vestibulär refraktär geworden ist, und nicht, wie in diesem Falle, noch 10 Tage lang fortgesetzt werden darf.

Im letzten Falle gelang es auch, zuerst nur das Labyrinth des affizierten Ohres zu destruieren. Als dies nach 18tägiger Behandlung nachgewiesen worden war, wurde die Streptomycinzufuhr abgebrochen. Während des Aufenthalts zuhause hatte die Patientin schwere Ausfallserscheinungen, welche jedoch bei der Untersuchung etwa 20 Tage nach Schluß der Behandlung nachgelassen hatten. Bei dieser Nachuntersuchung stellte sich aber heraus, daß die vestibuläre Funktion auf beiden Seiten vollständig aufgehoben war, obwohl die Behandlung im Gegensatz zu Fall 3 verhältnismäßig zeitig abgebrochen worden war.

Die Feststellung der nachträglichen Beeinflussung des vestibulären Apparates noch lange nach Beendigung der Streptomycinzufuhr verdient Beachtung und muß betont werden, da man im allgemeinen damit gerechnet hat, daß mit dem Aussetzen des Streptomycins sogleich eine Regeneration beginnt. Dieselbe Beobachtung ist in einer klinischen Arbeit von BARR, FLOBERG, HAMBERGER und KOCH (1948) gemacht worden, welche der Ansicht sind, daß dieser Umstand besonders in den Fällen zu berücksichtigen ist, wo die Nierenfunktion schlecht und infolgedessen die Streptomycinkonzentration im Blut stark erhöht ist. In unseren Schwindelfällen sind keine Nierenfunktionsproben ausgeführt worden.

In Anbetracht der beiden letzten Fälle darf man wohl sicher damit rechnen, daß bei einseitiger MÉNIÈREScher Krankheit das affizierte Ohr gegen Streptomycin empfindlicher ist als das andere. Unsere weiteren klinischen Untersuchungen werden uns vielleicht einen Fingerzeig geben, welche Dosen bei der Behandlung der MÉNIÈRESchen Krankheit am zweckmäßigsten sind, und wie lange die Verabreichung fortgesetzt werden soll. Würde man zu einer zweckentsprechenden Dosierung gelangen, dann könnte man es vielleicht für gerechtfertigt halten, seine Indikationen dahin auszudehnen, daß sie sich auf eine ganze Reihe von Fällen schwerer einseitiger MÉNIÈREScher Krankheit erstrecken.

Die hier von uns skizzierte Behandlungsmethode wird natürlich speziell für solche Fälle von MÉNIÈREScher Krankheit in Betracht kommen, wo man lange Zeit hindurch das Leiden mit allerlei Medikamenten, vor allem mit Nicotinsäure, zu behandeln versucht hat, ohne den gewünschten Erfolg zu erzielen. Diese Behandlungsform hat ja während der letzten Jahre im Mittelpunkt des Interesses gestanden und ist das Verfahren gewesen, welches vielleicht die besten Resultate geliefert hat. Auf die einzelnen Formen der medikamentösen Therapie können wir hier nicht weiter eingehen.

Die Therapie, welche in Verbindung mit der Streptomycinbehandlung am ehesten zu erörtern sein dürfte, ist wohl die chirurgische, also die Form der Behandlung, zu welcher man greift, wenn sich die medikamentöse als nicht hinreichend wirkungsvoll erwiesen hat.

Schon lange ist man in schweren Fällen von MÉNIÈREScher Krankheit zu chirurgischem Vorgehen bereit gewesen. Es sind zwei Formen von Eingriffen, die aktuell gewesen sind, nämlich einmal Eingriffe am Labyrinth, sodann die intrakranielle Durchtrennung des N. vestibularis. Die Eingriffe am Labyrinth sind verschiedenartig. Anfangs wurde die Labyrinthektomie ausgeführt. Später hat man versucht, das Labyrinth durch Alkohol zu zerstören, statt es zu exstipieren. Von letzterem Verfahren hat namentlich MOLLISON in einer recht großen Anzahl von

Fällen Gebrauch gemacht. In ungefähr zwei Dritteln der Fälle wurden die Patienten beschwerdefrei. Auf die Resultate der einzelnen Autoren mit der labyrinthären Methode möchten wir nicht näher eingehen.

Die intrakranielle Durchtrennung des *N. acusticus* war 1928 von DANDY vorgeschlagen worden. In seinem ersten Bericht, dem 9 Fälle zugrunde liegen, ist angegeben, daß sämtliche Kranke von ihren Anfällen befreit wurden. Dieser Autor meinte auch, man könnte wahrscheinlich den *N. cochlearis* schonen. Diese Methode hat später die größte Verbreitung gefunden. OLIVECRONA hat 1943 über 125 operierte Fälle berichtet: in 121 Fällen brachte er den Schwindel zum Weichen.

In diesem Zusammenhang interessieren die doppelseitigen Fälle am allermeisten. Die Angaben über das Vorkommen derselben sind sehr wechselnd. Manche geben an, daß etwa 10% der Kranken an doppelseitiger MÉNIÈREScher Krankheit leiden. OLIVECRONAs Zahl ist erheblich niedriger. Nach ÅBERG ist die Zahl in der Klinik zur Zeit etwa 50%.

Gegen die Streptomycinbehandlung der MÉNIÈRESchen Krankheit spricht selbstverständlich der Umstand, daß der *N. vestibularis* auf beiden Seiten beeinflußt wird; wie wir aber schon anfangs betont hatten, kommen für diese Behandlung nur die schweren, invalidisierenden Erkrankungen in Betracht, und zwar in erster Linie alle jene Fälle, in welchen es sich um eine doppelseitige Affektion handelt. Wir sind uns wohl bewußt daß man in den Fällen, wo beide Nn. vestibulares zerstört werden, Gleichgewichtsstörungen erhält, die im Dunkel besonders ausgesprochen sind. Diese Störungen werden gewöhnlich von den Kranken sehr gut kompensiert und sind deshalb für letztere viel weniger lästig als der Schwindel. In den von uns hier zwei ersten beschriebenen Fällen hatten die Patienten ihre Gleichgewichtsstörungen schon nach sehr kurzer Zeit ganz außerordentlich gut kompensiert. Diese Fähigkeit des Ausgleichs der doppelseitigen vestibulären Funktion kann man auch bei doppelseitig operierten Otsklerosepatienten feststellen. Wir haben in der Ohrenklinik mehrere derartige Fälle, wo die Kranken trotz völligen Fehlens der calorischen Reaktion ihre Arbeit ganz ausgezeichnet verrichten können.

Ein anderer Punkt, in dem man sicher die Streptomycinbehandlung kritisieren wird, betrifft das Gehör. Aus dem Schrifttum ist bekannt geworden, daß in seltenen Fällen ein gewisser Grad von Schwerhörigkeit resultieren kann. Man rechnet hiermit — bei großen Streptomycindosen — in etwa 1% der Fälle. Vergleicht man diesen Prozentsatz mit den Zahlen, zu denen man nach Operation gelangt, dann wird man finden, daß er außerordentlich niedrig ist. In OLIVECRONAs Material wurde die Hörfähigkeit in 15% der Fälle vernichtet; außerdem

nahm in ungefähr 16% die Schwerhörigkeit zu. Man braucht demgemäß in dieser Beziehung nicht ängstlich zu sein.

In DANDYs Material trat nach Durchtrennung Schwerhörigkeit in rund 30% auf.

Nach chirurgischen Eingriffen, namentlich nach intrakranieller Durchtrennung, muß man ferner noch mit einem gewissen Prozentsatz von Operationskomplikationen rechnen, wenngleich solche heutzutage recht selten sind. Bei der Streptomycinbehandlung gibt es keine derartigen Komplikationen.

#### *Schlußfolgerungen.*

1. Klinische und tierexperimentelle Erfahrungen haben gelehrt, daß Streptomycin einen toxischen Effekt auf den N. vestibularis ausübt.

2. Mit cytochemischen Methoden haben FLOBERG, HAMBERGER und HYDÉN einen destruktiven Einfluß des Streptomycins am Ganglion vestibulare und DEITERSschen Kern nachgewiesen.

3. Von diesen Befunden ausgehend hielten wir es für möglich, Streptomycin bei der Behandlung der MÉNIÈRESchen Krankheit zu verwenden.

4. Vier Fälle von invalidisierender MÉNIÈREScher Krankheit wurden mit ziemlich großen Streptomycindosen behandelt, und zwar mit primär gutem Resultat.

5. Es werden die therapeutischen Möglichkeiten des Streptomycins im Vergleich zu chirurgischen Methoden erörtert.

#### *Zusammenfassung.*

Vorliegende Arbeit enthält einen Bericht über 4 Fälle von invalidisierender MÉNIÈREScher Krankheit, welche mit Streptomycin behandelt worden waren, und zwar wegen des destruktiven Einflusses dieses Mittels allein auf den N. vestibularis.

#### *Conclusions.*

1. Clinical and animal experiments show, that streptomycin has a toxic effect on the vestibular nerve.

2. FLOBERG, HAMBERGER and HYDÉN have demonstrated, by cytochemical methods, that streptomycin has a destructive effect on the vestibular ganglion and on DEITERS' nucleus.

3. On the basis of these experiments the writers suggest the possibility of using streptomycin as a therapeutical measure in MÉNIÈRE's disease.

4. Four cases of invalidizing MÉNIÈRE's disease have been treated with fairly large doses of streptomycin with good primary results.

5. The writers discuss the therapeutical possibilities of streptomycin as compared with surgical intervention in this disease.

*Summary.*

A report is given of four invalidizing cases of MÉNIÈRE's disease, treated with streptomycin on the basis of the destructive effect of this compound on the vestibular nerve.

**Literatur.**

ÅBERG, S.: Im Druck. — ATKINSON, M.: Arch. Neur. (Am.) 54, 192 (1945). — BARR, B., L.-E. FLOBERG, C.-A. HAMBERGER u. HJ. KOCH: Acta oto-laryng. (Schwd.) Suppl. 75 (1949). — CAWTHORNE, T. E.: J. Laryng. a. Ot. 58, 363 (1943). — CROWE, S. J.: Medicine (Am.) 17, 1 (1938). — DANDY, W. E.: Arch. Surg. (Am.) 16, 1127 (1928). — Bull. Hopkins Hosp., Baltim. 53, 52 (1933). — J. amer. med. Assoc. 108, 931 (1937). — Surgery (Am.) 72, 421 (1941). — FLOBERG, L.-E., C.-A. HAMBERGER u. H. HYDÉN: Acta oto-laryng. (Schwd.) Suppl. 75 (1949). — MOLLISON, W. M.: Acta oto-laryng. (Schwd.) 27, 222 (1939). — OLIVECRONA, H.: Nord. Med. 19, 1463 (1943).

---