

H Schaaf

Zur Blockade des Endolymphatischen Kanals bei Patienten mit Morbus Menière

Die Blockade des Endolymphatischen Kanals ist eine relativ neue Behandlungsmethode, die erst einmal so ziemlich allem widerspricht, was bisher hinsichtlich des M. Menière angenommen wurde.

- Saliba I, Gabra N, Alzahrani M et al (2015) Endolymphatic duct blockage: a randomized controlled trial of a novel surgical technique for Meniere's disease treatment. Otolaryngol Head Neck Surg 152(1):122–129
- Gabra, N, Asmar, MH, Berbiche, D, Saliba, I (2016) Endolymphatic duct blockage: quality of life assessment of a novel surgical technique for Ménière disease Eur Arch 273: 2963-2973
- Saliba, I.; Asmar, M.-H. (2023) Hearing Outcomes Following Endolymphatic Duct Blockage Surgery and Factors Associated with Improved Audition at Two Years Follow-Up. Audiol. Res. 2023, 13,431–440. <https://doi.org/10.3390/audiolres13030038>
- Saliba, I., Dufour-Fournier, C. & Asmar, MH. (2024) Endolymphatic duct blockage surgery vs. intratympanic steroids for treatment of refractory Ménière's disease. Eur Arch Otorhinolaryngol 281, 5159–5167
- Saliba I, Alshehri S, Fournier I, Altamami N. (2024) Large Vestibular Aqueduct-Associated Symptoms: Endolymphatic Duct Blockage as a Surgical Treatment. Audiol Res. 18;14(2):304-316. doi: 10.3390/audiolres14020027.

So war es bisher weitestgehender Konsens, dass der Endolymphatische Sack

- eine wichtige Rolle bei der Regulation der Endolymphe hat
- sowohl überschüssige Endolymphe resorbiert als auch bilden kann
- ein Hydrops wahrscheinlich durch mangelnde Resorption der Endolymphe im Endolymphatischen Sack entsteht.

In der Annahme, dass eine Minderung des Endolymphstaus, sei es durch Ablassen der Endolymphe oder Nachlassen des Endolymphdrucks, auch wieder die Funktionsfähigkeit der Gleichgewichts- und Hörsinneszellen verbessern könnte, wird (immer noch) als eine der häufigsten Operationsmethoden bei M. Menière die sog. Sakkotomie durchgeführt. Bei diesem Vorgehen wird der endolymphatische Sack im Felsenbein freigelegt, manchmal auch drainiert. Der Anstoß zu der Entwicklung eines neuen Verfahrens, das das bisher Dagewesene auf den Kopf stellt, könnte die Erkenntnis sein, dass das bisherige Vorgehen keine besseren Ergebnisse zeigte als Placebo Gaben oder „Abwarten“.

Dies trifft allerdings für alle operativen Eingriffe zu, die nicht auf die Ausschaltung des Gleichgewichtsorgans abzielen. Diese haben eine etwa gleichbleibende Erfolgsrate von 80 %. Dies ließ Ruckenstein (2010) zu der Überlegung kommen, dass hier möglicherweise eine zentrale „psychosomatische“ Komponente zur Reduktion der Schwindel Empfindung führt. Wichtig ist dabei wohl die Hoffnung, dass der Eingriff helfen möge.

Nun kann man sich natürlich fragen, ob man vielleicht in der vielfältigen Unklarheit des Menièreschen Geschehens die eigentliche Ursache übersehen hat, so wie erst im Mittelalter (brennend) erkennbar wurde, dass sich die Erde um die Sonne dreht und nicht umgekehrt. Da beim M. Menière nicht nur vieles unklar ist, sondern auch viel von scheinbar Naheliegenden bis erkennbar Abwegigem probiert wird, könnte auch dies dazu beigetragen haben, es mal ganz anders zu probieren.

Die **Idee**, dass der Überschuss an Endolymphe seinen Ursprung im Endolymphsack hat, sieht Saliba - so Schenck 2021 - durch Studien gestützt, die nahelegen, dass der Endolymphatische Sack auch sekretorische Funktionen hat. Auch Eckhardt (2019) konnte zeigen, dass im Endolymphsack sowohl Endolymphe abtransportiert wie gebildet werden. Diese Fähigkeiten sind dabei auch abhängig von der Lage im knöchern Gang und außerhalb des knöchern Gangs. Ein erst gar nicht vollständig angelegter Endolymphsack führt – so Bächinger et al. (2019a,b, 2021) - mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Krankheitsbild eines M. Menière.

Eingriffe am endolymphatischen Sack - die Sakkotomie

Der Saccus endolymphaticus ist chirurgisch hinter dem Ohr erreichbar. Dazu müssen die Operateure zunächst den sog. Warzenfortsatz (Mastoid) ausräumen, um von dort aus an die Strukturen des Innenohrs und des Gleichgewichtsorgans heranzukommen. In der hinteren Schädelgrube wird dann die Hirnhaut freigelegt. Portmann eröffnete 1927 den Saccus endolymphaticus und löste das meist zusammengeschrumpfte Organ aus der narbigen Umklammerung mit der Idee, mehr Platz zu schaffen und den Druck im Endolymphsack zu mindern. (Ein Video dazu siehe unter: <https://youtu.be/wJuK0oUJ8Zw>)

Erfolge nicht höher als bei Plazebooperation

Diese Grundidee hat sich weltweit verbreitet. Sie ist aber mannigfaltig abgeändert worden, weil sich herausstellte, dass der Erfolg schnell wieder durch Verwachsungen und Neuwachstum des abgetragenen Knochens zunichte gemacht wurde. Aber auch alle Variationen mit unterschiedlichen Ableitungswegen und -größen sowie diversen Ableitungsimplantaten kommen trotz ausgeklügelter Ansätze und Erklärungen bei langfristigen Nachuntersuchungen immer auf die gleichen Erfolgsraten. Diese liegen nicht höher als die Erfolge einer sog. Plazebooperation. Bei dieser wurde nur der Warzenfortsatz ausgeräumt, und auch hier stellten sich die beschriebenen Verbesserungen ein (Thomsen et al. 1981). In einer Metaanalyse für die Cochrane Collaboration fanden Pullens et al (2013) keinen ausreichenden Anhalt für eine Wirksamkeit der Eingriffe am Endolymphatischen Sack.

Dies bestätigt die Zweifel an Erklärungen der pathophysiologischen Grundlagen, die schon Schuknecht 1981 (in: Vosteen 1981, S. 236–241) auf den Punkt gebracht hat:

- Die chirurgische Epithelschädigung, die durch die Eröffnung entsteht, kann die resorptive Leistungsfähigkeit nur weiter reduzieren.
- Da der Druck im Subarachnoidalraum (flüssigkeitsgefüllter Raum unter der Hirnhaut) größer ist als im Endolymphsystem, kann eine operativ geschaffene, künstliche Verbindung (Drainage) zwischen beiden eigentlich nur dazu führen, dass Gehirnflüssigkeit in das Endolymphsystem eindringt und so den Druck noch erhöht und nicht umgekehrt Endolymph abfließen kann.
- Drainageröhrchen werden nahezu mit Sicherheit schnell durch Bindegewebe funktionsunfähig gemacht.

Was bleibt, ist eine letztlich unklare Situation und die Hoffnung, durch die Erweiterung der oft verengten Verhältnisse einen besseren Fluss von Blut und Lymphe in dieser Region zu ermöglichen, sodass indirekt auch die Resorption der Lymphe verbessert wird (Jahnke 1994).

Vielleicht weniger bedacht wird dabei, dass enttäuschte Hoffnungen auch eine ernsthafte Nebenwirkungen sind

Auf der Grundlage dieser Befunde lautet die Hypothese von Saliba et al. (2015), dass beim M. Menière ein Ungleichgewicht in der Flüssigkeitshomöostase der Endolymphe auf der Ebene des Endolymphsacks besteht, wobei die erhöhte Sekretion die verminderte Absorption im Endolymphsack überwiegen soll. So ist die Annahme, dass der Endolymphsack nicht Teil der Lösung, sondern des Problems ist. Durch die Blockierung des Ductus endolymphaticus zielen Saliba et al. (2015) darauf ab, diese (vermutete/vermeintliche) Überproduktion zu stoppen – auf Kosten der Resorptionsleistung des Endolymphatischen Sackes. Sie gehen davon aus, dass der Funktionsverlust durch die Strukturen vor dem Endolymphatischen Gang - wie das Vestibulum und die Stria vascularis- ausgeglichen werden kann. Wenn sich - erwartungsgemäß - ein Hydrops verstärkt, soll der- bei den bisher als Menière Patienten Eingestuften – erstaunlicherweise ohne Menière-Symptome bleiben.

Nachgeschoben wurde die Idee mit Verweis auf die Arbeiten von Møller et al (2017), dass durch dieses operative Vorgehen auch eine Blockierung des „umgekehrten Uroguanylinflusses“ durch die Vene des vestibulären Aquädukts erfolgen könne, sprich: es könnte Einfluss auf die Transportsysteme für die Flüssigkeitsregulierung genommen werden. (Uroguanylin ist ein Peptidhormon, das u.a. von Zellen des Dünndarms sezerniert wird und die Salzausscheidung über die Niere erhöht.)

So haben Saliba et al (2015) den endolymphatischen Sack nicht nur freigelegt, sondern bewusst den endolymphatischen Gang (ductus endolymphaticus) mit Clips unterbunden und den Endolymphsack eröffnet. Das Vorgehen wird als nicht destruktive Technik beschrieben – obwohl eine bisher als Endorgan angenommene Funktionseinheit abgetrennt wird.

Das operative Vorgehen

Nach Ausräumung des sog. Warzenfortsatz (Mastoid) wird der hintere und der horizontale Bogengang aufgesucht. Dann kann unter der sog. „Donaldson-Linie“, die durch den horizontalen Bogengang den hinteren Bogengang kreuzt, der endolymphatische Sack aufgesucht werden. Dieser befindet sich normalerweise unter dem hinteren Bogengang. Dann wird der Knochen um den endolymphatischen Sack und der Dura werden ausgedünnt, bis der Sack „skelettiert“ ist und offen darliegt. Danach wird auf diese Weise auch der endolymphatische Gang aufgesucht. Anschließend wird der Kanal mit einem Titanclip verstopft.

Zugang zu einem OP-Video über: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10175106/>

Die möglichen Operationsrisiken

Neben Infektionen und Blutungen ist das größte Risiko während der Operation ist der Austritt von Gehirnflüssigkeit (Liquor). In den meisten Fällen kann dies während der Operation behoben werden. Tritt das Leck nach der Operation auf, müssen die Patienten erneut operiert werden.

Darüber hinaus kann kurz nach der Operation ein gutartiger paroxysmaler Lagerungsschwindel auftreten. Weitere operationsbedingte Risiken sind Meningitis, Hörverlust, Gesichtsnervenlähmung und Funktionsverlust des Labyrinths.

Die von Saliba berichteten Ergebnisse (Die Auswertung)

Saliba et al. (2015) haben bei ihren Patienten eine (randomisierte) Studie prospektiv und unverblindet durchgeführt, um die Wirkung dieses Vorgehens zu untersuchen. Die Studie verglich die Blockade des Endolymphsackes mit einer Sakkotomie, wobei es keine Vergleichsgruppe gab. Sie berichten, dass 34 von 35 behandelten Patienten noch 2 Jahren nach der Blockade des Endolymphsackes frei von Schwindelanfällen waren. Dabei wurde - so Schenck 2021 - nicht beschrieben, wie die Schwindelanfälle aufgezeichnet wurden, so dass nicht nur unklar ist, ob es sich um organisch bedingte Schwindelereignisse oder als Schwindel erlebte psychogen zu verstehende Episoden handelt. Das ist ein Grundsatzproblem vieler (aller Studien). So besteht das Risiko einer Verzerrung der Erinnerung. Darüberhinaus wurden alle Teilnehmer aufgefordert, sich an eine Koffein, Alkohol, Theophyllin und Salz - Diät zu halten, deren Einfluss zumindest unklar ist.

Auffallen muss, dass die Wirksamkeit für Schwindelfreiheit nach den von Saliba et al. (2015) durchgeführten Saccotomien nur bei etwa 40 % lag. In den meisten Studien werden die Prozentsätze sowohl für Saccotomien als auch für Scheinoperationen (Thomsen et al) um die 70-80% angegeben. Es liegt die Vermutung nahe, dass dies durch den offenen Charakter der Studie bedingt sein könnte. So konnten die Patienten von Saliba et al. (2015) bei den Saccotomien das Gefühl bekommen, nicht optimal behandelt worden zu sein, weil sie eben nicht mit der neu entwickelten Blockade des Endolymphsackes, sondern „nur“ mit der Saccotomie behandelt wurden. Das zeigt im doppelten Sinne (so auch Schenk 2021) den hohen Placebo-Effekt und den gegenteiligen „Nocebo-Effekt bei diesen Eingriffen.

Weiter berichten Gabra, Asmar, Berbiche und Saliba (2016), dass 43 Patienten (79 %) von 54 Patienten eine verbesserte Lebensqualität aufwiesen. Auch hier ist zu beachten, dass das Risiko eines Recall Bias besteht, da die Patienten Fragebogen im Nachhinein ausfüllen mussten.

Die von anderen Operateurinnen berichteten Ergebnisse

Die Ergebnisse der AutorInnen, die sich der Methode angenommen haben, fallen mit 40% Schwindelfreiheit (Schenk 2021) und 50% (He et al. (2021) deutlich ungünstiger als die von Salbia et al (2015). Zudem gab es Nachuntersuchungen hinsichtlich der Entwicklung des Endolymphhydrops bei überschaubaren Patientenzahlen (N=10-33) mit unterschiedlichen, sich widersprechenden Ergebnissen von einer Zunahme des Hydrops bis zu seiner Abnahme (Anquan Peng, Junjiao Hu, Qin Wang, Xueying Pan, Zhiwen Zhang, Wenqi Jiang, Yichao Chen & Chao Huang (2021)) Yang T, Zhang Z, Wang Q, Peng A, Li W. (2024). Unterschieden wurden auch Ergebnisse von atrophischen und normaler Saccus-Entwicklungen (Morphologien) (Wang Q, Hu J, Li W, Huang L, Pan X, Zhou Z, Yang T, Tao R, Huang C, Peng A, Zhang Z. (2023) (wie bei Bächinger?).

In Aussicht:

eine kontrollierte, prospektive Vergleichsstudie in den Niederlanden

Zur prospektiven Überprüfung der Wirksamkeit der Blockade des Endolymphsackes im Vergleich zur Saccotomie ist eine von Schenk (2021) angekündigte Studie geplant. Dabei sollen die Teilnehmer nach Geschlecht **und Dauer der Menièreschen Erkrankung** ausgewertet werden. Unterschieden wird die Krankheitsdauer von bis zu 2 Jahren und über 2 Jahren. Dadurch wird der Einfluss des natürlichen Krankheitsverlaufs auf das Ergebnis reduziert, wenn auch eine weitere Unterscheidung, etwa mehr oder

weniger als 7 und 12 Jahre, der vermuteten Zeit des „natürlichen Funktionsverlustes“, wünschenswert wäre.

Die Erhebung der Symptome nach dem Eingriff

Ab dem Zeitpunkt der Aufnahme sollen alle Teilnehmer über DizzyQuest App, ein App-basiertes Tagebuch, täglich einen Fragebogen ausfüllen. Auch die Schwindel-Attacken sollen über diese App gemeldet werden. Alle Teilnehmer sollen nach der Operation ein individuell zugeschnittenes vestibuläres Rehabilitationsprogramm erhalten. Die Nachuntersuchungen finden 1 Woche, 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate nach der Operation statt.

Was folgt bisher daraus

Sowohl die Produktion wie auch der Abtransport (Resorption) der Endolymphe scheint sowohl im Endolymphatischen Sack wie auch zirkulär im Innenohr-„Labyrinth“ zu erfolgen. Dabei könnte nicht nur eine mangelnde Resorption, sondern auch eine Überproduktion im Endolymphatischen Sack zu einem Endolymstau führen. Dies kann die Idee erklären, den endolymphatischen Sack abzutrennen,

- um eine Überproduktion auszuschalten
- und die anderen Strukturen „zu zwingen“, mehr Endolymphe zu resorbieren.

Verlockend ist dabei die Idee, dass dabei die im Labyrinth relevanten Sinneszellen nicht weiter beeinträchtigt werden, als dass durch die Erkrankung schon bewirkt wurde.

Bisher kann nur der Erstbeschreiber Saliba eine unglaubliche Erfolgsquote hinsichtlich der Schwindelreduktion berichten. Alle anderen danach berichten über deutlich geringere Erfolgsquoten, teilweise unter 50 %. Das ist weniger als bei der Saccotomie, Placebos oder Abwarten.

- Deutlich ist, dass der Placebo und Nocebo Effekt eine große Rolle spielt (Schenk et al 2021).
- Unklar ist, ob Besonderheiten des endolymphatischen Sacks (atrophisch, normal, gar nicht angelegt) eine Rolle spielen.

Möglich, wenn nicht wahrscheinlich ist, dass die bisher immer noch weitestgehend unklaren Ursachen, die zu einem Hydrops mit Menière-symptomen führen können, eine größere Rolle spielen als die Beseitigung des Symptoms (des gestauten Saccus). Deswegen muss die alleinige Ausrichtung auf die Verminderung des endolymphatischen Hydrops fehlgehen bzw. unbefriedigende Ergebnisse nach sich ziehen .

So gilt es drei Dinge zu bedenken:

1. Das Gegenteil von Falsch muss nicht unbedingt Richtig sein
2. Die Operation selber erscheint operativ anspruchsvoll, und ist wohl auch mit einem höheren Risiko als bei der Sakkotomie verbunden (Verletzung der Dura)
3. Nach den Erkenntnissen von Bächinger und Eckard scheint es ein Problem zu sein, wenn der Saccus endolymphaticus gar nicht angelegt ist, oder etwa nach einer Fraktur des Felsenbeins abgetrennt wird

Als offene Fragen bleiben:

- Warum soll nach Verschluss des Endolymphatischen Gangs und einem Rückstau mit Endolymphhydrops kein Menière bleiben oder entstehen?
- Wenn es trotzdem so wäre, wieso geschieht das nicht ohne Unterbindung des ductus?

Unstrittig ist, dass der Erfolg der Behandlungsoptionen wesentlich mit der Anamnese-Dauer verbunden ist. Da eine vertretbare und sichere Alternative mit der intratympanalen Gentamycingabe zur Minderung oder Ausschaltung des schwindelerzeugenden Innenohrs zur Verfügung steht, und sich möglicherweise die intratympanale Gabe von Cortison als wirksam erweist, würde man von dem theoretisch doch auf schwachen Füßen stehenden und praktisch schwierigen Vorgehen Abstand nehmen.

Literatur

Anquan Peng, Junjiao Hu, Qin Wang, Xueying Pan, Zhiwen Zhang, Wenqi Jiang, Yichao Chen & Chao Huang (2021) A comparison of endolymphatic duct blockage, endolymphatic sac drainage and endolymphatic sac decompression surgery in reversing endolymphatic hydrops in Meniere's disease *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery* volume 50, Article number: 70 (2021)

Eckhard AH, Zhu M, O'Malley JT, Williams GH, Loffing J, Rauch SD (2019). Inner ear pathologies impair sodium-regulated ion transport in Meniere's disease. *Acta Neuropathol.* 137:343–57. doi: 10.1007/s00401-018-1927-7

Bächinger D, Luu NN, Kempfle JS, Barber S, Zürrer D, Lee DJ, Curtin HD, Rauch SD, Nadol JB Jr, Adams JC, Eckhard AH. (2019a) Vestibular Aqueduct Morphology Correlates With Endolymphatic Sac Pathologies in Meniere's Disease-A Correlative Histology and Computed Tomography Study. *Otol Neurotol.* ;40[5]:e548-e555.

Bächinger D, Brühlmann C, Honegger T, Michalopoulou E, Monge Naldi A, Wettstein VG, Muff S, Schuknecht B, Eckhard AH. [2019b] Endotype-Phenotype Patterns in Meniere's Disease Based on Gadolinium-Enhanced MRI of the Vestibular Aqueduct. *Front Neurol* 5;10:303. doi: 10.3389/fneur..00303. PMID: 31024416; PMCID: PMC6459933.

Bächinger D, Schuknecht B, Długaiczek J, Eckhard AH. (2021) Radiological Configuration of the Vestibular Aqueduct Predicts Bilateral Progression in Meniere's Disease. *Front Neurol.* 8;12:674170. doi: 10.3389/fneur..674170.

Friis M, Thomsen AR, Poulsen SS, Qvortrup K. Experimental hyperactivity of the endolymphatic sac. *Audiol Neurootol.* 2013;18:125-133

Gabra, N, Asmar, MH, Berbiche, D, Saliba, I (2016) Endolymphatic duct blockage: quality of life assessment of a novel surgical technique for Ménière disease *Eur Arch* 273: 2963-2973

He J, Peng A, Hu J, Zhang Z, Chen Y, Wang Q, Liu W, Chao H, Deng K, Jiang W. (2021) Dynamics in Endolymphatic Hydrops & Symptoms in Meniere's Disease After Endolymphatic Duct Blockage, Preliminary Results. *Front Neurol.* 21;11:622760. doi: 10.3389

Jahnke K (1994) Stadiengerechte Therapie der Ménièreschen Krankheit. *Dtsch Arztebl* 91: 428–434

Møller MN, Kirkeby S, Vikeså J, Nielsen FC, Cayé-Thomasen P. (2017) The human endolymphatic sac expresses natriuretic peptides. *Laryngoscope*;127(6):E201-E208. doi: 10.1002/lary.26074. PMID: 28295370.

Nader ME, Gidley PW, Saliba I. (2023) Endolymphatic Duct Blockage for Ménière's Disease Using the 3D Exoscope. *Otol Neurotol.*;44(5):e362. doi: 10.1097/MAO.0000000000003849.. PMID: 36922016; PMCID: PMC10175106.

Saliba I, Gabra N, Alzahrani M et al (2015) Endolymphatic duct blockage: a randomized controlled trial of a novel surgical technique for Meniere's disease treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 152(1):122–129

Portmann G (1927) The saccus endolymphaticus and an operation for draining the same for relief of vertigo. *J Laryngol* 42: 809

Pullens B, Giard JL, Verschuur HP, van Benthem PP (2013) Surgery for Ménière's disease. *Cochrane Database Syst Rev.*(1):CD005395 pub 3

Ruckenstein, M. J. (2010) Ménière's Disease. Evidence and Outcomes. Plural publishing. San Diego, Oxford, Brisbane. S162

- Saliba, I.; Asmar, M.-H. (2023) Hearing Outcomes Following Endolymphatic Duct Blockage Surgery and Factors Associated with Improved Audition at Two Years Follow-Up. *Audiol. Res.* 2023, 13,431–440. <https://doi.org/10.3390/audiolres13030038>
- Saliba, I., Dufour-Fournier, C. & Asmar, MH. (2024) Endolymphatic duct blockage surgery vs. intratympanic steroids for treatment of refractory Ménière's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 281, 5159–5167
- Saliba I, Alshehri S, Fournier I, Altamami N. (2024) Large Vestibular Aqueduct-Associated Symptoms: Endolymphatic Duct Blockage as a Surgical Treatment. *Audiol Res.* 18;14(2):304-316. doi: 10.3390/audiolres14020027.
- Schenck AA, Kruyt JM, van Benthem PP, Cannegieter SC, van den Hout WB, Böhringer S, Hammer S, Hombergen SPM, Blom HM. (2021) Effectiveness of endolymphatic duct blockage versus endolymphatic sac decompression in patients with intractable Ménière's disease: study protocol for a double-blinded, randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2021 Aug 10;11(8):e054514. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054514. PMID: 34376454; PMCID: PMC8356157.
- Schenck AA, Bommeljé CC, Kruyt JM, *et al.* (2021) Outcomes of Endolymphatic Duct Blockage for Ménière's Disease: An Observational Cohort Study. *Am J Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;4.
- Schenck AA, Saliba I, Kruyt JM, van Benthem PP, Blom HM. (2023) Endolymphatic Duct Blockage as a Surgical Treatment Option for Ménière's Disease. *J Vis Exp.* 28;(194). doi: 10.3791/65061. PMID: 37184244.
- Schuknecht 1981 ** Vosteen KH (ed) (1981) Ménière's disease. S. 236–241 International symposium Düsseldorf. Thieme, Stuttgart
- Takumida et al),
- Thomsen J, Bretlau P, Bretlau P, Tos M, Johnson NJ (1981) Placebo effect in the surgery of Ménière's disease: a double blind, placebo-controlled study on endolymphatic sac surgery. *Arch Otolaryngol* 107: 271–277
- Wang Q, Hu J, Li W, Huang L, Pan X, Zhou Z, Yang T, Tao R, Huang C, Peng A, Zhang Z. (2023) Meniere's Disease Patients with Distinct Sac Pathoanatomic Findings React Differently to Endolymphatic Duct Blockage. *Laryngoscope*;133(10):2761-2769. doi: 10.1002/lary.30520.
- Yang T, Zhang Z, Wang Q, Peng A, Li W. (2024) Efficacy of endolymphatic duct blockage in treating Ménière's disease. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 28;49(5):712-720.