

**Aus der  
Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
Tübingen  
Abteilung Allgemeine Hals-, Nasen- ,und Ohrenheilkunde mit  
Poliklinik  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. mult. H.- P. Zenner**

**Längsschnittuntersuchungen zur Hörerholung nach  
hochgradigem Hörsturz**

**Inaugural-Dissertation  
Zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Patrick Leins  
aus  
Tübingen**

**2005**

**Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen**

**1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. h.c.mult. H.-P. Zenner**

**2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Oßwald**

**Für meine Eltern**

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	8
1.1. Schallempfindungsstörung .....	8
1.1.1. Die akute, idiopathische Schallempfindungsstörung .....	9
1.2. Mögliche Ursachen der akuten Schallempfindungsstörung.....	9
1.3. Epidemiologie .....	10
1.3.1. Inzidenz .....	10
1.3.2. Geschlecht .....	10
1.3.3. Seite des betroffenen Ohres.....	11
1.3.4. Alter .....	11
1.3.5. Weitere Beobachtungen .....	12
1.4. Prognosefaktoren .....	12
1.4.1. Epidemiologische Variable .....	12
1.4.2. Einfluss des Lebensalters.....	12
1.4.3. Form des Audiogramms .....	13
1.4.4. Schwere des Hörverlustes.....	13
1.4.5. Vorschädigung des betroffenen Ohres .....	14
1.5. Therapie .....	15
1.5.1. Allgemeine Therapieoptionen.....	15
1.5.2. Medikamentöse Standardtherapie in der Bundesrepublik Deutschland .....	15
1.5.3. Therapie mit Steroiden .....	16
1.5.4. Systemische Applikation.....	17
1.5.5. Lokale Applikation – Intratympanal.....	18
1.6. Spontanerholungsrate .....	19
1.7. Langzeitverlauf und Prognose .....	20
1.8. Ziel.....	21
2. Material und Methoden.....	23
2.1. Studiendesign.....	23
2.2. Material.....	23
2.2.1. Erfassung der Patientenakten eines festgelegten Zeitraumes .....	24

2.3. Methoden .....	24
2.3.1. Kriterien zur Auswahl der Patientenakten.....	24
2.3.1.1. Einschlusskriterien.....	24
2.3.1.2. Ausschlusskriterien.....	25
2.3.2. Datenbanken .....	26
2.3.2.1. Gesamtliste .....	26
2.3.2.2. Datenbank.....	26
2.3.2.3. Erstellung einer Datenbank der Patienten, die einen Rundfensterkatheter ( RWC ) zur lokalen Innenohrtherapie erhalten haben .....	28
2.3.3. Gliederung des retrospektiv beobachteten Patientenkollektivs .....	28
2.3.4. Zielvariable .....	31
2.3.4.1. Zielvariable der beiden Patientengruppen.....	31
2.3.5. Statistische Analyse .....	32
2.3.5.1. Tests auf Normal- und Log-Normal-Verteilung.....	32
2.3.5.2. Vergleich mehrerer Stichproben anhand einer multifaktoriellen Varianzanalyse.....	32
2.3.5.3. Fallzahlberechnungen .....	33
2.3.5.3.1. Umgang mit nicht normal verteilten Populationen bei der Fallzahlberechnung .....	33
2.3.5.3.2. Umgang mit normal verteilten Populationen bei der Fallzahlberechnung .....	34
3. Ergebnisse .....	35
3.1. <i>Änderung der Hörschwelle im Reintonaudiogramm nach ungenügender   Erholung nach Abschluss einer Standardtherapie</i> .....	35
3.1.1. Demographische Daten.....	35
3.1.2. Beobachtungszeiträume.....	35
3.1.3. Änderung der Hörschwelle im Reintonaudiogramm .....	36
3.1.3.1. Durchschnittliche Hörschwelle des „four-tone average“ ( PTA ) zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten .....	36
3.1.3.2. Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Verlauf von circa fünf Wochen .....	39

3.1.3.3. Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Langzeitverlauf ..	43
3.1.3.4. Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Verlauf der gesamten Beobachtungszeit .....	45
3.1.3.5. Langfristige Änderung der Hörschwelle anhand des nach Röser ( 1973 ) berechneten prozentualen Hörverlustes. ....	48
3.1.3.6. „Four tone average“ ( PTA ) – Relativwert.....	53
3.1.3.7. Zusammenfassung der Ergebnisse zur Änderung der Hörschwelle im Reintonaudiogramm .....	57
<i>3.2. Fallzahlberechnungen für klinische Studien .....</i>	<i>57</i>
3.2.1. Beispiel für Dichotomisierung .....	57
3.2.2. Fallzahlberechnungen für unterschiedliche Patientenkollektive .....	63
<i>3.3. Änderung der Hörschwelle nach lokaler Innenohrtherapie über einen Rundfensterkatheter .....</i>	<i>65</i>
3.3.1. Demographische Daten.....	65
3.3.2. Beobachtungszeiträume .....	65
3.3.3. Änderung der Hörschwelle im Reintonaudiogramm .....	66
3.3.3.1. Durchschnittliche Hörschwelle des „four-tone average“ ( PTA ) zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten .....	66
3.3.3.2. Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle nach lokaler Innenohrtherapie .....	67
3.3.3.3. Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Langzeitverlauf ..	68
3.3.3.4. Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Verlauf der gesamten Beobachtungszeit .....	69
3.3.3.5. Durchschnittliche Änderung des prozentualen Hörverlustes nach lokaler Innenohrtherapie im Langzeitverlauf.....	72
3.3.3.6. Vergleich der Veränderung der Hörschwelle bei Patienten mit und ohne lokaler Innenohrtherapie.....	74
3.3.3.7. Vergleich der Veränderung des prozentualen Hörverlustes bei Patienten mit und ohne lokaler Innenohrtherapie .....	76
3.3.3.7.1. Multifaktorielle Varianzanalyse der Subgruppen .....	78
4. Diskussion .....	79
4.1. <i>Material und Methoden</i> .....	79

4.1.1. Kriterien zur Patientenauswahl .....	79
4.1.2. Nachteile einer retrospektiven Datenanalyse .....	79
4.1.3. Gliederung des Patientenkollektives.....	80
4.1.4. Nicht messbare Hörverluste .....	81
<b>4.2. Ergebnisse</b> .....	<b>81</b>
4.2.1. Demographische Daten.....	81
4.2.2. Beobachtungszeiträume.....	82
4.2.3. Änderung der Hörschwelle im Reintonaudiogramm ( Patienten ohne Rundfensterkatheter ).....	84
4.2.3.1. Verlauf ungefähr fünf Wochen und circa ein Jahr nach Abschluss einer Standardtherapie .....	84
4.2.4. Fallzahlberechnungen für unterschiedliche Patientenkollektive .....	89
4.2.5. Änderung der Hörschwelle im Reintonaudiogramm bei Patienten mit lokaler Innenohrtherapie über einen Rundfensterkatheter .....	90
4.2.5.1. Verlauf ungefähr zehn Wochen und circa zwei Jahre nach Abschluss einer Standardtherapie und Katheterbehandlung.....	90
4.2.5.2. Probleme, die bei der Rundfensterkatheter Behandlung auftreten	92
4.2.6. Vergleich der Hörschwellen der retrospektiv erhobenen Kontrollgruppe mit den Patienten, die eine lokale Innenohrtherapie erhielten. .....	94
<b>4.3. Schlussfolgerungen</b> .....	<b>96</b>
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>98</b>
Literaturverzeichnis .....	100
Anhang .....	105
Danksagungen .....	106
Lebenslauf.....	107

## 1. Einleitung

### 1.1. Schallempfindungsstörung

Eine Schallempfindungsstörung ist definiert als eine Schädigung mit Sitz in den Sinneszellen der Hörschnecke ( cochleär ) oder in den angeschlossenen Nervenbahnen und Kernen ( retrocochleär ). Differentialdiagnostisch ist zunächst eine Schalleitungsstörung auszuschließen, deren Ursache im äußeren Gehörgang oder im Mittelohr gelegen sein könnte [1]. Bei einer diagnostizierten Schallempfindungsstörung kommen folgende Differentialdiagnosen in Betracht:

- Morbus Meniere, ggf. sogenannte monosymptomatische Form, z.B. zu Beginn der Erkrankung,
- hereditäre ( progrediente ) Innenohrschwerhörigkeit,
- toxische Labyrinthschädigung ( z.B. Acetylsalicylsäure, Furosemid, (beide reversibel) oder Aminoglykosidantibiotika, Tuberkulostatika, Cytostatika (alle irreversibel)),
- Kleinhirnbrückenwinkeltumor ( vor allem bei Rezidivhörsturz ),
- Ischämie im Bereich des Hirnstammes,
- Encephalomyelitis disseminata,
- Herpes zoster oticus,
- Cogan-Syndrom ( nicht syphilitische interstitielle Keratitis ),
- Lyme-Borreliose,
- Perilymphfistel,
- Knall-/ Explosionstrauma,
- fluktuierendes Hörvermögen,
- akute, idiopathische Schallempfindungsstörung, „Hörsturz“ ( Ausschlussdiagnose ) [2]

Nach der Form des Audiogramms wird unterschieden zwischen Hochtonverlust, Hörverlust im mittleren Frequenzbereich, Tieftonverlust und pankochleärem Hörverlust, der sich bis zur Ertaubung erstrecken kann [3].



### 1.1.1. Die akute, idiopathische Schallempfindungsstörung

#### Definition:

Die akute Schallempfindungsstörung wird definiert als ein plötzlich einsetzender Hörverlust unbekannter Ursache, von mindestens 30 dB тонаudiometrisch gemessen in mindestens drei aufeinander folgenden Frequenzen eines Reintonaudiogramms [4] [5] [6].

Es existieren verschiedene Angaben über den Zeitraum, in dem sich der Hörverlust entwickelt haben sollte, innerhalb von Sekunden bis Minuten [7], innerhalb von 12 Stunden [4] [5] [6], innerhalb von 24 Stunden [8] [9] oder innerhalb von 72 Stunden [10] [11] [12] [13] [14]. Zu einer eng gefassten Definition gehört, dass der Hörverlust streng einseitig vorliegt [7]. Um die Diagnose akute Schallempfindungsstörung zu stellen, müssen alle möglichen identifizierbaren Ursachen, die zu einem plötzlichen Hörverlust führen könnten, sicher ausgeschlossen werden [1] [5] [15] [16]. Die akute, idiopathische Schallempfindungsstörung lässt sich je nach Ausprägung des Schweregrades in einen akuten, idiopathischen Hörverlust ("Hörsturz") ( HM ) und die akute idiopathische Ertaubung ( AS ) untergliedern [15].

### 1.2. Mögliche Ursachen der akuten Schallempfindungsstörung

In der Literatur werden über 40 mögliche Gründe, die eine akute Schallempfindungsstörung verursachen können, aufgeführt [17].

Die am häufigsten erwähnten Hypothesen zur Ätiologie der akuten Schallempfindungsstörung sind: Störungen der Blutzirkulation des Labyrinths, subklinisch verlaufende Entzündungen des Labyrinths, plötzliche Zerreißen von Membranen des Labyrinths und eine autoimmunologisch bedingte Pathogenese [9] [18]. Histologische Untersuchungen bei Patienten mit einer akuten Schallempfindungsstörung zeigten Atrophien des Corti Organs, der Tectorialmembran und der Stria vascularis. Ein Schwund von Fasern des 8.

Hirnnervs und von Zellen des Spiralganglions wurde in einigen Fällen beobachtet [19].

Es wird angenommen, dass die Spiralganglienzellen der apikalen Windung der Cochlea Ziel eines viralen Typus der akuten Schallempfindungsstörung sind, nicht die Haarzellen selbst, wie früher vermutet [18]. In Japan konnte anhand der Berichte von 2895 Patienten kein saisonaler Verlauf beobachtet werden [20], und auch in Deutschland gibt es Anhaltspunkte dafür, dass eine Erkrankung von wetter- und temperaturbedingten Einflüssen weitgehend unabhängig auftritt [21] [22] [23]. Eine allergische Genese scheint somit wahrscheinlich keine wesentliche Rolle zu spielen [20].

### *1.3. Epidemiologie*

#### 1.3.1. Inzidenz

In Mitteleuropa und den USA beträgt die Inzidenz der akuten Schallempfindungsstörung circa 1:5000 Einwohner [2]. In Deutschland erleiden über 15000 Menschen jährlich einen Hörsturz [6] [16] [23]

(Inzidenz 18/100000). In den USA wird die Inzidenz der akuten Schallempfindungsstörung auf 5 – 20 Betroffene pro 100000 Menschen [24], in Japan auf 13 pro 100000 [20], in den Niederlanden und Flandern auf 8 – 14 pro 100000 [25] geschätzt.

Da viele Patienten ohne medizinische Betreuung spontan gesunden, ist die wirkliche Inzidenz wahrscheinlich größer als diese Schätzungen vermuten lassen.

#### 1.3.2. Geschlecht

Die akute Schallempfindungsstörung betrifft Frauen und Männer gleichermaßen. Bei einer Zusammenschau der veröffentlichten Zahlen [23] [24] [26] [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36] ergab sich ein geringes Überwiegen des männlichen Geschlechts mit 53,8% gegenüber 46,2% Frauen

bei 6081 Patienten [16]. Begleitender Schwindel betraf Frauen jedoch häufiger als Männer [20].

### 1.3.3. Seite des betroffenen Ohres

In mehr als 90 % der Fälle bezieht sich der Hörverlust auf eine Seite, ohne dass eine bestimmte Seite bevorzugt erkrankt [19]. In einer Zusammenstellung großer veröffentlichter Studien fand sich ein geringes Überwiegen der linken Seite mit 51,9% gegenüber rechts mit 43,8% der betroffenen Ohren. Bei 4,3% der Fälle wurde von einem beidseitig aufgetretenen Hörsturz berichtet. Letzterer Wert ist mit Einschränkung zu sehen, da beidseitige plötzliche Hörminderungen, nach der Definition der akuten Schallempfindungsstörung, nicht als Hörsturz gewertet werden sollten [16].

### 1.3.4. Alter

Patienten jeden Alters können an einer akuten Schallempfindungsstörung erkranken.

Über das Erkrankungsalter äußern sich Berichte folgendermaßen:

Annähernd 75 % der Patienten waren älter als 40 Jahre [13].

Eine andere Studie beschrieb das Durchschnittsalter der Erkrankten mit 39,7 Jahren [37]. Wilkins und Mitarbeiter gaben das mittlere Alter mit 50 Jahren an [8]. Andere Autoren stellten bei ihren Patientengruppen fest, dass 60% aller Hörstürze zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr eintraten [6] [38]. Durch das Älterwerden der Bevölkerung stieg auch die Inzidenz der akuten Schallempfindungsstörung [20]. Eine andere Studie gelangte zu dem Schluss, dass ältere Menschen nicht gehäuft an einer akuten Schallempfindungsstörung erkrankten [39]. Kinder unter 14 Jahren sind fast nie von einer akuten Schallempfindungsstörung betroffen [40] [41] [42].

### 1.3.5. Weitere Beobachtungen

Patienten berichten oft von einem Druckgefühl im betroffenen Ohr oder dem Gefühl, das Ohr sei wie mit einer Substanz gefüllt [9] [19].

Infektionen des oberen Respirationstraktes, während oder einige Tage vor dem Auftreten des Hörverlustes wurden bei 25 % - 30 % der Patienten beschrieben [9] [19].

## 1.4. Prognosefaktoren

### 1.4.1. Epidemiologische Variable

Eine Abhängigkeit der Erholung des Hörverlustes vom Geschlecht, der Seite des erkrankten Ohres, der Jahreszeit wurde bisher nicht beobachtet. Faktoren wie Rauchen, Übergewicht und Stress zeigten ebenfalls keinen Einfluss auf das spätere Hörergebnis [43] [44].

### 1.4.2. Einfluss des Lebensalters

Die Prognose hinsichtlich einer Erholung der akuten Schallempfindungsstörung ist um so schlechter, je älter der Patient ist [24] [45] [46] [47]. Für Patienten, die unter 40 Jahre alt sind, ist die Wahrscheinlichkeit zu genesen, mehr als viermal so hoch als für Patienten, die über 40 Jahre alt sind [10]. Die Möglichkeit einer Spontanerholung wird bei über 60-jährigen Patienten zunehmend unwahrscheinlicher als bei anderen Altersgruppen [48].

Die Anfangs- und Endhörschwellen bei Kindern und älteren Patienten scheinen signifikant schlechter zu sein als bei anderen Altersgruppen [20].

In anderen Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Erholungsraten von einerseits unter und andererseits über 40-jährigen Patienten [13], bzw. auch keine Korrelation zwischen Alter und Hörerholung [8].

### 1.4.3. Form des Audiogramms

Die Form des Audiogramms besitzt einen prognostischen Aussagewert.

Hörverluste mit Betonung im Tieftonbereich scheinen eine bessere Prognose als Hörverluste mit Betonung im Hochfrequenzbereich zu haben [4].

Ein wichtiger Faktor für die Aussagekraft bezüglich der Hörerholung stellt der Hörverlust bei 8 kHz dar [4]. Patienten, die an niederfrequenten Hörverlusten mit „aufwärtsführendem“ Audiogramm ohne vestibuläre Symptomatik leiden, scheinen die besten Aussichten auf eine Hörvermögenserholung zu besitzen [5].

Einige Autoren berichten, dass die Wahrscheinlichkeit sich komplett zu erholen, für Patienten mit einem Hörverlust im mittelfrequenten Bereich (wannenförmiges Audiogramm) höher war, als für Patienten mit Hörverlusten in anderen Frequenzbereichen [10]. Shiraishi und Mitarbeiter (1993) fanden heraus, dass Patienten mit einem „aufwärts“ bzw. flach verlaufenden Audiogramm signifikant bessere Möglichkeiten einer Verbesserung zeigten als jene mit einem Schrägabfall im Hochtonbereich [36]. Wilkins und Mitarbeiter (1987) stellten in ihrer Studie fest, dass die Form des Audiogramms nicht mit den Ergebnissen der Hörerholung korrelierte, es aber Patienten mit einem aufwärts verlaufenden Audiogramm in den hohen Frequenzen (4 kHz verglichen mit 8 kHz) gab, die bessere Resultate aufwiesen, als jene mit einem flach oder abfallend verlaufenden Audiogramm, bezogen auf diese Frequenzen [8].

Andere Autoren berichten jedoch, dass die Form des Audiogramms keine Vorhersagemöglichkeit zur Abschätzung der Hörerholung zulässt [13] [49].

### 1.4.4. Schwere des Hörverlustes

Ein stark ausgeprägter Hörverlust oder eine akute Ertaubung scheinen mit einer schlechten Prognose einherzugehen [13] [47] [50] [51] [52]. Nur 16 % der Patienten mit einem stark ausgeprägten Hörverlust erholen sich wieder,

wohingegen sich 55 % der Patienten mit einem mittelgradig ausgeprägten Hörverlust erholen [12].

Eine andere Studie zeigte, dass nur 22 % der Patienten mit einem stark ausgeprägten Hörverlust ( „durchschnittlicher Hörverlust“ > 75 dB ) einer annähernd normalen Heilungstendenz oder Vollremission unterlagen, wohingegen 83 % der Patienten mit einem leicht ausgeprägten Hörverlust ( zwischen 26 dB und 34 dB ) eine annähernd normale Heilungstendenz oder Vollremission aufwiesen [24].

Wilson und Mitarbeiter ( 1980 ) zeigten, dass sich von 34 Patienten mit einem Hörverlust von mehr als 90 dB in allen Frequenzen (pantonal), 26 ( 76 % ) nicht genügend verbesserten [10].

In einer anderen Studie besaßen Patienten mit einer durchschnittlichen Hörschwelle von weniger als 60 dB eine wesentlich bessere Prognose, als jene mit einer durchschnittlichen Hörschwelle größer als 60 dB [53].

#### 1.4.5. Vorschädigung des betroffenen Ohres

Im allgemeinen bessert sich der Hörverlust des geschädigten Ohres nicht über die Werte des Gegenohres. Es ist nachvollziehbar, dass auch bei Vollremission ein geschädigtes Ohr maximal das vorbestehende Hörvermögen erreichen kann [7] [46] [54] [55].

Eine kochleäre Vorschädigung des Hörsturzohres verschlechtert die Chancen auf eine Vollremission im Gegensatz zu nicht vorgeschädigten Ohren [56].

Allerdings existiert in den meisten Fällen kein Tonaudiogramm vor dem Ereignis, sodass man auf die Aussage des Patienten angewiesen ist, ob ein symmetrisch ausgeprägtes Hörvermögen bestand [57].

## 1.5. Therapie

### 1.5.1. Allgemeine Therapieoptionen

Prinzipiell lassen sich verschiedene Therapiemöglichkeiten voneinander unterscheiden:

- 1) medikamentöse Therapie,
- 2) operativ-invasive Behandlungsmaßnahmen,
- 3) hyperbarer Sauerstoff,
- 4) psychologische Allgemeinmaßnahmen, wie z.B. Stressreduktion durch Herausnahme des Patienten aus der häuslichen Umgebung, u.a. durch eine stationäre Aufnahme.

[15] [16]

### 1.5.2. Medikamentöse Standardtherapie in der Bundesrepublik Deutschland

Die Therapie der akuten Schallempfindungsstörung ist weltweit und auch in Deutschland nicht einheitlich. An der Hals-Nasen-Ohren Klinik der Universität Tübingen galt in den letzten Jahren folgende Standardtherapie:

Standardtherapie [15]: Akut - täglich mehrstündige innenohraktive Therapie per infusionem ( z.B. Procain – Novocain 400 – 700 ml/die, Procain – Steigerwald 400 –1000 mg ) in aufsteigender Dosierung über 4 – 6 h und/oder Glukoseinfusionen. Alternativ oder in Kombination mit den o.g. Arzneimitteln kommt eine Plasmaviskositätserniedrigung mit Hydroxyäthylstärke MG 200000 ( HAES 10%, 500 ml ), und weitere rheologische Therapie mit Pentoxiphyllin ( z.B. Trental ) oder Naftidrofurylhydrogenoxalat ( Dusodril ) in Frage.

Bei Therapieverweigerern – Versuch einer ambulanten, oralen Therapie mit Pentoxiphyllin ( z.B. Trental 400; 3 x 1 Tbl./die) oder Naftidrofurylhydrogenoxalat ( z.B. Dusodril retard; 2 x 1 Drg./die ).

Ein anderes, rheologisch-antiphlogistisches Therapieschema, das Behandlungsschema nach Professor Stennert ( Köln ), kombiniert sowohl

rheologisch als auch antiphlogistisch wirksame Bestandteile und soll den beiden hauptsächlich diskutierten Entstehungstheorien entgegenreten, der viralen und der vaskulären Komponente.

Diese Therapie der akuten Schallempfindungsstörung besteht in einer intravenösen Gabe von Dextran 40, Pentoxiphyllin und Cortison [16]. Dieses Schema kann auch bei Schwangeren und Kindern eingesetzt werden [42] [58] [59] [60] und hat sich mittlerweile in vielen Einrichtungen durchgesetzt [42] [59] [60].

Seit circa 2002 wird, entsprechend der Konsensuskonferenz der deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde und Kopf- und Halschirurgie, an der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde Tübingen zur Behandlung bei hochgradiger Innenohrschwerhörigkeit das sogenannte „Dreifachschemata“ angewendet :

1. Trental - Schema
2. 600 mg Alpha – Liponsäure, morgens ½ Stunde vor dem Frühstück oral über zwei Monate.
3. Prednisolon 250 mg i.v. über drei Tage. Wenn nach drei Tagen keine Restitutio ad integrum, gegebenenfalls Übergang auf eine andere Therapie oder Prednisolon per os weiter nach folgendem Schema: 100 mg, 80 mg, 60 mg, 40 mg, 20 mg, 10 mg, 5 mg, 2,5 mg für jeweils zwei Tage.

### 1.5.3. Therapie mit Steroiden

Unter den postulierten Äthiologien scheint sich die durch virale Infekte und autoimmunologische Ursachen bedingte akute Schallempfindungsstörung durch eine Steroidtherapie zu verbessern [61]. Kortikosteroide vermindern eine vermutete Schwellung von Hörnervenfaser, die mit einer viralen Infektion in Verbindung gebracht wird oder sie stehen als Behandlung für eine vermutete autoimmunologische Erkrankung zur Verfügung [62]. Die Gabe von Steroiden ist verbunden mit einer Vasodilatation der Blutgefäße und mit einem vermehrten



mikrovaskulären Blutfluss in der Cochlea [63]. Weitere Steroidwirkungen im Innenohr könnten auf einer Verbesserung des Metabolismus durch Wirkungen auf die Proteinbiosynthese beruhen [64].

An Meerschweinchen wurde gezeigt, dass Prednisolon bei der durch Herpes Viren induzierten Labyrinthitis den Hörverlust verringerte und cochleäre Schäden begrenzte. Auch Prednisolon und Aziclovir in Kombination förderten die Begrenzung struktureller cochleärer Schäden [9].

Der derzeitige Stand der klinischen, medikamentösen Therapie der akuten Schallempfindungsstörung ist dennoch unbefriedigend und das große Spektrum der Therapiemöglichkeiten nicht unumstritten [65] [66] [67] [68].

#### 1.5.4. Systemische Applikation

Die Effizienz einer systemischen Gabe von Steroiden bei Patienten mit einer akuten Schallempfindungsstörung wird kontrovers diskutiert. Einige Studien berichten von signifikanten Verbesserungen durch systemische Gaben von Steroiden [6] [10] [13], während andere hingegen keinen besonderen Nutzen einer solchen Therapie beschrieben [4] [8].

Experimentelle und klinische Ergebnisse, bezogen auf die Effekte von Glucokorticoiden in der Behandlung der akuten Schallempfindungsstörung, des Morbus Meniere und des Lärmtraumas erscheinen vielversprechend. Der therapeutische Effekt muss jedoch durch aussagekräftige, kontrollierte klinische Studien bestätigt werden [69].

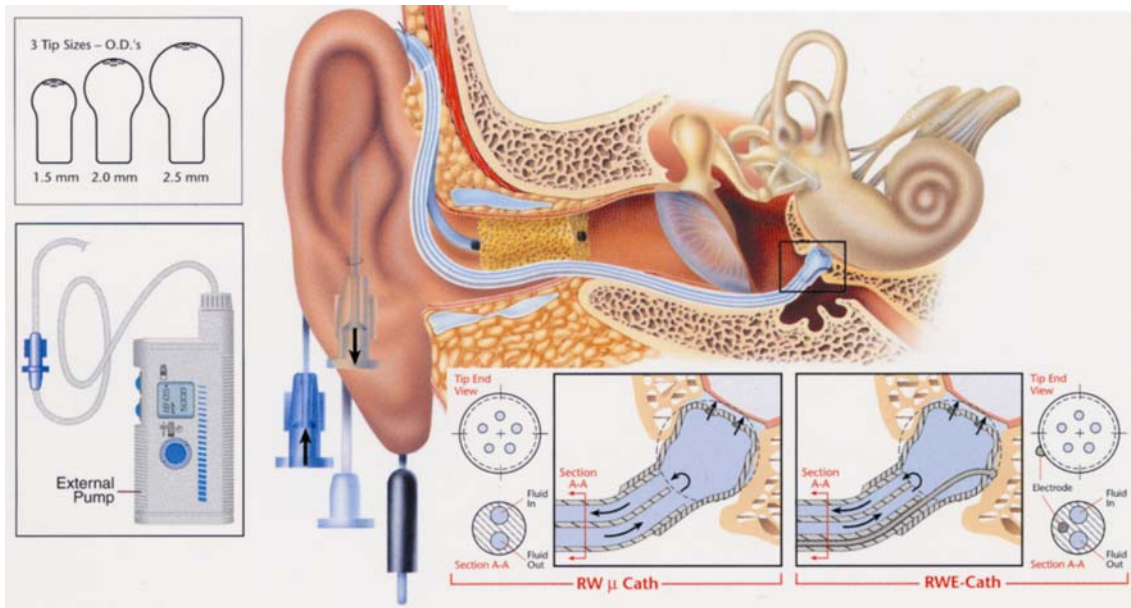
Die Evaluation der Behandlung wird erschwert durch die hohe Spontanerholungsrate [70], die geringe Inzidenz [10] [13], das Fehlen angemessener Kontrollgruppen und das Fehlen einer standardisierten Definition der akuten Schallempfindungsstörung und insbesondere einer standardisierten Quantifizierung der Hörerholung [13] [70].

### 1.5.5. Lokale Applikation – Intratympanal

Um messbare Steroidspiegel in den Innenohrflüssigkeiten des Menschen bestimmen zu können, sind sehr hohe systemisch applizierte Medikamentendosen erforderlich [71]. Die lokale Steroidapplikation hätte den Vorteil, die zu erwartenden Nebenwirkungen einer langzeitigen, systemischen, hochdosierten Kortikosteroidtherapie über Wochen hinweg zu vermeiden.

Tierexperimentell konnte für Hydrokortison, Methylprednisolon und Dexamethason gezeigt werden, dass die Konzentration dieser Medikamente in den Innenohrflüssigkeiten durch intratympanale Applikation wesentlich höher waren, als durch eine systemische Gabe [72]. In Fallkontroll - Studien wurden die Effekte einer intratympanalen Kortikosteroid - Applikation auf das Hörvermögen bereits untersucht. Für Patienten mit einer akuten Schallempfindungsstörung zeigte sich bei ungefähr einem Drittel der behandelten Patienten (13 von 37) eine signifikante Verbesserung des Hörvermögens, wenn das Medikament innerhalb von sechs Wochen nach Auftreten des Hörverlustes appliziert wurde. Für diese Studie wurde intratympanal appliziertes Dexametason (4mg/ml) mit systemisch appliziertem Methylprednisolon (40mg/ml) verglichen [72]. Eine andere Studie berichtet über die Behandlung von neun Patienten mit einer akuten Schallempfindungsstörung durch einen temporär in das Mittelohr implantierten Katheter, zur lokalen Medikamentenapplikation an die Rundfenstermembran des Innenohres, ( Round Window  $\mu$  Cath, IntraEar, Inc., Denver, Colorado, USA; siehe Bild Nr. 1 ) in Verbindung mit einer extern gelegenen Pumpe ( Disetronic ®, Inc., Minneapolis, Minneapolis, USA ).

Bild Nr. 1:



Über diesen Katheter wurde Methylprednisolon (62,5mg/ml) mit einer Rate von 10 $\mu$ l/h für 14 Tage direkt an die Rundfenstermembran appliziert. Der Applikationsbeginn lag bei der ersten Gruppe ( sechs Patienten ) innerhalb von sechs Wochen nach Auftreten des Hörverlusts. Bei vier dieser sechs Patienten erholte sich das Hörvermögen nahezu vollständig, bei den beiden anderen kam es nur zu einer partiellen Hörerholung. Bei drei Patienten, deren Applikationsbeginn bei mehr als sechs Wochen nach Auftreten des Hörverlustes lag, konnte keine Hörverbesserung festgestellt werden [73].

### 1.6. Spontanerholungsrate

In einer prospektiven Studie [4] wurde beschrieben, dass 65 % der Patienten mit einer akuten Schallempfindungsstörung unabhängig von den gebräuchlichen medizinischen Behandlungen spontan ein normales Hörvermögen erlangten und weitere 8 % eine Verbesserung um mindestens 30 dB aufwiesen. Eine weitere Studie berichtet, dass ungefähr 75 % der Patienten einen Teil ihres Hörvermögens spontan wieder erlangten [18].

Guyot und Thielen (2000) beschrieben bei 40 % der Patienten mit einer akuten Schallempfindungsstörung, die nicht behandelt wurden, eine Spontanerholung

des Hörvermögens um durchschnittlich 20 dB, im Vergleich zum Gegenohr [49]. Die meisten Spontanerholungen treten in den ersten zwei bis vier Wochen nach der akuten Schallempfindungsstörung ein [5] und viele schon innerhalb der ersten Tage [4].

Es besteht auch die Möglichkeit, dass Patienten mit einer akuten Schallempfindungsstörung nach einem initialen Hörverlust noch weiter an Hörvermögen verlieren [74] [75]. Nach Angaben der Deafness Research Foundation (DRF) wurde bei 15 % der Patienten mit einer akuten Schallempfindungsstörung das Hörvermögen im Laufe der Zeit schlechter ( Deafness Research Foundation Webpage. Sudden Deafness. [www.drf.org/helping/sudden.asp](http://www.drf.org/helping/sudden.asp), 2000 ).

### *1.7. Langzeitverlauf und Prognose*

In der Literatur wird von einem durchschnittlichen, initialen Hörgewinn zwischen 20 und 25 dB berichtet. Keine angewandte Therapie zeigt dabei statistisch gesicherte Vorzüge bezüglich einer Hörerholung [29] [46] [47] [76] [77] [78] [79] [80]. In den Folgejahren nach dem Ereignis der akuten Schallempfindungsstörung kommt es bei den meisten Patienten wieder zu einem langsamen Abfall der Hörschwelle in den vier Hauptfrequenzen des Sprachbereichs, 0,5kHz; 1kHz; 2kHz; 3kHz.

Für Fälle, die innerhalb der ersten vier Wochen keine Besserungstendenz des Hörvermögens gezeigt hatten, gelangt eine Studie [81] zu dem Schluss, dass eine spätere Funktionsverbesserung des Gehörs zunehmend unwahrscheinlich wird. Andere Studien behaupten sogar, dass bereits ein seit zwei Wochen nach Auftreten persistierender Hörverlust eine sehr schlechte Erholungsprognose aufweist [10] [82].

Spontane Vollremissionen werden in der Literatur mit 25 – 68% angegeben. Daraus würde ein Therapiebedürfnis für 32 – 75% der Patienten folgen [83].

Die Werte, die in der laufenden Diskussion der Spontanremission zugrundegelegt werden, werden erst nach einem Jahr erreicht [81].

Andere Studien berichten, dass eine Hörverbesserung bei Patienten noch mehrere Monate nach dem Erkrankungsbeginn auftrat, obwohl sich bei diesen Patienten unter stationärer Standardtherapie zunächst keine Hörverbesserung eingestellt hatte [47] [74] [84] [85] [86].

### *1.8. Ziel*

Für die Planung von Placebo-kontrollierten klinischen Studien ist es erforderlich, erwartete Veränderungen der definierten Zielvariablen in der Kontrollgruppe abzuschätzen.

Im vorliegenden Krankheitsbild muss prospektiv oder retrospektiv erfasst werden, wie sich das Hörvermögen bei therapierefraktären Patienten kurz – und langfristig ohne weitere Therapie ändert. Die Kenntnis der Erholung der Hörschwelle erlaubt die Fallzahlabeschätzung für eine klinische Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit von Medikamenten oder Therapieverfahren, zum Beispiel einer lokalen Innenohrtherapie über einen temporär implantierten Rundfenstermikrokatheter ( RWC ).

Für die Praxis bedeutet dies, dass durch die Untersuchung der Erholung des Hörvermögens bei einer therapierefraktären Gruppe von Patienten eine bessere Patientenberatung in Bezug auf Therapie und Prognose der Erkrankung möglich sein wird.

Ziel dieser Arbeit ist es weiterhin, die Erholung der Hörschwelle von Patienten, die im Rahmen individueller Heilversuche mit einem neuen Verfahren, der lokalen Applikation von Kortikosteroiden an die Rundfenstermembran des Innenohres ( RWC ), behandelt wurden, zu beschreiben.

Eine vergleichende multifaktorielle Varianzanalyse soll zeigen, ob sich initial therapierefraktäre Patienten, die eine lokale Innenohrtherapie mit

Kortokosteroiden erhielten, bezüglich der Erholung der Hörschwelle von Patienten unterscheiden, die keine weitere Therapie erhielten.

## **2. Material und Methoden**

### *2.1. Studiendesign*

Bei der Studie handelte es sich zum einen um eine retrospektive Aktenauswertung von Tonaudiogrammen mit Bestimmung der Hörschwelle, anhand welcher der Spontanverlauf nach erfolgloser Standardtherapie bis ungefähr ein Jahr nach Erkrankungsbeginn beobachtet wurde. Aufgrund der daraus gewonnenen Daten erfolgten Fallzahlberechnungen für neue klinische Studien. Zum anderen handelte es sich um eine retrospektive, deskriptive Beschreibung der Befunde von Patienten, die im Rahmen eines individuellen Heilversuches mit einem relativ neuen Therapieverfahren behandelt wurden. Bei dieser Methode erfolgte die lokale Applikation des Medikamentes über einen temporär in das Mittelohr implantierten Katheter und einer externen Pumpe direkt an die Rundfenstermembran des Innenohres.

Danach erfolgte ein Vergleich der Hörschwellen im zeitlichen Verlauf, mittels einer multifaktoriellen Varianzanalyse beider beobachteter Gruppen, mit dem Ziel der vorläufigen Bewertung dieser neuen Behandlungsmethode.

### *2.2. Material*

Zur statistischen Auswertung wurden Akten und Tonaudiogramme von Patienten, die eine akute Schallempfindungsstörung erlitten haben, einschließlich der Patienten, bei denen ein individueller Heilversuch mit einem RW-Katheter durchgeführt wurde, ausgewählt. Die tonaudiometrischen Messuntersuchungen wurden mit dem Gerät AT 335 ( Auritec GmbH; Hamburg; Deutschland ) durchgeführt.

Für die Patienten wurden Ein – und Ausschlusskriterien definiert ( siehe Abschnitt 2.3. Methoden ).

### 2.2.1. Erfassung der Patientenakten eines festgelegten Zeitraumes

Die Erfassung der Patienten erfolgte retrospektiv aus Daten der Jahre 1998, 1999, 2000, 2001, anhand der ICD-Verschlüsselungscodes. Zur Auswahl wurden alle Akten von Erkrankten, die mit den Verschlüsselungscodes 388.0 bzw. H91.2 ( Code für das Ereignis „Hörsturz“ ) und 389.1 bzw. H91.9 ( Code für „Taubheit“, inklusive „akute Ertaubung“ ) im o.g. Zeitraum von der Universitäts-Hals Nasen Ohren Klinik Tübingen stationär behandelt wurden, durchgesehen. Unter den Gesichtspunkten der unter 2.3.1. festgelegten Auswahlkriterien wurde eine Datenbank ( JMP, SAS Institute Inc., USA ) der Patienten erstellt, die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten.

Weiterhin wurden alle Patienten, die im Zeitraum von 14.09.2000 bis 01.05.2003 an der Universitäts-HNO-Klinik Tübingen einen Rundfensterkatheter erhalten haben, erfasst und in eine weitere Datenbank aufgenommen.

## 2.3. Methoden

### 2.3.1. Kriterien zur Auswahl der Patientenakten

In Anlehnung an das Protokoll einer geplanten klinischen Studie ( “A Prospective, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study on the Safety and Efficacy of Continuous Infusion of Corticosteroid Delivered via IntraEar – Catheter in Patients with Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. – Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. H.-P. Zenner und Dr. med. S. Plontke, HNO Universitätsklinik Tübingen“ ), wurden die Auswahlkriterien für die retrospektive Datenerhebung und den individuellen Heilversuch mit einem Rundfensterkatheter wie folgt festgelegt:

#### 2.3.1.1. Einschlusskriterien

1. Einverständniserklärung : Alle in die Datenbanken aufgenommenen Patienten wurden im Falle der retrospektiven Datenerhebung



angeschrieben und um ein schriftliches Einverständnis gebeten. Im Falle der Patienten, die einen RW – Katheter erhielten, erfolgte das schriftliche Einverständnis über die Aufklärung zur Katheterimplantation. Das verfasste Anschreiben zur Einverständniserklärung wurde vom Datenschutzbeauftragten der Universität Tübingen geprüft.

2. Alter 18-75 Jahre
3. Diagnose: Akute Schallempfindungsstörung
4. Innenohrschwerhörigkeit von :
  - 50 dB oder mehr, bezogen auf mindestens 3 Frequenzen, zwischen 500 Hz und 4000 Hz ( 500, 1000, 2000, 3000, 4000 )
  - 60dB oder mehr bez. auf 2 dieser Frequenzen
  - 70 dB oder mehr bez. auf 1 dieser Frequenzen
5. Hörverlust, der innerhalb von 72 Stunden eingetreten ist.
6. Hörverlust, der im Zeitraum zwischen 0 und 21 Tagen, nach Auftreten der Hörminderung, behandelt worden ist.
7. Das Hörvermögen des kontralateralen Ohres war um mindestens 20 dB besser, als das betroffene Ohr bezogen auf mindestens drei der Frequenzen 500, 1000, 2000, 3000, 4000 kHz.

#### 2.3.1.2. Ausschlusskriterien

- a) Otitis media oder Serotympanon
- b) Otitis externa
- c) Zustände oder Symptome, welche anzeigen, dass der Hörverlust nicht durch eine akute Schallempfindungsstörung bedingt ist; z.B. Knalltrauma, M. Meniere, fluktuierender Hörverlust, endolymphat. Hydrops, V.a. retro- cochleare Läsion, ohrchirurgisch bedingter Hörverlust, Perilymphfisteln oder Barotrauma
- d) Vorhergehender otologischer, chirurgischer Eingriff ( außer Paracentese )
- e) Einziges hörendes Ohr

- f) Pulssynchroner Tinnitus ( potentiell verursacht durch Paraganglioma jugulare oder tympanicum )

### 2.3.2. Datenbanken

#### 2.3.2.1. Gesamtliste

Erstellung einer Liste aller, durch die ICD- Verschlüsselungen erfassten Patienten, die im besagten Zeitraum in stationärer Behandlung waren.

Der Datensatz wurde tabellarisch mit Hilfe des Computerprogramms JMP erstellt. Neben den Stammdaten eines jeden Patienten, wie Name, Vorname, Geburtsdatum wurden Ein- bzw. Ausschluss und Begründung eines Ausschlusses aufgeführt.

#### 2.3.2.2. Datenbank

Aus der Gesamtliste erfolgte die Erstellung einer Datenbank aller eingeschlossenen Patienten. Auch dieser Datensatz wurde tabellarisch mit Hilfe von JMP erstellt. Neben den Stammdaten eines jeden Patienten wie Name, Vorname, Geburtsdatum und Geschlecht wurde eine Spalte mit einer laufenden Nummer zur Anonymisierung hinzugefügt. Jedem eingeschlossenen Patienten wurde eine dieser Nummern zugeordnet. Dieselben Nummern wurden auch zur Dokumentation anhand von Kopien der ersten drei Stammbblätter und aller aufgenommenen Tonaudiogramme verwendet. Es wurden alle verfügbaren Tonaudiogramme eines jeden Patienten erfasst. Eingeschlossene Patienten, deren Verlauf nur ungenügend lang nachvollzogen werden konnte, wurden angeschrieben und um eine Einverständniserklärung gebeten, die es möglich machte, eventuell wichtige Audiogramme, die vor, bzw. nach der akuten Schallempfindungsstörung aufgenommen wurden, beim jeweiligen HNO-Arzt anzufordern. Die angeforderten Audiogramme wurden mit entsprechendem Vermerk in die jeweilige Datenbank eingegeben.

Weitere Spalten sind:

- Tag des Ereignisses, an dem der Hörverlust eingetreten ist.
- Datum an welchem das jeweilige Tonaudiogramm aufgenommen wurde.
- Erfüllen der Kriterien für die RWC - Studie im definierten Bereich von 0,5 kHz – 4,0 kHz, 12 – 21 Tage nach Auftreten des Hörverlustes.
- Erfüllen der Kriterien für die RWC- Studie im definierten Bereich von 0,5 kHz – 4,0 kHz in Bezug auf das erste Tonaudiogramm nach Auftreten des Hörverlustes.
- Berechnete Tage nach Auftreten des Hörverlustes
- Tonaudiogramm, welches im Bereich von 12 – 21 Tagen nach dem Ereignis akute Schallempfindungsstörung vorliegt, Tonaudiogramm, welches möglichst im Bereich von 26 – 35 Tagen ( also 14 Tage später ) und Tonaudiogramm, welches im Bereich von 180 – 1460 Tagen ( Langzeitkontrolle ) nach dem Ereignis akute Schallempfindungsstörung vorliegt.
- Spalten für die gemessenen Werte des frequenzabhängigen Hörverlustes in Dezibel: Bei den Frequenzen 0,25 kHz; 0,5kHz; 1,0 kHz; 2,0 kHz; 3,0 kHz; 4,0 kHz; 6,0 kHz; 8,0 kHz; 10,0 kHz für die tonaudiometrische Luftleitung rechts und links. Bei den Frequenzen 0,25 kHz; 0,5kHz; 1,0 kHz; 2,0 kHz; 3,0 kHz; 4,0 kHz; 6,0 kHz für die tonaudiometrische Knochenleitung rechts und links.
- Art des Hörverlustes: Erlitt der Patient eine Hörminderung oder eine akute Ertaubung
- Ursache des Hörverlustes: unbekannt ( idiopathisch ) oder im Rahmen folgender Grunderkrankungen: Diabetes mellitus, Embolie / Thrombose, Hypertonie [47].
- Bemerkung zur Therapie, Art der Therapie
- Sonstige Bemerkungen
- „Four- tone average“ (PTA) in Dezibel für das rechte und das linke Ohr: Durchschnittswert in Dezibel aus der Summe der Werte in Dezibel der vier Hauptfrequenzen des Sprachbereichs bei 0,5 kHz; 1,0 kHz; 2,0 kHz und 3 kHz [47] [73]. Für Patienten, deren Hörvermögen so schlecht war, dass es nicht messbar war wurde der messtechnische Grenzwert des Audiometers bei 130 dB gewählt ( Angabe des Geräteherstellers ).  
Einige Autoren bewerteten die Ertaubung in der betreffenden Frequenz fiktiv

mit 100 bis 135 dB und ließen dies in die Mittelwertberechnung einfließen [16]. Andere Autoren ließen die Taubheit aus der Berücksichtigung ganz heraus, da ein fiktiver dB – Wert eine zu große Ungenauigkeit bei der quantitativen Auswertung hervorrufen würde [22] [26]. Diese Fälle bleiben bei der statistischen Berechnung möglicher Therapierfolge unberücksichtigt [47]. Eine gesonderte statistische Auswertung der ertaubten Patienten scheint dieser Problematik am ehesten gerecht zu werden [81].

- Prozentualer Hörverlust des Patienten im Tonaudiogramm rechts und links bei unregelmäßigem Verlauf der Tongehörskurve nach Röser, 1973 (Tabelle nach Röser, 1973; siehe Anhang). Diese Werte erlaubten eine Unterteilung in schwere Hörminderung bei einem prozentualen Hörverlust < 100% und Ertaubung bei einem prozentualen Hörverlust = 100%. Für die statistische Auswertung ist es wichtig zu definieren, wie Ertaubung erfasst und wie sie im Ergebnisteil berücksichtigt wurde [16]. Um dieser Problematik am ehesten gerecht zu werden, wurde bei einer entsprechend großen Fallzahl die Gruppe ertaubter Patienten gesondert ausgewertet [16].

#### 2.3.2.3. Erstellung einer Datenbank der Patienten, die einen Rundfensterkatheter ( RWC ) zur lokalen Innenohrtherapie erhalten haben

Der Aufbau dieser Datenbank wurde analog dem Aufbau der Datenbank für eingeschlossene Patienten durchgeführt. Eine zusätzliche Spalte beschrieb Probleme, die bei dem jeweiligen Patienten während der Behandlung mit dem RWC aufgetreten sind. Probleme der Behandlung waren z.B. Katheterdislokation oder Verstopfung des Schlauchsystems.

#### 2.3.3. Gliederung des retrospektiv beobachteten Patientenkollektivs

Abbildung 1 zeigt, wie die Patienten für die Fallzahlberechnung und die Analyse der Hörschwelle anhand einer retrospektiven Studie ausgewählt wurden. Zur multifaktoriellen Varianzanalyse der Hörschwelle konnten auch die Daten der Patienten mit einer unvollständigen ( Nach- ) Beobachtung

verwendet werden. Für diese Untersuchung standen somit 58 Daten zur Verfügung.

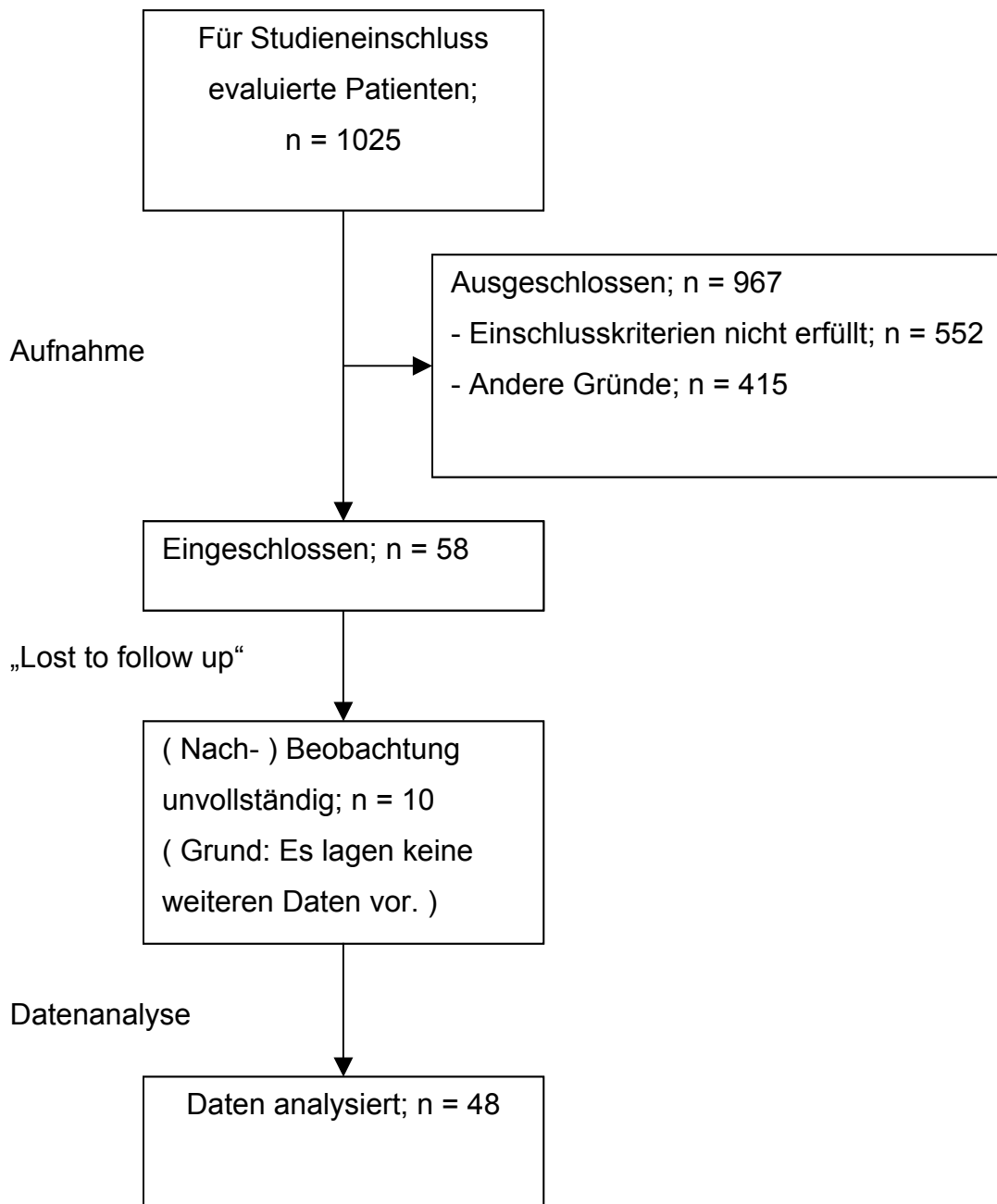


Abb. 1: Flussdiagramm für die ein- und ausgeschlossenen Patienten einer retrospektiv beobachteten Gruppe im Verlauf der Studie ( Aufnahme, Nachbeobachtung und Datenanalyse ); „German Cochrane Centre“, März 2002.

Die eingeschlossenen Patienten ließen sich in Subgruppen nach Schweregrad und möglicher Äthiologie des Hörverlustes folgendermaßen aufteilen:

- Für die multifaktorielle Varianzanalyse, n = 58 :

Schweregrad, Akute Surditas ( AS ), n = 28, davon bei n = 15 Ursache des Hörverlustes unbekannt ( idiopathisch, ID ); bei n = 12 Ursache des Hörverlustes unbekannt, kardiovaskuläre Erkrankungen ( KV ) in der Anamnese bekannt, z.B. Thrombose, Embolien, Myokardinfarkt, Koronare Herzkrankheit ( KHK ), Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit ( PRIND ), Transitorische ischämische Attacke ( TIA );

bei n = 1 Ursache

des Hörverlustes unbekannt, Patient litt an Diabetes mellitus ( DM ).

Schweregrad, akute hochgradige Schwerhörigkeit ( HM ), n = 30, davon bei n = 23 Ursache des Hörverlustes unbekannt ( idiopathisch, ID ); bei n = 4 Ursache des Hörverlustes unbekannt, kardiovaskuläre Erkrankungen ( KV ) in der Anamnese bekannt, z.B. Thrombose, Embolien, Myokardinfarkt, KHK, PRIND, TIA; bei n = 3 Ursache des Hörverlustes unbekannt, Patienten litten an Diabetes mellitus ( DM ).

- Für die Fallzahlberechnungen, n = 48 :

Schweregrad, Akute Surditas ( AS ), n = 25, davon bei n = 14 Ursache des Hörverlustes unbekannt ( idiopathisch, ID ); bei n = 10 Ursache des Hörverlustes unbekannt, kardiovaskuläre Erkrankungen ( KV ) in der Anamnese bekannt, z.B. Thrombose, Embolien, Myokardinfarkt, KHK, PRIND, TIA; bei n = 1 Ursache des Hörverlustes unbekannt, Patient litt an Diabetes mellitus ( DM ).

Schweregrad, akute hochgradige Schwerhörigkeit ( HM ), n = 23, davon bei n = 16 Ursache des Hörverlustes unbekannt ( idiopathisch, ID ); bei n = 4 Ursache des Hörverlustes unbekannt, kardiovaskuläre Erkrankungen ( KV ) in der Anamnese bekannt, z.B. Thrombose, Embolien, Myokardinfarkt, KHK, PRIND, TIA; bei n = 3 Ursache des Hörverlustes unbekannt, Patienten litten an Diabetes mellitus ( DM ).

## 2.3.4. Zielvariable

### 2.3.4.1. Zielvariable der beiden Patientengruppen

- Tongehörsschwellen zu den einzelnen Beobachtungszeitpunkten anhand des „four-tone average“ (PTA).

PTA = durchschnittliche Hörschwelle in Dezibel bei 0,5/1,0/2,0/3,0 kHz = „hearing level“, (HL) =  $(HL_{0,5\text{ kHz}} + HL_{1,0\text{ kHz}} + HL_{2,0\text{ kHz}} + HL_{3,0\text{ kHz}}) / 4$  in dB HL ( Gleichung 1 ).

- Erholung der Tongehörschwelle im Kurz- und Langzeitverlauf anhand des PTA mittels Bildung der Differenz:

$$(\Delta PTA_{(AA-EP / AA-LZ)}) = PTA_{(AA)} - PTA_{(EP)} / PTA_{(AA)} - PTA_{(LZ)}$$

aus dem PTA bei Beginn ( $PTA_{(AA)}$ ) des Hörverlustes und den PTA's im zeitlichen Verlauf danach  $PTA_{(EP/LZ)}$ .

$\Delta PTA_{(AA-EP / AA-LZ)}$  = Anfangs four-tone average,  $PTA_{(AA)}$  – End four-tone average,  $PTA_{(EP/LZ)}$  ( Gleichung 2 ).

- Erholung des prozentualen Hörverlustes nach Röser (1973)
- Ausschluss von Trainingseffekten: Unter der Annahme, dass Patienten, die zum ersten Mal, bzw. schon lange nicht mehr tonaudiologisch gemessen wurden zunächst die angebotenen Töne später erkennen, der Wert in dB also relativ zu hoch sein kann, im Vergleich zu kurz darauf folgenden Untersuchungen, bezogen wir die tonaudiologische Untersuchung am gesunden Ohr zu den Zeitpunkten AA und EP mit ein [8] [10].

Modifizierte Formel [8]:

$$PTA \text{ Veränderung ( relativ )} = ( \text{Initial: ( PTA; Ohr krank )} - ( \text{PTA; Ohr gesund} ) ) - ( \text{End: ( PTA; Ohr krank )} - ( \text{PTA; Ohr gesund} ) )$$

( Gleichung 3 ).

### 2.3.5. Statistische Analyse

#### 2.3.5.1. Tests auf Normal- und Log-Normal-Verteilung.

Die Variablen Alter, Tage nach Auftreten der Hörminderung,  $PTA_{(AA/EP/LZ)}$  der Patientenkollektive und ihrer Subgruppen (z.B. Hörminderung versus Ertaubung und getrennt nach vorhandenen unterschiedlichen Nebendiagnosen) sowie die Verteilung der Werte für die durchschnittliche Hörerholung anhand von Differenzen,  $\Delta PTA_{(AA-EP/AA-LZ)}$ , wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung und mittels Kolmogorov's-D-Test auf Log-Normal oder Log-Log-Normalverteilung getestet.

#### 2.3.5.2. Vergleich mehrerer Stichproben anhand einer multifaktoriellen Varianzanalyse

Der Vergleich mehrerer Stichproben erfolgte mit Hilfe der Varianzanalyse. Hiermit werden die Mittelwerte der Variablen zwischen den einzelnen Stichproben zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten verglichen. Als Voraussetzung für die Anwendung der Varianzanalyse wird gefordert, dass die Residuen der Stichproben normal verteilt sind. Residuen sind die Abweichungen der einzelnen Beobachtungen vom Mittelwert der Gesamtheit aller Beobachtungen. Bei einer Normalverteilung der Residuen ist es dann möglich, die Streuung der Mittelwerte der Beobachtungszeitpunkte mit dem Tukey HSD Test anhand der Mittelwerte der kleinsten Quadrate (Least Square Means) auf signifikante Unterschiede zu prüfen. Es werden die Mittelwerte jeder Gruppe zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten miteinander verglichen.

Ein Vergleich der Patienten nach abgeschlossener Standardtherapie ohne weitere Behandlung mit den Patienten nach abgeschlossener Standardtherapie mit anschließender Rundfensterkatheter Behandlung zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten erfordert eine multifaktorielle Varianzanalyse, die den Zeitpunkt, die Gruppe und die Wechselwirkung zwischen Zeitpunkt und Gruppe berücksichtigt.



### 2.3.5.3. Fallzahlberechnungen

Die Fallzahlberechnungen erfolgten anhand der Verteilungen der Differenzen des PTA zum Zeitpunkt AA und dem PTA Wert zum Zeitpunkt EP bei individueller Betrachtung der Patienten. Es konnten nur Beobachtungspaare zu beiden Zeitpunkten verwendet werden. Einzelbeobachtungen wurden nicht berücksichtigt.

Für Differenzen des PTA, die normal verteilt waren, konnte eine Fallzahlberechnung basierend auf dem „**paired t – test**“ verwendet werden.

Für Differenzen des PTA, die nicht normal verteilt waren, wurde eine Dichotomisierung in Anteile durchgeführt. Zur Ermittlung der als verbessert eingestuftem Patienten wurde folgendermaßen vorgegangen: Von der Gesamtheit der jeweiligen Häufigkeitsverteilung wurden in absteigender Rangfolge mit der stärksten Verbesserung beginnend die Fälle soweit getrennt, bis die Verteilung der übrigen, soweit möglich, normal geworden war. Für Gruppen bei denen dies nicht möglich war, wurde ein bestimmter Schwellenwert festgelegt.

Der Beobachtungszeitraum für die Fallzahlberechnungen erstreckte sich möglichst zwischen 26 bis 35 Tage nach Auftreten des Hörverlustes.

Zur Subgruppenbildung wurden diejenigen Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, z.B. KHK, Thrombose, und Ischämien herausgenommen. Patienten mit einer Diabetes mellitus Erkrankung wurden zur Gruppe mit idiopathischem Hörverlust hinzugefügt, da die Inzidenz der Hörerholung und die audiologischen Gegebenheiten unabhängig vom Vorhandensein eines Diabetes mellitus zu sein scheinen [87].

#### 2.3.5.3.1. Umgang mit nicht normal verteilten Populationen bei der Fallzahlberechnung

Bei bimodalen oder Mischverteilungen erfolgte eine Dichotomisierung in Anteile. Der Cut-Off Wert wurde so gelegt, dass der Anteil der Patienten, deren Hörschwelle sich im Mittel nicht verbesserte, eine normal verteilte Population

ergab. Die Populationen wurden dann prozentual in „verbessert“ und „nicht verbessert“ eingeteilt. Zur Fallzahlberechnung wurden nun für den „verbesserten“ Anteil eine Teststärke von 0,8 und eine Irrtumswahrscheinlichkeit alpha von 0,05 festgelegt. Eine Verdoppelung des „verbesserten“ Anteils sowie eine Erhöhung um 10 % des „verbesserten“ Anteils wurden als Hypothesen zur Fallzahlberechnung gefordert.

#### 2.3.5.3.2. Umgang mit normal verteilten Populationen bei der Fallzahlberechnung

Bei normalverteilten Populationen erfolgte die Fallzahlberechnung auf der Grundlage des paarigen t – Tests. Eine Verbesserung der durchschnittlichen Hörschwelle (PTA) um 10 dB HL zusätzlich zum PTA des Mittelwerts der Differenz des PTA zum Beobachtungszeitpunkt AA und zum Beobachtungszeitpunkt EP bei spontanem Verlauf der Hörschwelle nach abgeschlossener Standardtherapie wurde als eine klinisch relevante Verbesserung erachtet.

Die statistische Auswertung und der Aufbau der Datenbanken erfolgte computergestützt unter Anwendung der Statistikprogramme JMP ( JMP 5.0.1a, SAS institute Inc., USA ) und PS ( PS Power and Sample Size Calculations 2.1.25; Dupont, WD; Plummer, WD; USA, shareware, [www.mc.vanderbilt.edu/prevmed/ps.htm](http://www.mc.vanderbilt.edu/prevmed/ps.htm) ).

### **3. Ergebnisse**

#### *3.1. Änderung der Hörschwelle im Reintonaudiogramm nach ungenügender Erholung nach Abschluss einer Standardtherapie*

##### 3.1.1. Demographische Daten

Insgesamt wurde die Änderung der Hörschwelle im Reintonaudiogramm von 58 Patienten analysiert. Das Alter der Patienten betrug im Mittel 52 Jahre ( Median: 55 Jahre, 25% Quantil: 43 Jahre, 75% Quantil: 61 Jahre ) und zeigte eine Spannweite von 20 bis 70 Jahre. Eine Auftrennung der Patienten nach ihrem Geschlecht ergab 24 weibliche ( 41,4 % ) und 34 männliche ( 58,6 % ) Individuen. Das erkrankte Ohr war 24 mal ( 41,4 % ) rechts ( Männer: 15; Frauen: 9 ) und 34 mal ( 58,6 % ) links ( Männer: 19; Frauen: 15 ) lokalisiert.

##### 3.1.2. Beobachtungszeiträume

Aus Tabelle 1 wird ersichtlich, dass sich die Streuung der einzelnen Beobachtungszeitpunkte innerhalb der Beobachtungszeiträume von „AA“ (Ausgangsaudiogramm) über „EP“ (Endpunkt der Beobachtung) nach „LZ“ (Langzeitverlauf) erheblich vergrößerte. Die Anzahl der Beobachtungen nahm von AA nach LZ ab. Mit einer steigenden Beobachtungsdauer standen von immer weniger Patienten audiologische Daten zur Verfügung, ähnlich dem „lost to follow up“ bei prospektiven Studien. Die einzelnen Beobachtungszeiträume überschneiden sich nicht.

### Tab.1 Beobachtungszeitpunkte

AA (Ausgangsaudiogramm): Tonaudiogramm, welches im Bereich von 0 - 21 Tagen, nach dem Ereignis Hörsturz, vorliegt. EP (Endpunkt): Tonaudiogramm, welches möglichst im Bereich von 26 - 35 Tagen, nach dem Ereignis Hörsturz, vorliegt. LZ (Langzeitverlauf): Tonaudiogramm, welches im Bereich von 180 - 1460 Tagen, nach dem Ereignis Hörsturz, vorliegt. MW, Mittelwert; STD, Standardabweichung; nv., normalverteilt ( Prob.< W ; > 0,05 ); schief, nach rechts schiefe Verteilung; log nv., log normalverteilt.

Beobachtungszeitpunkt	MW	Median	Min.	Max.	STD	Vert.	N
AA	13 d	13 d	5 d	21 d	3 d	nv.	58
EP	50 d	46 d	26 d	113 d	22 d	schief	48
LZ	456 d	396 d	186 d	1163 d	255 d	log nv.	26

### 3.1.3. Änderung der Hörschwelle im Reintonaudiogramm

#### 3.1.3.1. Durchschnittliche Hörschwelle des „four-tone average“ ( PTA ) zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten

Zum Beobachtungszeitpunkt AA zeigte sich initial für alle untersuchten Patienten eine zweigipflige, bimodale Verteilung der durchschnittlichen Hörschwelle ( Abb. 2a ). Diese Zweigipfligkeit spiegelte den Aspekt wieder, dass sich die Gesamtgruppe aller Patienten aus zwei Subgruppen zusammensetzte. Der erste Gipfel entsprach den Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch an einer schweren Hörminderung gelitten haben, der zweite Gipfel entsprach den Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch ertaubt waren. Mit zunehmender Dauer der Beobachtung kumulierten die beiden Gipfel der initial bimodalen Verteilung zunehmend ( Abb. 2b ), bis im Langzeitverlauf die durchschnittliche Hörschwelle normalverteilt war ( Prob.<W; > 0,05 ) ( Abb. 2c ). Zu diesem Beobachtungszeitpunkt ( LZ ) konnten die beiden Subgruppen graphisch nicht mehr voneinander unterschieden werden.

Ein durchschnittlicher Hörverlust von 130 dB HL bedeutet Taubheit.

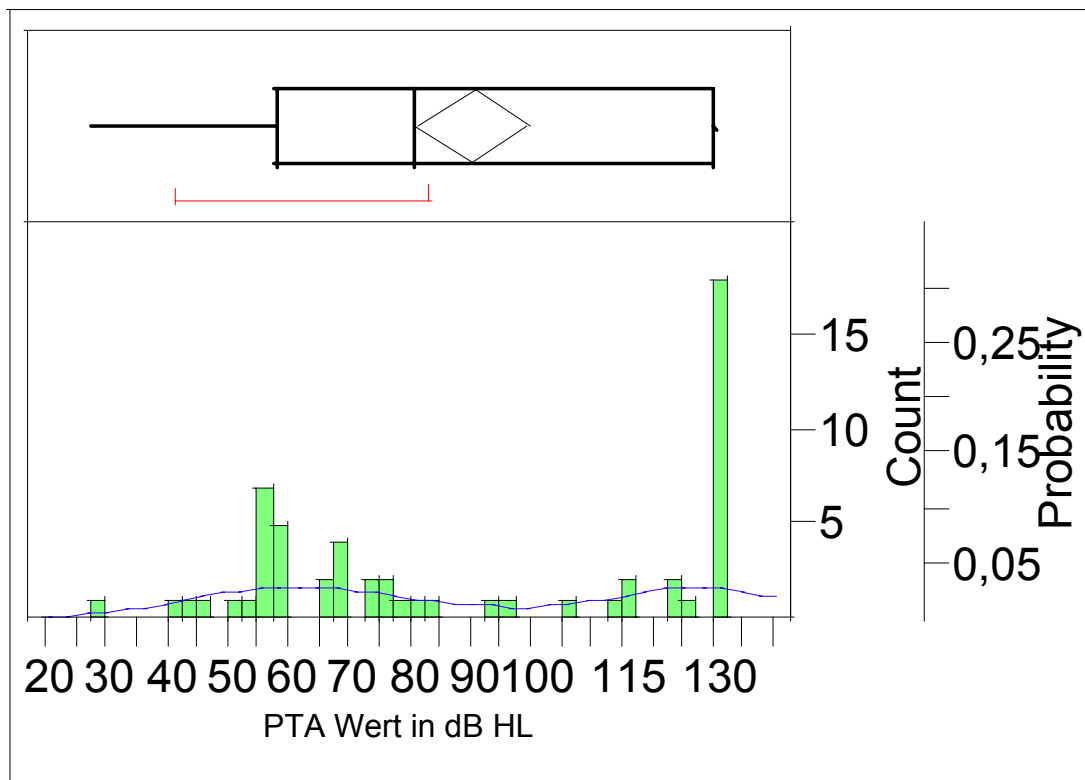


Abb. 2a Durchschnittliche Hörschwelle ( in dB HL ) 0 – 21 Tage nach akutem Hörverlust ( AA )

y-Achse, Count, Zahl der Beobachtungen; Probability, Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Beobachtung.

Der erste Gipfel liegt bei 53 dB HL; der zweite Gipfel liegt bei 130 dB HL.

Differenz zwischen den beiden Gipfeln :  $130 \text{ dB} - 53 \text{ dB} = 77 \text{ dB}$ ; Verteilung:

bimodal

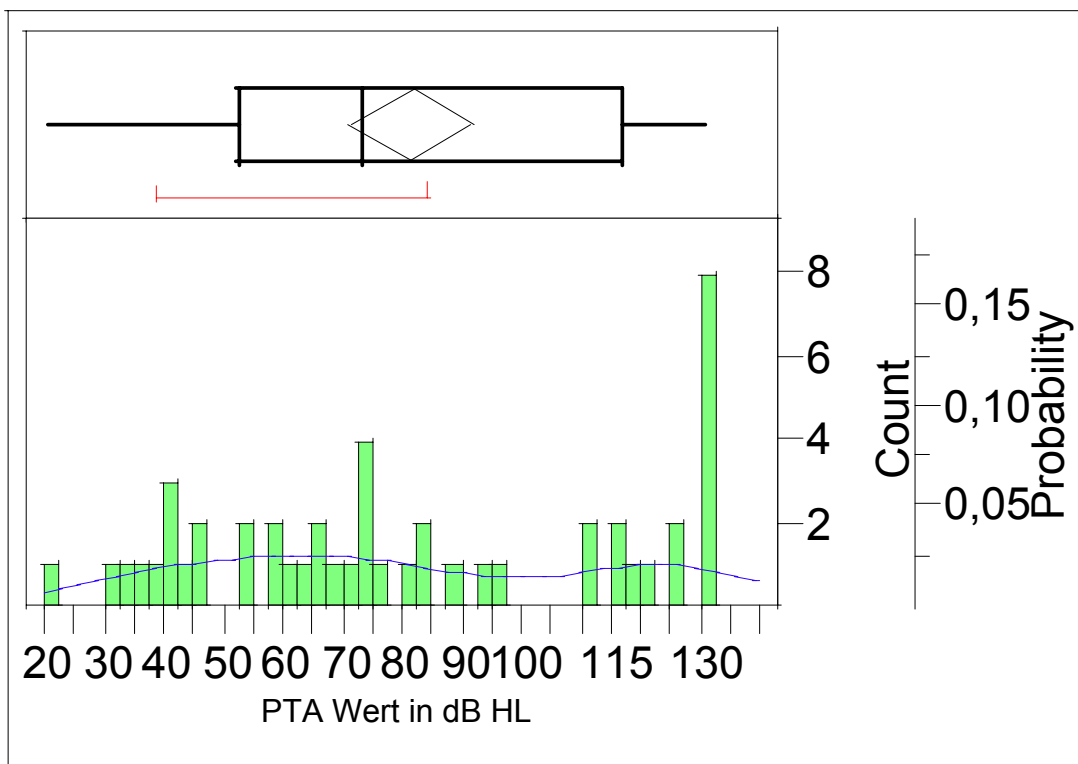


Abb. 2b Durchschnittliche Hörschwelle ( in dB HL ) 26 – 35 Tage nach akutem Hörverlust ( EP )

y-Achse, Count, Zahl der Beobachtungen; Probability, Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Beobachtung.

Der erste Gipfel liegt bei 65 dB HL; der zweite Gipfel liegt bei 125 dB HL.  
 Differenz zwischen den beiden Gipfeln :  $125 \text{ dB} - 65 \text{ dB} = 60 \text{ dB}$

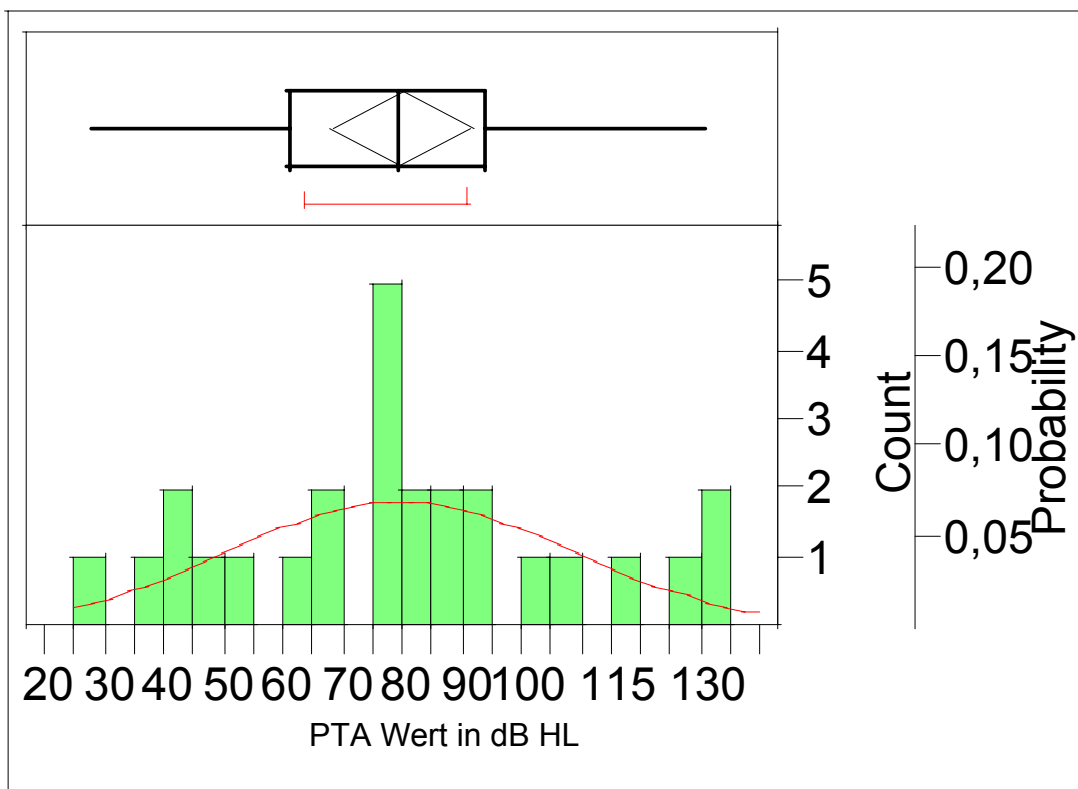


Abb. 2c Durchschnittliche Hörschwelle ( in dB HL ) 180 – 1460 Tage nach akutem Hörverlust ( LZ )

y-Achse, Count, Zahl der Beobachtungen; Probability, Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Beobachtung.

Es zeigt sich nur noch ein Gipfel bei 80 dB HL. Verteilung: normal

### 3.1.3.2. Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Verlauf von circa fünf Wochen

Die durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Verlauf von ca. fünf Wochen wurde zunächst für alle Patienten individuell bestimmt, bei denen sowohl Daten vom Messzeitpunkt AA als auch vom Messzeitpunkt EP vorlagen. Wie aus Abb. 3 ersichtlich, wurde die Änderung der individuellen Hörschwelle aus der Differenz des durchschnittlichen Hörverlustes zum Zeitpunkt AA und zum Zeitpunkt EP ermittelt ( Gleichung 2 ). Patienten, deren Hörschwellen sich verbesserten, zeigten sich in der Häufigkeitsverteilung ( Abb. 3 ) mit einem

positiven  $\Delta PTA_{(AA-EP)}$  – Wert in dB. Bei gleichbleibender Hörschwelle war dieser Wert gleich null und bei einer Verschlechterung der Hörschwelle negativ. Obwohl dem Augenschein nach die Verteilung normal oder zumindest lognormal scheint, hielt die Prüfung auf Normalverteilung bzw. Lognormalverteilung keinem Test stand ( Shapiro-Wilk Test, KSL Test ). Es schien eine kleine Gruppe zu geben, die sich übermäßig stark verbesserte. Trennte man diese Gruppe von  $n = 6$  ( 12,5 % ) Patienten von den restlichen, ergaben sich nun für die beiden entstehenden Gruppen Normalverteilungen. Diese Tatsache der bimodalen Häufigkeitsverteilungen musste bei einer Fallzahlberechnung unbedingt berücksichtigt werden.

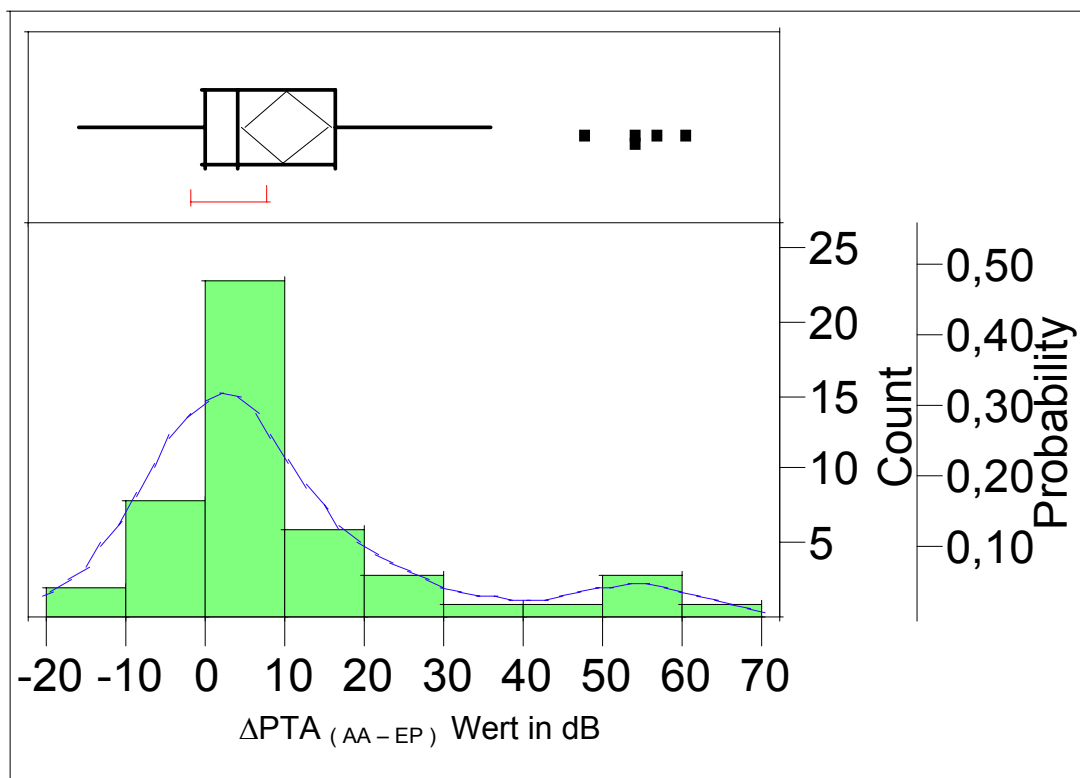


Abb. 3 Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Verlauf von circa fünf Wochen nach ungenügender Erholung nach Standardtherapie

y-Achse, Count, Zahl der Beobachtungen; Probability, Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Beobachtung.

$n = 48$ ; MW = 10,1 dB HL ; STD = 18,2 dB HL ; Median = 3,9 dB HL



Durch die Unterteilung der Gesamtgruppe nach der Art und Schwere des initialen Hörverlustes in die Subgruppen „schwere Hörminderung“, HM (prozentualer Hörverlust nach Röser, 1973 kleiner 100 %), (Abb. 4a), und „akute Ertaubung“, AS (prozentualer Hörverlust nach Röser, 1973 gleich 100 %), (Abb. 4b), zeigte sich, dass sich die erstgenannte Gruppe sehr einheitlich, normalverteilt mit 6,1 dB HL verbesserte und sich die zweitgenannte Gruppe uneinheitlich, bimodal, entweder größtenteils kaum mit 1,9 dB HL, n = 19 oder sehr stark mit 51,3 dB HL, n = 6 verbesserte. Die beiden Gipfel der bimodalen Verteilung ergaben für sich gesehen wieder zwei Normalverteilungen.

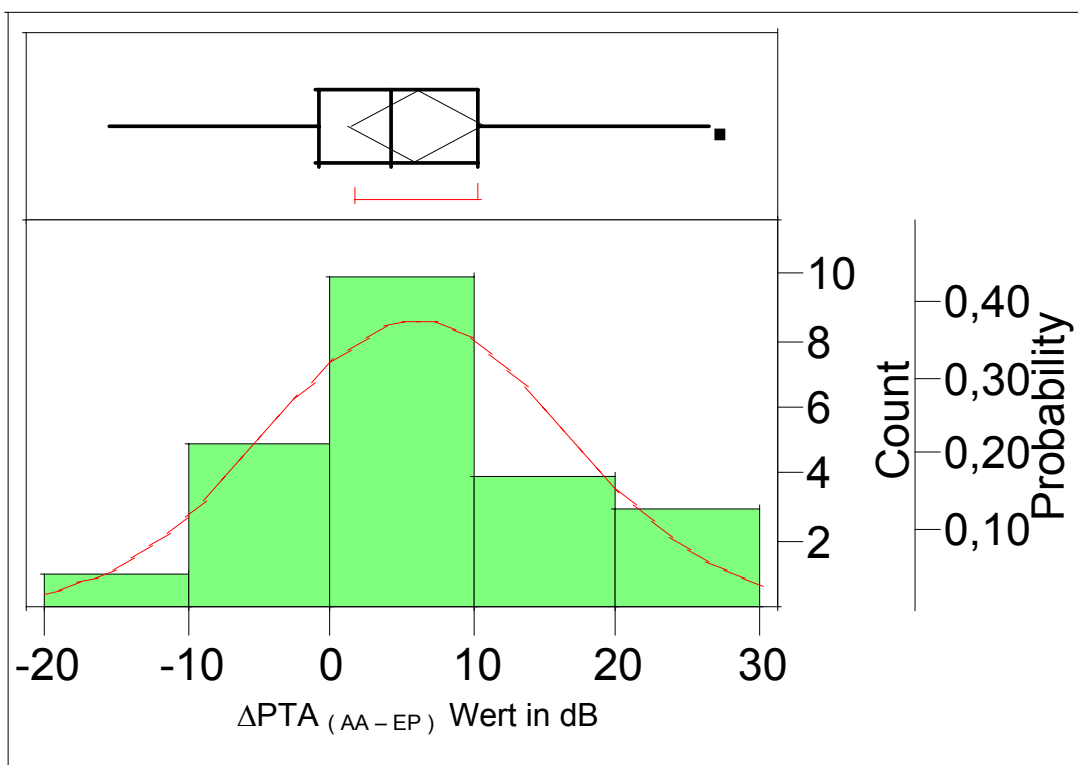


Abb. 4a Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Verlauf von circa fünf Wochen („schwere Hörminderung“)

y-Achse, Count, Zahl der Beobachtungen; Probability, Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Beobachtung.

n = 23; MW = 6,1 dB HL ; STD = 10,6 dB HL ; Median = 4,3 dB HL

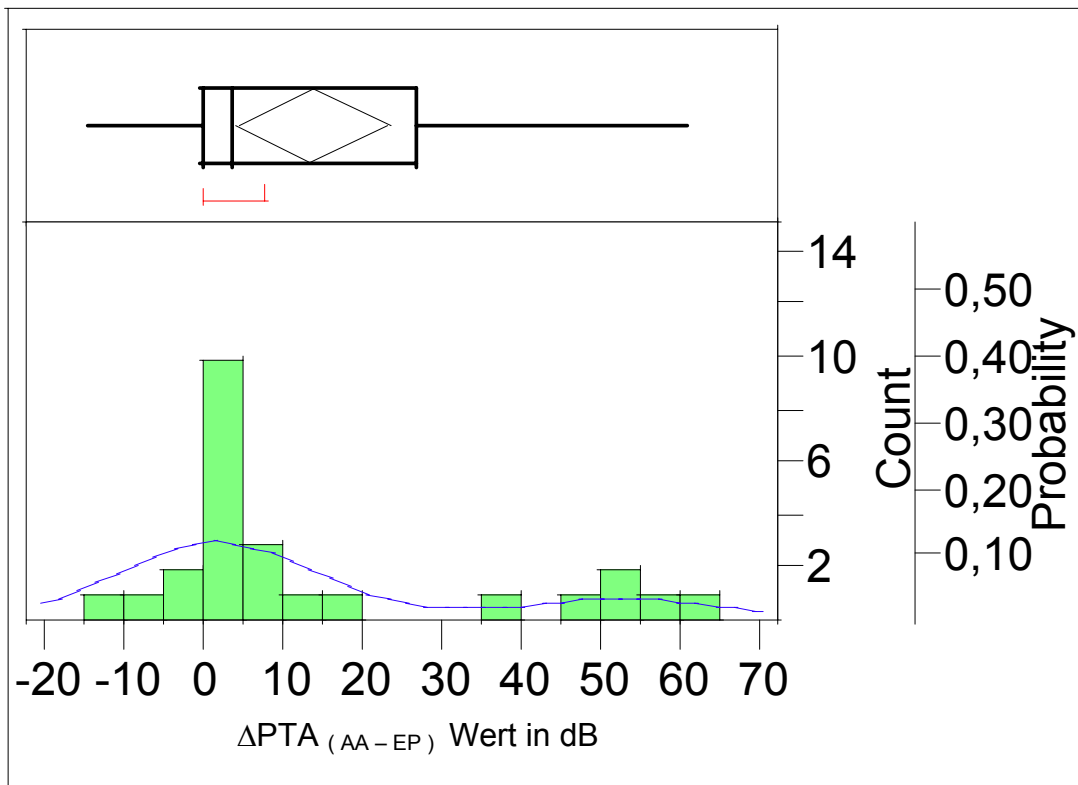


Abb. 4b Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Verlauf von circa fünf Wochen („akute Ertaubung“)

y-Achse, Count, Zahl der Beobachtungen; Probability, Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Beobachtung.

$n = 25$ ; MW = 13,7 dB HL ; STD = 22,7 dB HL ; Median = 3,5 dB HL . Eine Trennung beider Subpopulationen ergab zwei normalverteilte Subgruppen, die sich kaum ( MW 1,9 dB HL ) oder stark ( MW 51,3 dB HL ) verbesserten.

Eine weitere Subgruppenuntergliederung anhand anamnestisch erhobener Daten zeigt Tabelle 2. Diese Gruppen schlossen Patienten aus, bei denen kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte aufgetreten waren ( ohne KV ). Somit ergaben sich drei weitere Gruppen: 1. HM ( ohne KV ), 2. AS ( ohne KV ), 3. HM und AS ( ohne KV ).

Tab. 2 Durchschnittliche Veränderung der Hörschwelle im Beobachtungszeitraum AA – EP ohne Berücksichtigung von Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Grunderkrankungen

Die bimodal verteilten Gruppen 2 (AS) und 3 ( HM u. AS ) ließen sich wiederum in zwei Patientenkollektive trennen, welche sich unterschiedlich stark erholten. Im Gegensatz zu Gruppe 3, in der die beiden Subgruppen normal verteilt waren, konnten aufgrund der geringen Fallzahl von Gruppe 2 ( AS ) Normalverteilungen hier nicht beschrieben werden.

Gruppe	MW	Median	STD	Verteilung	n
1.HM	6,9 dB HL	5,3 dB HL	9,1 dB HL	normal	19
2.AS	13,7 dB HL	3,5 dB HL	22,5 dB HL	bimodal	15
3.HM u. AS	9,9 dB HL	4,8 dB HL	16,5 dB HL	bimodal	34

### 3.1.3.3. Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Langzeitverlauf

Die durchschnittliche Änderung bei der längerfristigen Beobachtung war normal verteilt ( Abb. 5 ), d.h. es erfolgte eine mittlere Verbesserung der Hörschwelle um ca. 16,8 dB HL. Die Aussagekraft dieser Beobachtung wird allerdings durch die hohe Anzahl von 22 „drop outs“ (46 % ) eingeschränkt.

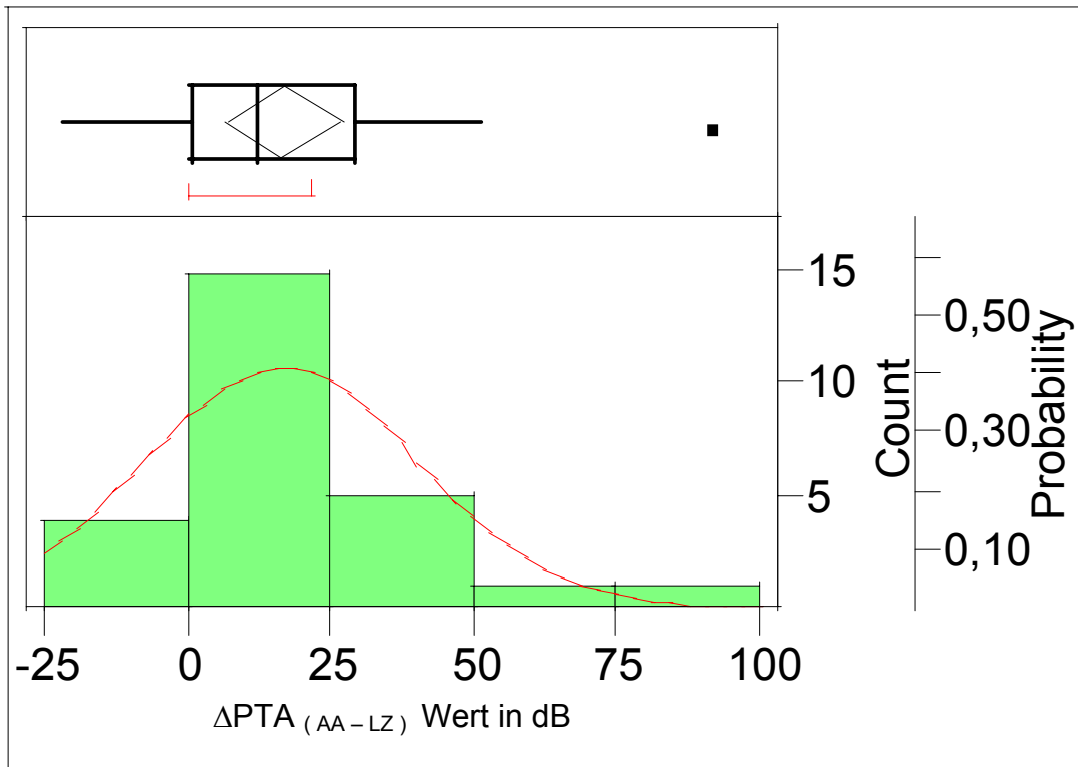


Abb. 5 Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Langzeitverlauf ( AA – LZ )

y-Achse, Count, Zahl der Beobachtungen; Probability, Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Beobachtung.

n = 26; MW = 16,8 dB HL ; STD = 24,1 dB HL ; Median = 12,4 dB HL

Die durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Verlauf von ca. einem Jahr für die Subgruppen mit und ohne schwerwiegende kardiovaskuläre ( KV ) Vorerkrankungen zeigt Tabelle 3. Hieraus wird ersichtlich, dass Patienten, die initial akut ertaubt waren, längerfristig mit einer vom Betrag höheren Erholung der Hörschwelle rechnen konnten, als Patienten, die initial nicht ertaubt waren. Inwiefern die akut ertaubten Patienten klinisch von dieser Erholung der Hörschwelle profitierten wird noch diskutiert (s.u.).

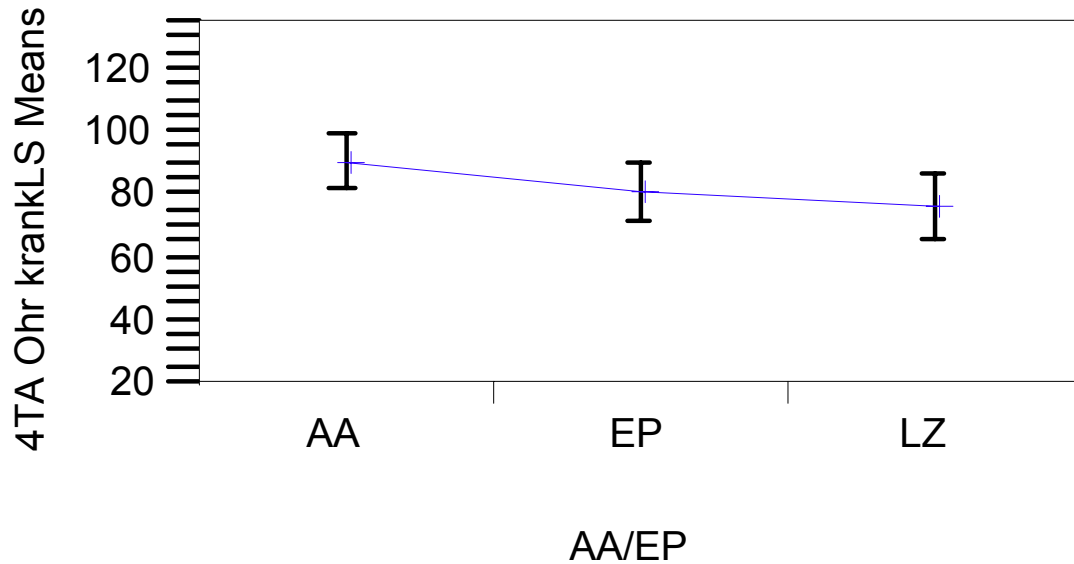
Tab. 3 Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Langzeitverlauf;  
Subgruppen mit und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen

Gruppen:	MW	Median	STD	Verteilung	n
HM	7,2 dB HL	9,3 dB HL	17,1 dB HL	normal	12
HM o. KV	2,9 dB HL	8,5 dB HL	15,4 dB HL	normal	9
AS	25,0 dB HL	19,0 dB HL	26,7 dB HL	normal	14
AS o. KV	22,1 dB HL	10,3 dB HL	31,3 dB HL	normal	9
Alle o. KV	12,5 dB HL	9,3 dB HL	35,9 dB HL	Nicht normal	18

#### 3.1.3.4. Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Verlauf der gesamten Beobachtungszeit

Durch die hohe Anzahl von „drop outs“ gingen viele einzelne Beobachtungen verloren. Mit Hilfe der Varianzanalyse war es dennoch möglich, alle Beobachtungen in die Ergebnisauswertung einzubeziehen. Voraussetzung zur Anwendung der Varianzanalyse war, dass die Verteilung der Residuen der Beobachtungen normal war. Mit Hilfe des Tukey HSD Test ließen sich dann Unterschiede der Häufigkeitsverteilungen der Mittelwerte zu den verschiedenen Beobachtungszeiträumen ( AA, EP und LZ ) bestimmen ( Abb. 6 ) und auf statistische Signifikanz prüfen.

Tukey HSD Test zum statistischen Vergleich aller Mittelwertverteilungen ( HM und AS ) bei 132 Beobachtungen



Level	Least Sq Mean	Std Fehler	Mittelwert
AA	90,6	4,4	90,6
EP	80,7	4,6	81,6
LZ	76,4	5,1	79,7

Level, die nicht mit dem gleichen Buchstaben gekennzeichnet sind, sind signifikant verschieden.

Abb. 6 Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Verlauf der gesamten Beobachtungszeit

x-Achse, AA/EP, Beobachtungszeitpunkt AA, EP oder LZ; y-Achse, 4TA Ohr krank LS Means, Mittelwerte der kleinsten Quadrate des PTA („four tone average“) in dB HL.

Der Tukey HSD Test zeigte mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ , dass sich die Verteilung des Mittelwertes zum Beobachtungszeitpunkt AA ( MW = 90,6 dB HL ), Level A signifikant von den Beobachtungszeitpunkten EP ( MW = 81,6 dB HL ), Level B und LZ ( MW = 79,7 dB HL ), Level B unterschied. Nach einer initialen signifikanten Verbesserung der Hörschwelle im kurzfristigen Beobachtungszeitraum ( von AA nach EP ) verbesserte sich diese im weiteren Verlauf nach LZ nur geringfügig und nicht signifikant.

Mit einer längerfristigen Dauer der Erkrankung ist prognostisch somit eine Verbesserung der Hörschwelle zunehmend unwahrscheinlich. Es gibt zwar Patienten, deren Hörschwelle sich über den gesamten Beobachtungszeitraum ( AA bis LZ ) erheblich verbesserte ( bis zu 91,8 dB HL ), allerdings handelte es sich hierbei um Einzelfälle.

Die durchschnittlichen Änderungen der Hörschwelle im Verlauf der gesamten Beobachtungszeit für Subgruppen mit und ohne schwerwiegende kardiovaskuläre Vorerkrankungen zeigt Tab. 4. Die Gruppen der Patienten mit einer initialen Hörminderung von  $< 100\%$  nach Röser ( HM; HM (o.KV), ohne kardiovaskulären Vorerkrankungen ) erfuhren langfristig gesehen keine erhebliche Verbesserung der Hörschwelle. Im Gegenteil, es kam nach initialer Verbesserung wieder zu einer leichten Verschlechterung. Langfristig veränderte sich der Mittelwert der Hörschwelle nicht signifikant.

Die Gruppen der akut ertaubten Patienten mit einer initialen Hörminderung von  $100\%$  nach Röser ( AS; AS (o.KV), ohne kardiovaskulären Vorerkrankungen ) verbesserten sich auch langfristig . Es zeigte sich jedoch auch hier, dass die Differenzen der Mittelwerte zu den Beobachtungszeitpunkten EP und LZ statistisch nicht signifikant verschieden waren.

Für Patienten, die akut ertaubt waren, schien es jedoch möglich, dass es auch über einen längeren Zeitraum hinweg ( hier: ca. ein Jahr ) eine progrediente Verbesserung der Hörschwelle geben konnte.

Tab. 4 Durchschnittliche Änderungen der Hörschwelle im Verlauf der gesamten Beobachtungszeit für die Subgruppen mit und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen

Subgr, Subgruppen; n, Zahl der Beobachtungen; MW, Mittelwert zum vorhergehenden Beobachtungszeitpunkt in Dezibel HL.

Level ( AA, EP oder LZ ), die nicht mit dem gleichen Buchstaben gekennzeichnet sind, sind signifikant verschieden. Die Gültigkeit bezieht sich auf die jeweilige Zeile.

	Tukey HSD Test						
Subgruppen	n	AA	MW(AA)	EP	MW(EP)	LZ	MW(LZ)
HM	65	A	67,1	A	60,1	A	62,7
HM (o.KV)	54	A	66,5	A	59,2	A	64,9
AS	67	A	115,7	B	100,8	B	94,4
AS (o.KV)	40	A	116,6	B	102,8	B	95,1
alle (o.KV)	94	A	85,6	B	78,4	B	80,0

### 3.1.3.5. Langfristige Änderung der Hörschwelle anhand des nach Röser ( 1973 ) berechneten prozentualen Hörverlustes.

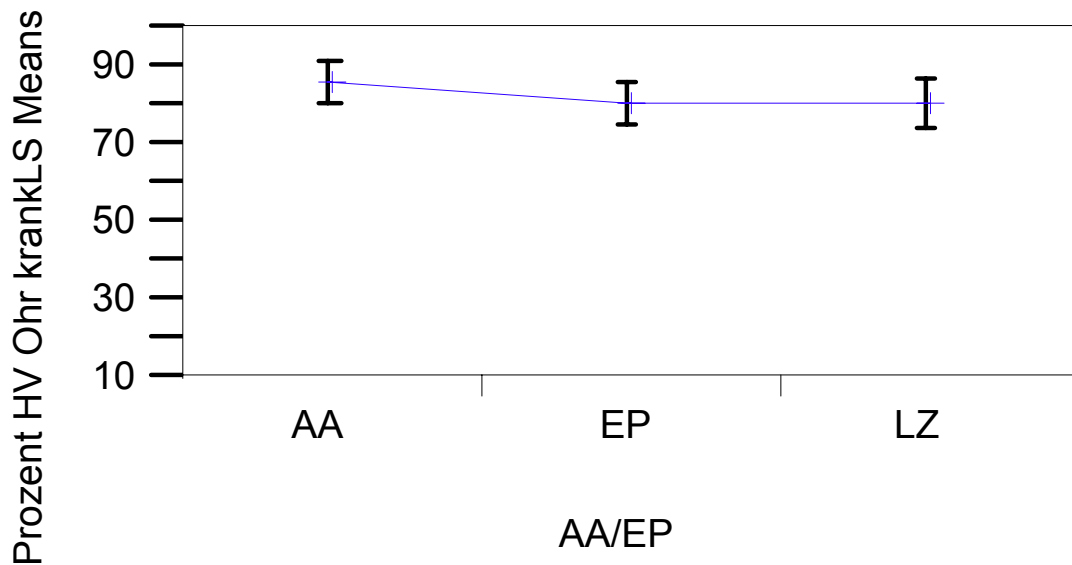
Die zur Begutachtung des Hörverlustes nach Röser ( 1973 ) herangezogene Beurteilungs-Tabelle zeichnet sich im Vergleich zur Angabe des Hörverlustes in Dezibel durch folgende Merkmale aus:

- Dem Hörverlust bei einer bestimmten Frequenz wird ein Prozentwert zugeordnet. Die Summe der Prozentpunkte für die Frequenzen 0,5 kHz; 1,0 kHz; 2,0 kHz und 4,0 kHz ergibt den gesamten prozentualen Hörverlust.



- Unterschiedliche Frequenzen werden verschieden stark gewichtet. Diese Gewichtung erfolgt nach Röser entsprechend ihrer klinischen Bedeutung für das Sprachverständnis ( Tabelle nach Röser siehe Anhang ).
- Im Gegensatz zur Dezibel-Zahl der durchschnittlichen Hörschwelle PTA ( „four – tone average“ ) lässt der prozentuale Hörverlust eine bessere Angabe für (klinische) Ertaubung, nämlich 100 % zu. Mit diesem Prozentwert ließ sich nun besser beurteilen, ob sich die Hörschwelle der initial ertaubten Patienten klinisch relevant über den Zeitraum von einem Jahr verbessert hat, oder ob es sich um eine rein zahlenmäßige Verbesserung der Hörschwelle ohne eigentlichen klinischen Benefit für den Patienten handelte.

Abbildung 7 zeigt den Verlauf und die statistische Beurteilung mittels Tukey HSD Test der Mittelwertsverteilungen aller Patienten ( Hörminderung und akute Ertaubung) bei insgesamt 132 Beobachtungen anhand des prozentualen Hörverlustes nach Röser (1973).



Level		Least Sq Mean	Std Fehler	Mittelwert
AA	A	85,9	2,7	85,9
EP	B	80,3	2,8	80,9
LZ	A B	80,5	3,2	84,4

Level, die nicht mit dem gleichen Buchstaben gekennzeichnet sind, sind signifikant verschieden.

Abb. 7 Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle über einen langfristigen Beobachtungszeitraum, anhand des nach Röser ( 1973 ) berechneten prozentualen Hörverlustes (alle Patienten)

x-Achse, AA/EP, Beobachtungszeitpunkt AA, EP oder LZ; y-Achse, Prozent HV Ohr krank LS Means, Mittelwerte der kleinsten Quadrate des prozentualen Hörverlustes nach Röser in %Hörverlust.

Der Tukey HSD Test zeigte mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  , dass sich die Verteilung des Mittelwertes zum Beobachtungszeitraum AA ( MW = 85,9 % ), Level A signifikant von dem Beobachtungszeitraum EP

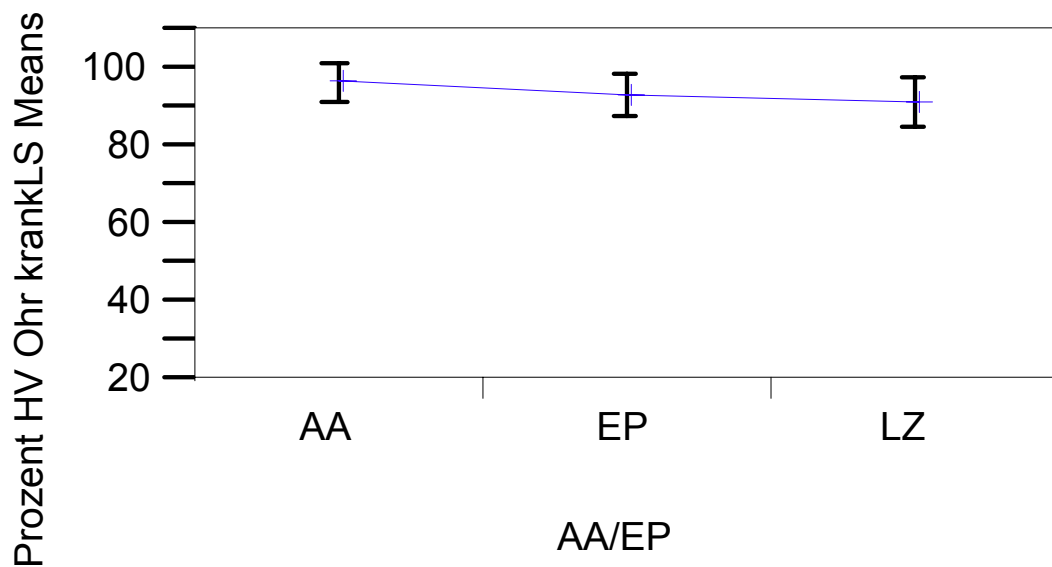
(MW = 80,9 % ), Level B unterschied. Die Mittewertsverteilung des Beobachtungszeitraumes LZ (MW = 84,4 % ), Level AB, unterschied sich von den beiden vorhergehenden nicht signifikant.

Nach einer initialen Verbesserung kehrte die Hörschwelle der Patienten im Mittel wieder zu den Ausgangswerten zurück.

Auch für diese Variable schien sich die Hörschwelle der Patienten längerfristig nicht signifikant zu verbessern. Im Gegensatz zum „four – tone Average“ (PTA) war für den prozentualen Hörverlust nach Röser nach initialer Verbesserung der Hörschwelle mit einer Rückkehr zu den Ausgangswerten zu rechnen.

Die durchschnittliche Änderung der Hörschwelle über einen Beobachtungszeitraum von ca. einem Jahr, anhand des nach Röser ( 1973 ) berechneten prozentualen Hörverlustes für initial akut ertaubte Patienten zeigt Abb. 8. Die Überprüfung der Verteilungen der Mittelwerte der Hörschwelle zu den einzelnen Beobachtungszeiträumen mittels des Tukey HSD Tests sowie des „paired t – Test“ ergab keine signifikanten Unterschiede. Die Mittelwerte lagen für AA bei 96,5 %, für EP bei 93,0 % und für LZ bei 93,5 %. Der Wert für AA ist trotz der Subgruppe „akute Ertaubung“ kleiner als 100 %, da diese Subgruppe auch Patienten erfasst, die sich bis zum Zeitpunkt des Ausgangsaudiogramm (AA) zu Beginn des hier interessierenden Beobachtungszeitraumes bereits etwas gebessert hatten ( siehe auch Einschlusskriterien ).

Tukey HSD Test zum statistischen Vergleich aller Mittelwertsverteilungen ( AS ) bei 67 Beobachtungen.



Level		Least Sq Mean	Std Fehler	Mittelwert
AA	A	96,5	2,6	96,5
EP	A	93,3	2,7	93,0
LZ	A	91,2	3,2	93,5

Level, die nicht mit dem gleichen Buchstaben gekennzeichnet sind, sind signifikant verschieden.

Abb. 8: Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle über einen langfristigen Beobachtungszeitraum anhand des nach Röser ( 1973 ) berechneten prozentualen Hörverlustes für initial akut ertaubte Patienten

x-Achse, AA/EP, Beobachtungszeitpunkt AA, EP oder LZ; y-Achse, Prozent HV Ohr krank LS Means, Mittelwerte der kleinsten Quadrate des prozentualen Hörverlustes nach Röser.

### 3.1.3.6. „Four tone average“ ( PTA ) – Relativwert

Um Lern- bzw. Trainingseffekte besser berücksichtigen zu können, wurde eine weitere Variable, die „relative Hörschwelle ( PTA ( relativ ) ), eingeführt. Es wird davon ausgegangen, dass sowohl das gesunde bzw. gesündere Ohr, als auch das kranke Ohr gleichermaßen zu einem bestimmten Zeitpunkt von einem bestimmten Untersucher gemessen werden und sich zum Beispiel Lerneffekte auf die Messwerte der Hörschwelle für beide Ohren gleichermaßen auswirken. Der PTA ( relativ ) beschreibt den Hörverlust des kranken Ohres gegenüber dem des gesunden Gegenohres:

$$PTA ( relativ ) = PTA ( krank ) - PTA ( gesund ) ( Gleichung 3 )$$

Der relative PTA- Wert erlaubt somit, weitgehend unabhängig von Gerät, Untersucher, Zeitpunkt und Habituationsgrad ( Trainingseffekt ) , Hörveränderungen bei Patienten mit einem einseitig erkrankten Ohr zu analysieren.

Abb. 9 zeigt die durchschnittliche Änderung der Hörschwelle über einen Beobachtungszeitraum von ca. fünf Wochen anhand des PTA – Relativwertes, PTA ( relativ ). Die Verteilung der relativen Hörschwellenveränderung ( unter Berücksichtigung des Gegenohres ) war ähnlich wie die Verteilung der Hörschwellenveränderung ohne Berücksichtigung des Gegenohres (Vgl. Abb. 3). Die Verteilungen der Mittelwerte unterschieden sich um 0,8 dB HL, die Verteilungen der Mediane um 3,1 dB HL.

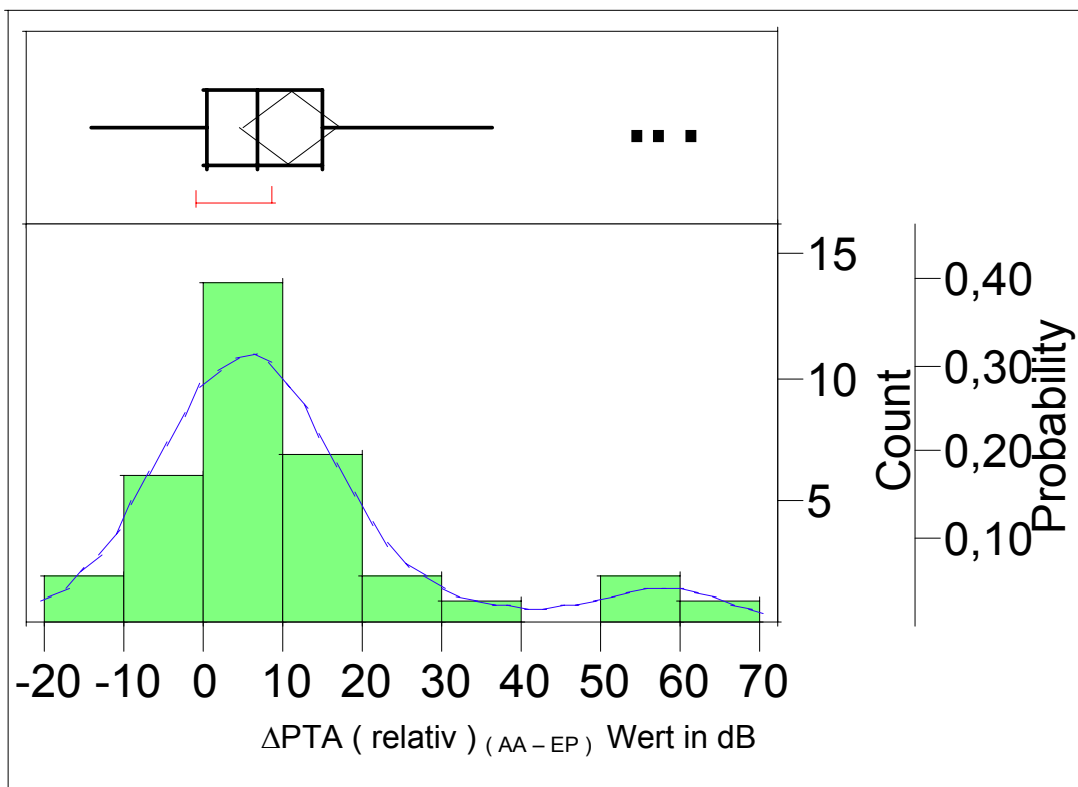


Abb. 9 Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Verlauf von circa fünf Wochen; AA – EP ( Relativwert )

y-Achse, Count, Zahl der Beobachtungen; Probability, Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Beobachtung.

n = 35; MW = 10,9 dB HL ; STD = 17,4 dB HL ; Median = 7,0 dB HL ;  
Verteilung: bimodal

Es wurde nun die durchschnittliche Änderung der Hörschwelle über einen Beobachtungszeitraum von ca. einem Jahr, anhand des PTA – Relativwertes, PTA ( relativ ) untersucht.

Im Gegensatz zur Häufigkeitsverteilung der Hörschwellenveränderung anhand des PTA war die Verteilung der Hörschwellenveränderung anhand des PTA ( relativ ) im Verlauf von circa einem Jahr nicht normal verteilt ( Abb. 10 ), (Vgl. Abb.5). Die entsprechenden Mittelwerte der Hörschwellenveränderungen unterschieden sich um 3,9 dB HL und die entsprechenden Mediane um 2,9 dB HL.

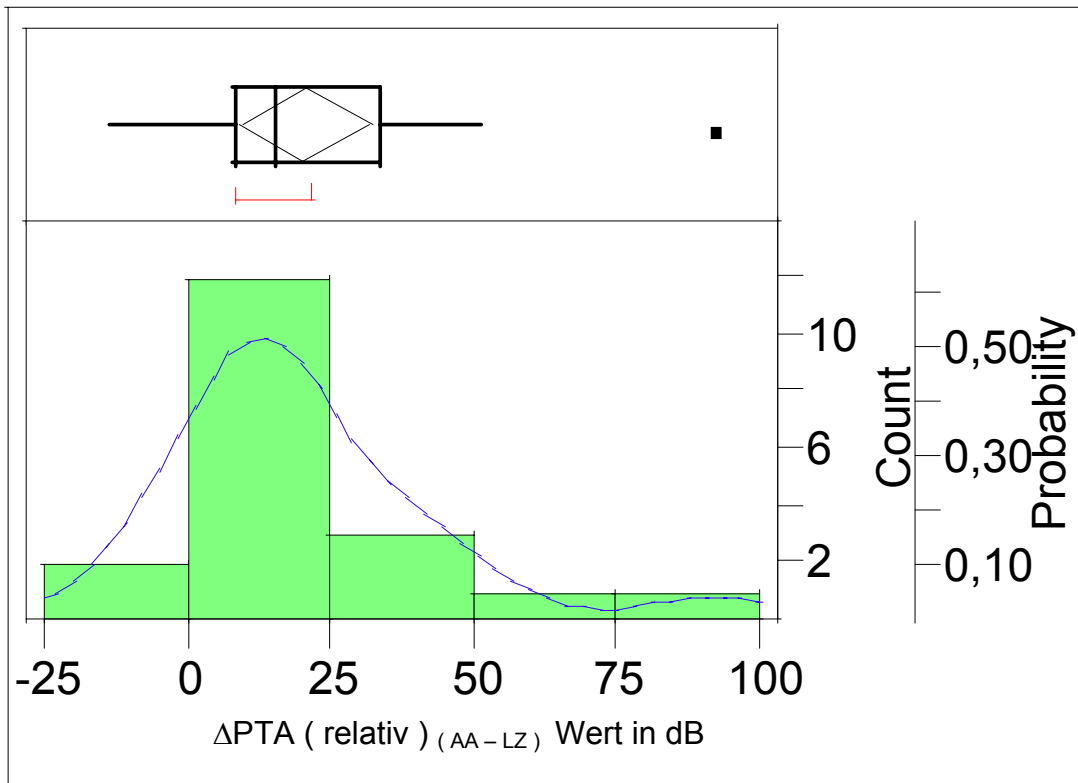


Abb. 10 Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Langzeitverlauf; AA - LZ ( Relativwert )

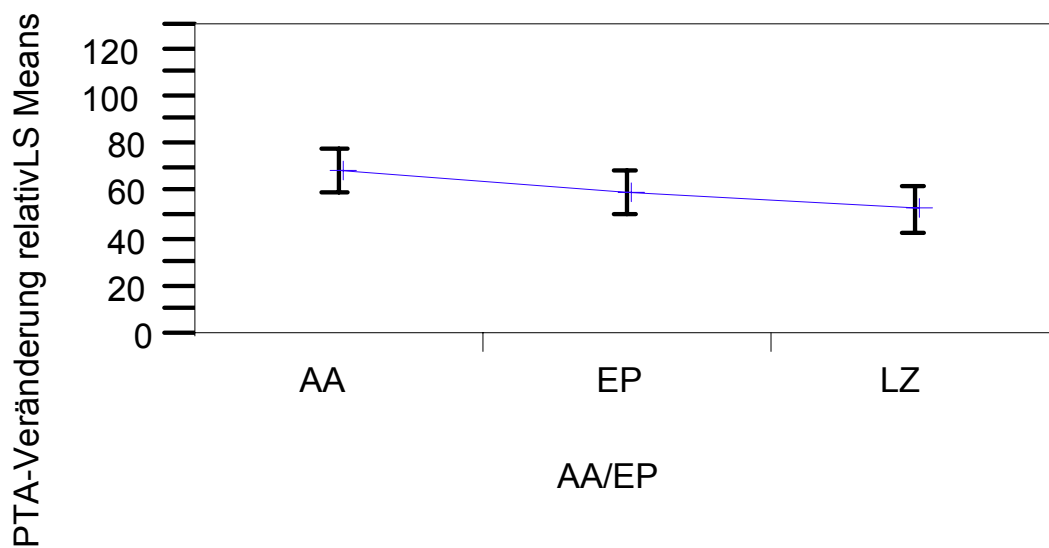
y-Achse, Count, Zahl der Beobachtungen; Probability, Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Beobachtung.

$n = 19$ ; MW = 20,7 dB HL ; STD = 23,2 dB HL ; Median = 15,3 dB HL

Abbildung 11 zeigt, wie sich die (relative) Hörschwelle im langfristigen Verlauf entwickelte. Die multifaktorielle Varianzanalyse der durchschnittlichen Änderung der Hörschwelle, anhand des PTA ( relativ ) mit dem Tukey HSD Test (Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ ), ergab, dass sich die Verteilung des Mittelwertes der Hörschwelle unter Berücksichtigung des Gegenohres zum Beobachtungszeitpunkt AA ( MW = 64,4 dB HL ), Level A, signifikant von den Beobachtungszeitpunkten EP ( MW = 60,6 dB HL ), Level B, und LZ ( MW = 56,8 dB HL ), Level B, unterschied. Die Mittelwertsverteilungen der Beobachtungszeitpunkte EP und LZ, beide Level B, unterschieden sich statistisch nicht signifikant voneinander.

Auch für diese Variable verbesserte sich die Hörschwelle der Patienten längerfristig nicht signifikant, wobei allerdings ein Trend hin zur kontinuierlichen Verbesserung bestand.

Tukey HSD Test zum statistischen Vergleich aller Mittelwertsverteilungen ( HM und AS ) bei 113 Beobachtungen



Level		Least Sq Mean	Std Fehler	Mittelwert
AA	A	68,9	4,4	64,4
EP	B	59,5	4,4	60,6
LZ	B	52,6	4,9	56,8

Level, die nicht mit dem gleichen Buchstaben gekennzeichnet sind, sind signifikant verschieden.

Abb. 11 Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle über einen langfristigen Beobachtungszeitraum (Relativwert)

x-Achse, AA/EP, Beobachtungszeitpunkt AA, EP oder LZ; y-Achse, PTA Veränderung relativ LS Means, Mittelwerte der kleinsten Quadrate des PTA ( relativ ).



### 3.1.3.7. Zusammenfassung der Ergebnisse zur Änderung der Hörschwelle im Reintonaudiogramm

Patienten mit hochgradiger, akuter, idiopathischer Hörminderung und akut ertaubte Patienten erfuhren, gemeinsam betrachtet, in den ersten fünf Wochen nach Auftreten des Ereignisses und nach Beendigung einer Standardtherapie mit Dextran/Procain eine Verbesserung der Hörschwelle. Im Langzeitverlauf kam es zu einer Stagnation der Hörerholung. Unterschiedliche Verläufe der initialen Hörerholung ergaben sich für hochgradige Hörminderungen im Vergleich zu Ertaubungen. Bei ertaubten Patienten erholten sich einige Patienten ausgesprochen gut, andere wiederum kaum (bimodale Verteilung), während das Ergebnis der Hörverbesserung bei der anderen Patientengruppe ( „schwere Hörminderung“ ) normal verteilt war.

Die individuelle Betrachtung des Langzeitverlaufs zeigte für beide Gruppen normalverteilte Änderungen der Hörschwelle. Die Hörschwelle der ertaubten Patienten erreichte langfristig eine weitere Verbesserung. Die Hörschwelle der übrigen Patienten verschlechterte sich hingegen langfristig wieder. Ein Vergleich des Mittelwerts der Hörschwellen zu den Beobachtungszeitpunkten EP (kurzfristig) und LZ (langfristig), zeigte, dass sich der Mittelwert von EP und LZ sowohl für die akut ertaubten Patienten, als auch die übrigen Patienten nicht signifikant voneinander unterschied. Bei der Betrachtung des zur Begutachtung eingesetzten prozentualen Hörverlustes nach Röser zeigte sich annähernd eine Konstanz der Verteilung der Mittelwerte über den gesamten Beobachtungszeitraum.

## 3.2. Fallzahlberechnungen für klinische Studien

### 3.2.1. Beispiel für Dichotomisierung

Zur Ermittlung der als verbessert eingestuften Patienten wurden von der Gesamtheit, mit der stärksten Verbesserung beginnend, in absteigender

Rangfolge, die Fälle soweit getrennt, bis die Verteilung der verbliebenen Patienten möglichst normal war.

Abbildung 12 zeigt die Dichotomisierung einer bimodalen Verteilung( Abb. 12a ) in zwei normal verteilte Anteile ( Abb. 12b ). Eine große Gruppe von 42 ( 87,5 % ) Patienten erholte sich im angegebenen Zeitraum kaum ( MW : 4,2 dB HL ); eine kleine Gruppe von 6 ( 12,5 % ) erholte sich in diesem Zeitraum sehr stark ( MW : 51,3 dB HL ). Diese Dichotomisierung erfolgte bei allen bimodalen Verteilungen. Für die Subgruppe der Patienten, die initial akut ertaubt waren und bei denen keine kardiovaskulären Risikofaktoren bekannt waren, waren Normalverteilungen durch Dichotomisierung der beiden Anteile nicht zu erreichen. Die Verteilung zeigte dennoch zwei eindeutige Gipfel ( Abb. 13a ). Es wurde so aufgeteilt, dass die Mittelwerte der einzelnen Anteile möglichst den dazugehörenden Medianen entsprachen ( Abb. 13b ).

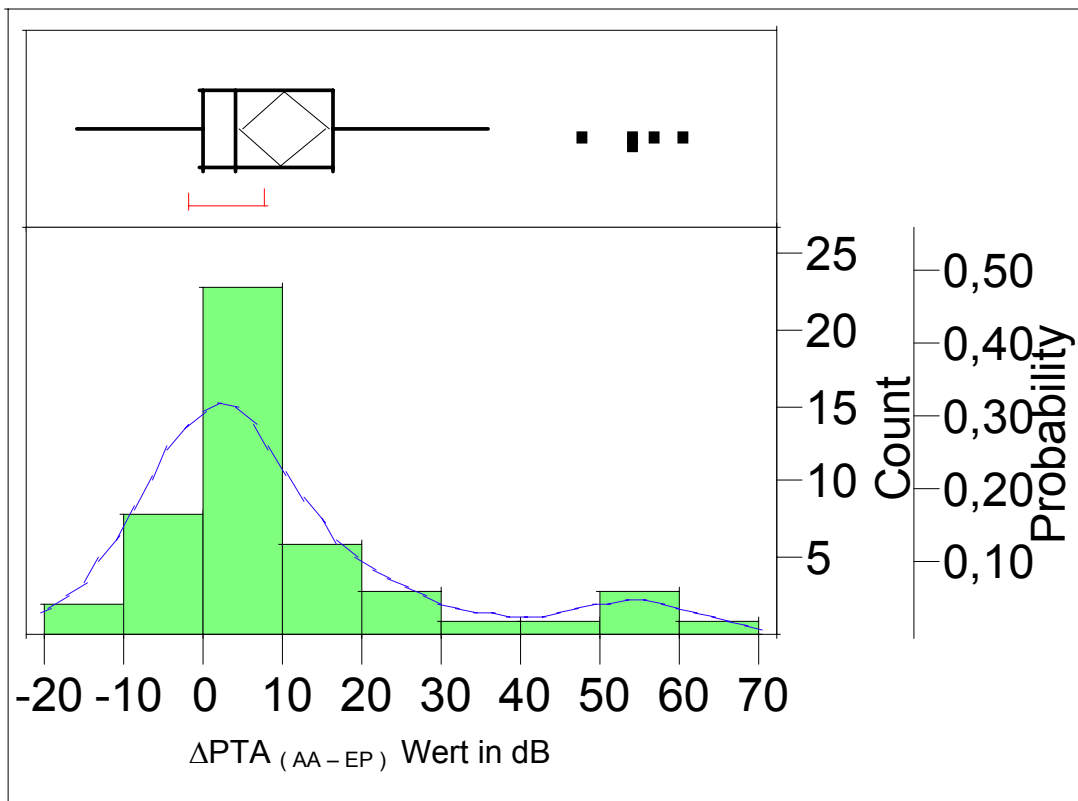
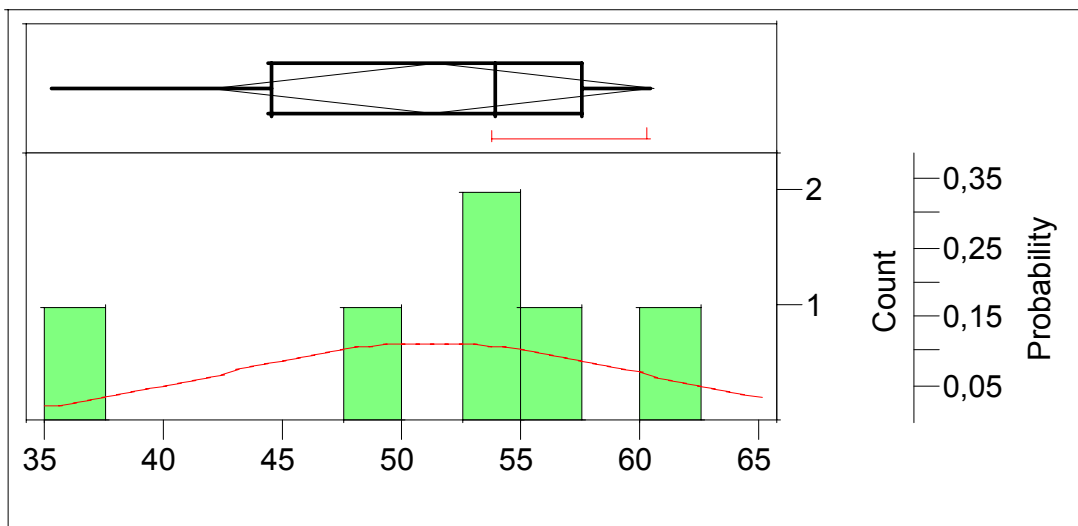
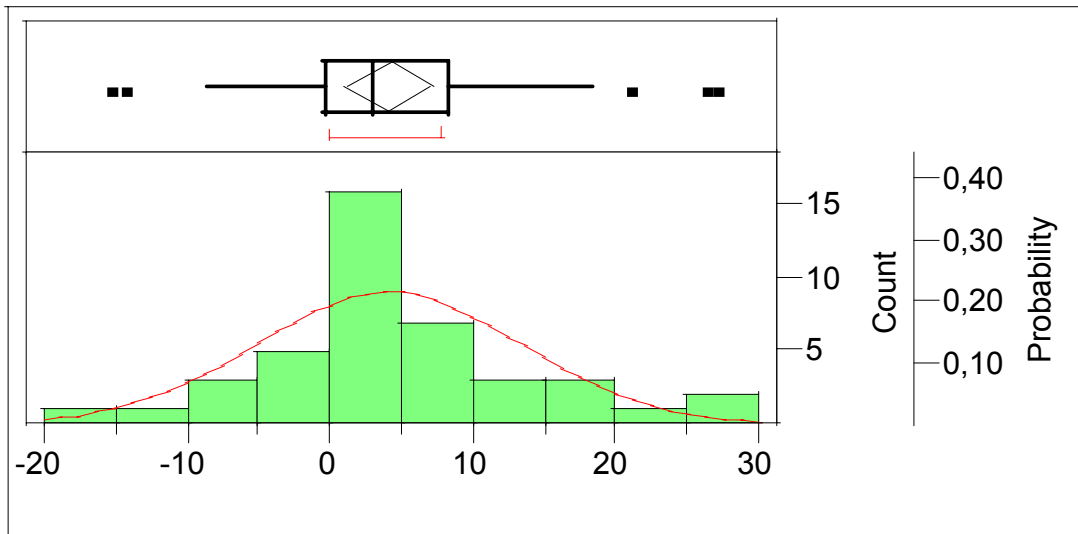


Abb. 12a Bimodale Verteilung aller Patienten

y-Achse, Count, Zahl der Beobachtungen; Probability, Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Beobachtung.

N = 48; MW = 10,1 dB HL; Median = 3,9 dB HL; STD = 18,2 dB HL



**Abb. 12b Normalverteilte Anteile nach Dichotomisierung**

x-Achse,  $\Delta PTA_{(AA - EP)}$  Wert in dB; y-Achse, Count, Zahl der Beobachtungen; Probability, Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Beobachtung.

Oben:

N = 42; MW = 4,2 dB HL; Median = 3,0 dB HL; STD = 9,3 dB HL

Unten:

N = 6; MW = 51,3 dB HL; Median = 53,9 dB HL; STD = 8,8 dB HL

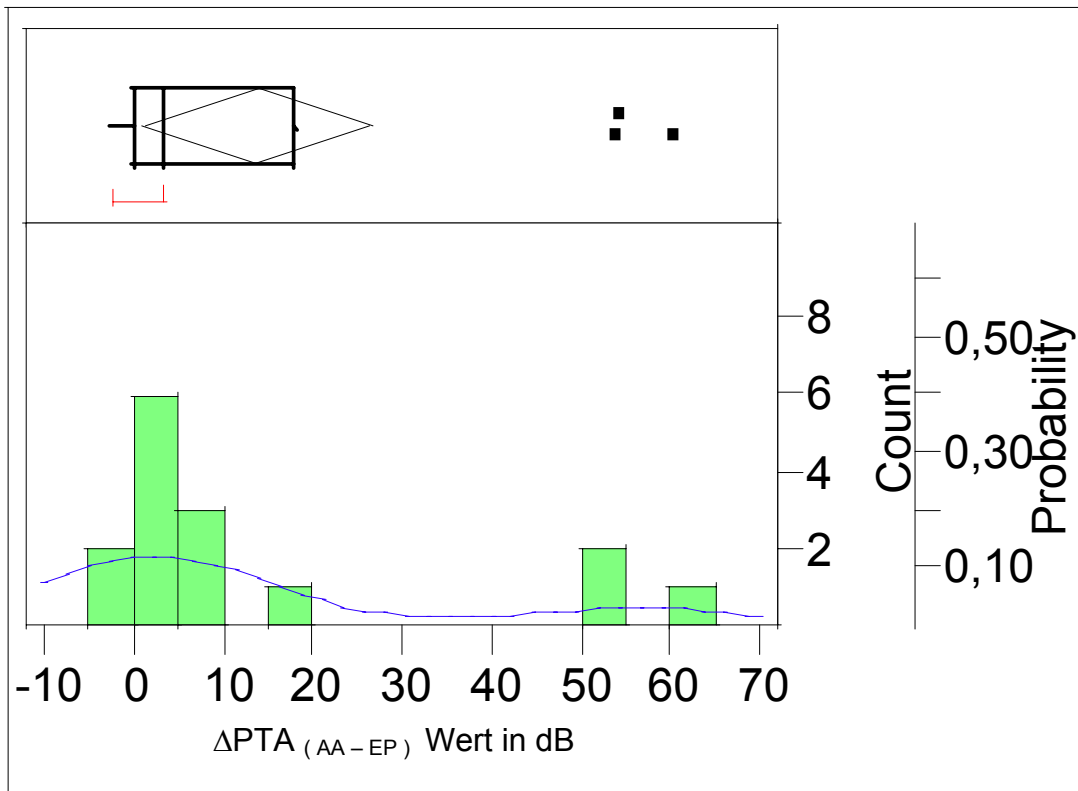


Abb. 13a Bimodale Verteilung der initial akut ertaubten Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren

y-Achse, Count, Zahl der Beobachtungen; Probability, Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Beobachtung.

N = 15; MW = 13,7 dB HL; Median = 3,5 dB HL; STD = 22,5 dB HL

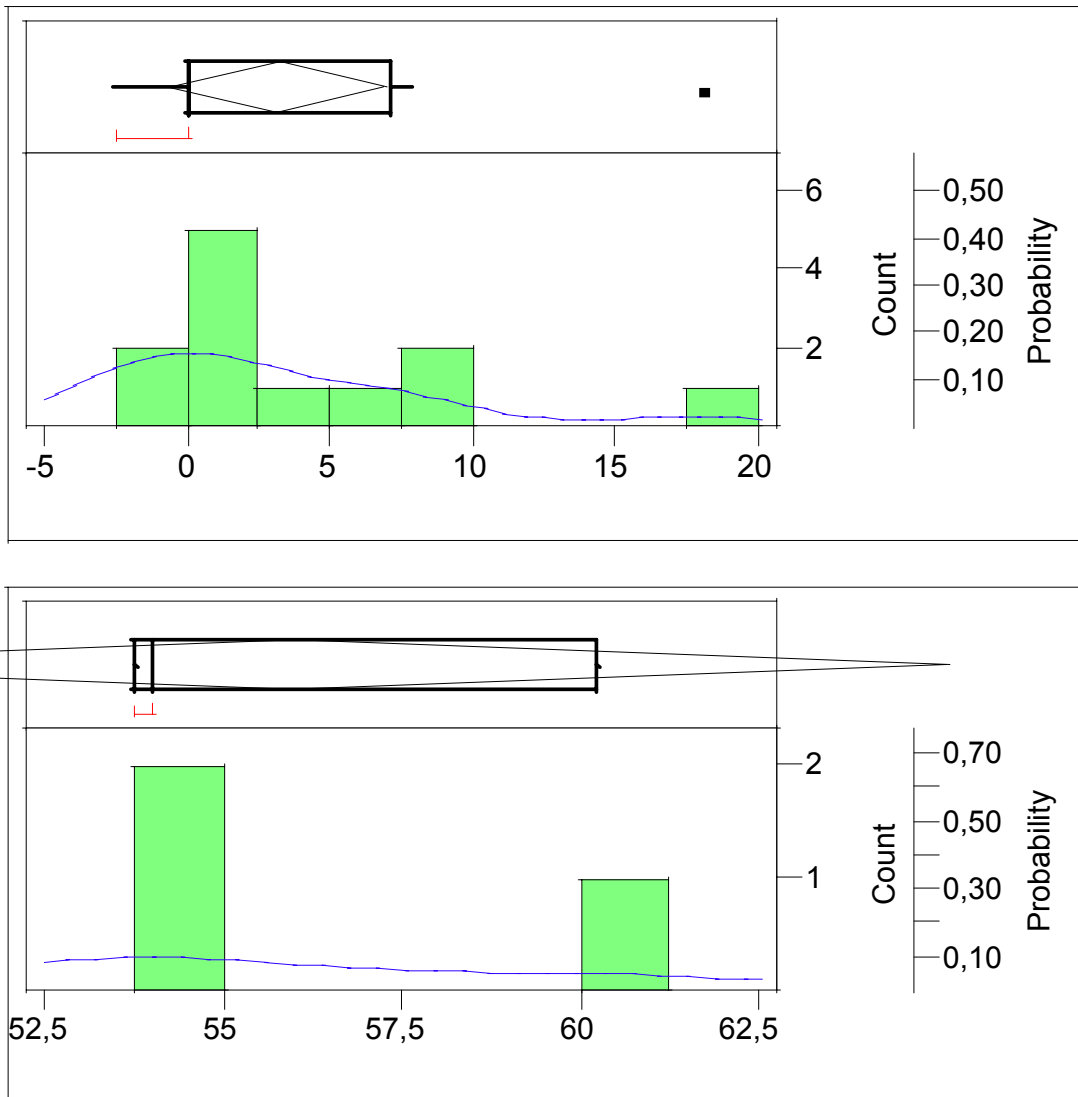


Abb. 13b Nicht normalverteilte Anteile

x-Achse,  $\Delta\text{PTA}_{(AA-EP)}$  Wert in dB; y-Achse, Count, Zahl der Beobachtungen; Probability, Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Beobachtung.

Oben:

N = 12; MW = 3,2 dB HL; Median = 0,00 dB HL; STD = 5,8 dB HL

Unten:

N = 3; MW = 56,0 dB HL; Median = 54,0 dB HL; STD = 3,7 dB HL

### 3.2.2. Fallzahlberechnungen für unterschiedliche Patientenkollektive

Abbildung 14 führt die berechneten Fallzahlen für die einzelnen Subgruppen auf. Die „**Fallzahl**“ ist die **Gesamtzahl** aller Patienten, die für eine klinische Studie benötigt würde, d.h. pro Gruppe ( Verum versus Placebo ) jeweils die Hälfte.

Die N-Zahl ist die Anzahl der Patienten, anhand derer die Fallzahlberechnung vorgenommen wurde.

Für bimodale Verteilungen ergaben sich zwei Möglichkeiten zur Fallzahlberechnung:

Fallzahlberechnung 1 fordert eine Vergrößerung um 10 % der Gruppe, die sich übermäßig stark verbessert.

Fallzahlberechnung 2 fordert eine Verdopplung des Anteils, der sich übermäßig stark verbessert.

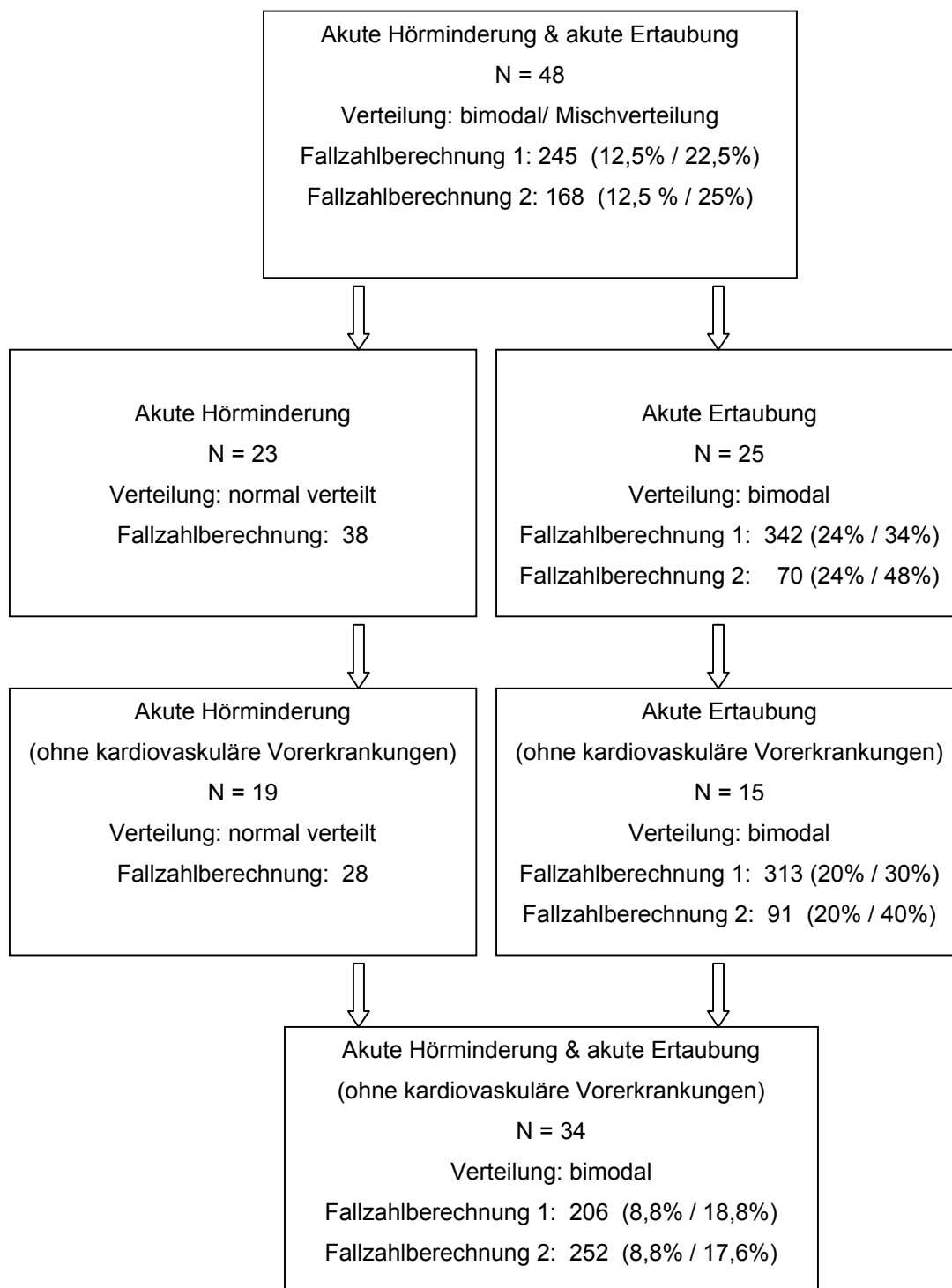


Abb. 14 Fallzahlberechnungen für unterschiedliche Patientenkollektive



### *3.3. Änderung der Hörschwelle nach lokaler Innenohrtherapie über einen Rundfensterkatheter*

#### 3.3.1. Demographische Daten

Insgesamt wurde die Änderung der Hörschwelle im Reintonaudiogramm nach ungenügender Erholung nach Standardtherapie und nachfolgender lokaler Innenohrtherapie über einen Rundfenstermikrokatheter (RWC) von 13 Patienten untersucht. Das Alter der Patienten betrug im Mittel 48,2 Jahre ( Median: 42 Jahre, 25% Quantil: 37 Jahre, 75% Quantil: 62 Jahre ) und zeigte eine normal verteilte Spannweite von 23 bis 68 Jahre. Eine Auftrennung der Patienten nach ihrem Geschlecht ergab 7 weibliche ( 53,8 % ) und 6 ( 46,2 % ) männliche Individuen. Das erkrankte Ohr war 7 mal ( 53,8 % ) rechts ( Männer: 4; Frauen: 3 ) und 6 mal ( 46,2 % ) links ( Männer: 2; Frauen: 4 ) lokalisiert.

#### 3.3.2. Beobachtungszeiträume

Aus Tabelle 6 wird ersichtlich, dass sich die Streuung der Beobachtungszeitpunkte von AA (Ausgangsaudiogramm) über EP (Endpunkt) nach LZ (Langzeitkontrolle) vergrößerte. Die Anzahl der Beobachtungen ( N ) nahm von AA nach LZ ab. Mit einer steigenden zeitlichen Beobachtungsdauer fehlten einige Ergebnisse von Nachuntersuchungen. Die einzelnen Beobachtungszeiträume überschneiden sich nicht.

Tab.6 Beobachtungszeiträume

AA: Ausgangsaudiogramm vor lokaler Innenohrtherapie. EP: Tonaudiogramm nach Beendigung der lokalen Innenohrtherapie LZ: Langzeitkontrolle Tonaudiogramm. MW, Mittelwert; STD, Standardabweichung; nv., normalverteilt ( Prob.< W ; > 0,05 ); log nv., log normalverteilt.

Beobachtungszeitpunkt	MW	Median	Min.	Max.	STD	Vert.	N
AA	12 d	10 d	5 d	21 d	6 d	log nv.	13
EP	83 d	76 d	56 d	132 d	25 d	nv.	12
LZ	693 d	788 d	205 d	943 d	248 d	nv.	7

3.3.3. Änderung der Hörschwelle im Reintonaudiogramm

3.3.3.1. Durchschnittliche Hörschwelle des „four-tone average“ ( PTA ) zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten

Tabelle 7 zeigt, dass die durchschnittliche Hörschwelle des PTA zu den Beobachtungszeitpunkten AA, EP und LZ jeweils normal verteilt war.

Tab. 7 Durchschnittliche Hörschwelle des PTA zu den Beobachtungszeitpunkten AA, EP und LZ

Durchschn. Hörschw.	MW	Median	Min.	Max.	STD	Vert.	N
PTA ( AA ) / dB HL	95,2	90,3	62,3	130,0	21,7	nv.	13
PTA ( EP ) / dB HL	71,8	67,9	27,0	128,3	27,6	nv.	12
PTA ( LZ ) / dB HL	75,0	83,0	31,5	124,0	30,7	nv.	7

### 3.3.3.2. Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle nach lokaler Innenohrtherapie

Die durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Verlauf von ca. zehn Wochen wurde zunächst für alle Patienten individuell bestimmt, bei denen sowohl Daten vom Messzeitpunkt AA, sowie vom Messzeitpunkt EP vorlagen. Es wurde die Änderung der individuellen Hörschwelle aus der Differenz des durchschnittlichen Hörverlustes zum Zeitpunkt AA und zum Zeitpunkt EP ermittelt ( Gleichung 2 ). Patienten, deren Hörschwellen sich verbesserten, zeigten sich in der Häufigkeitsverteilung ( Abbildung 15 ) mit einem positiven  $\Delta PTA_{(AA-EP)}$  – Wert in dB. Bei gleichbleibender Hörschwelle war dieser Wert gleich null und bei einer Verschlechterung der Hörschwelle negativ. Die Hörschwellenerholung in diesem Zeitraum war normal verteilt. Die mittlere Verbesserung der Hörschwelle betrug 22 dB.

Unterteilt man die Gesamtgruppe nach der Art und der Schwere des Hörverlustes in die Subgruppen Hörminderung (HM) und akute Ertaubung (AS), ergaben sich für die individuellen Differenzen der Hörschwelle jeweils Normalverteilungen:

- HM: n = 6; MW = 16,5 dB HL; STD = 23,6 dB HL; Median = 11,1 dB HL
- AS: n = 6; MW = 27,6 dB HL; STD = 18,2 dB HL; Median = 21,5 dB HL

Aufgrund der eingeschränkten Fallzahlen ist eine Untergliederung der Gesamtgruppe nur bedingt sinnvoll und aussagekräftig.

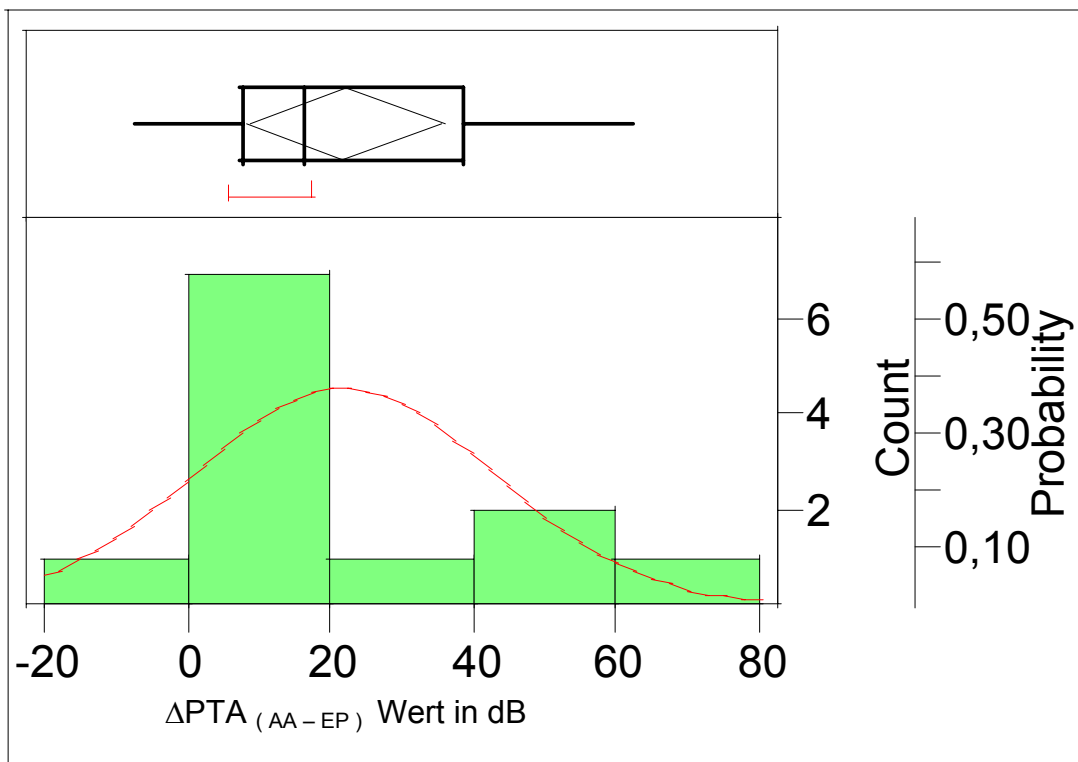


Abb. 15 Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle nach lokaler Innenohrtherapie

y-Achse, Count, Zahl der Beobachtungen; Probability, Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Beobachtung.

n = 12; MW = 22,0 dB HL ; STD = 20,9 dB HL ; Median = 16,3 dB HL

### 3.3.3.3. Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Langzeitverlauf

Die durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Langzeitverlauf war normal verteilt ( Abb. 16 ). Die mittlere Hörschwellenverbesserung betrug 14,4 dB HL. Im Vergleich zur kurzfristigen Verbesserung der Hörschwelle ( AA – EP ) schien die langfristige Änderung ( AA – LZ ) im Mittel zu stagnieren. Es kam sogar wieder zu einer leichten Verschlechterung. Die Aussagekraft dieser Beobachtung wurde allerdings durch die hohe Anzahl von „drop outs“ ( hier: n = 5; ca. 42 % ) eingeschränkt.

Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf eine weitere Subgruppenbildung verzichtet.

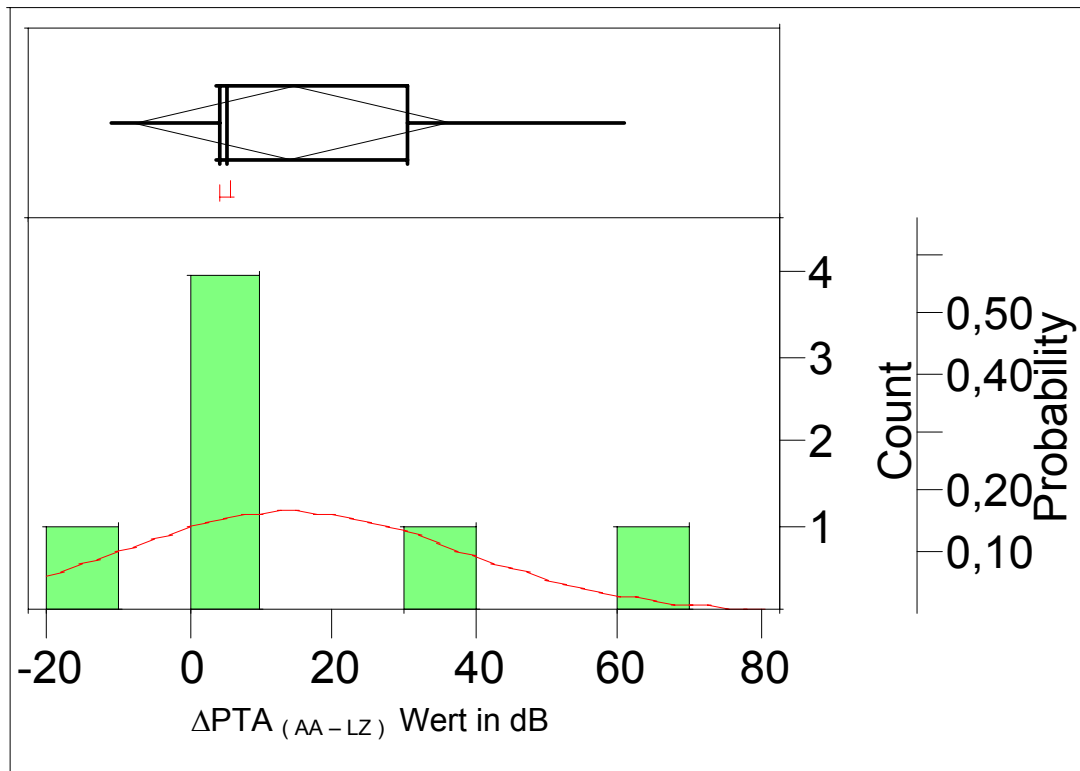


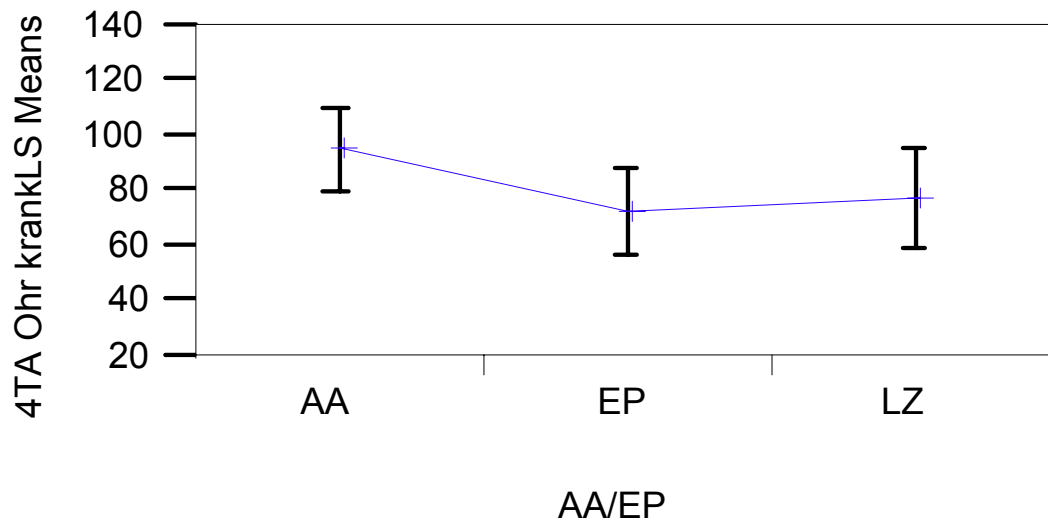
Abb. 16 Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Langzeitverlauf  
y-Achse, Count, Zahl der Beobachtungen; Probability, Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Beobachtung.

$n = 7$ ; MW = 14,4 dB HL ; STD = 23,7 dB HL ; Median = 5,0 dB HL

### 3.3.3.4. Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Verlauf der gesamten Beobachtungszeit

Mit dem Tukey HSD Test wurden Unterschiede der Häufigkeitsverteilungen der Mittelwerte zu den Beobachtungszeiträumen AA, EP und LZ bestimmt und auf statistische Signifikanz geprüft ( Abb. 17 ).

Tukey HSD Test zum statistischen Vergleich aller Mittelwertverteilungen ( HM und AS ) bei 32 Beobachtungen



Level	Least Sq Mean	Std Fehler	Mittelwert
AA A	95,2	7,2	95,2
EP B	72,8	7,4	71,8
LZ A B	77,9	8,5	75,0

Level, die nicht mit dem gleichen Buchstaben gekennzeichnet sind, sind signifikant verschieden.

Abb. 17 Durchschnittliche Änderung der Hörschwelle im Verlauf der gesamten Beobachtungszeit

x-Achse, AA/EP, Beobachtungszeitpunkt AA, EP oder LZ; y-Achse, 4TA Ohr krank LS Means, Mittelwerte der kleinsten Quadrate des PTA.

Der Tukey HSD Test zeigte mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ , dass sich die Verteilung des Mittelwertes zum Beobachtungszeitpunkt AA ( MW = 95,2 dB HL ), Level A, signifikant vom Beobachtungszeitpunkt EP ( MW = 71,8 dB HL ), Level B, unterschied. Der Beobachtungszeitpunkt LZ ( MW = 75,0 dB HL ), Level A, B, unterschied sich nicht signifikant von den Beobachtungszeitpunkten AA und EP. Nach einer initialen signifikanten Verbesserung der Hörschwelle von AA nach EP um ca. 23 dB HL verschlechterte sich diese im weiteren Verlauf ( EP nach LZ ) nicht signifikant um circa 3 dB HL.

Die Beobachtung zeigte, dass sich die Hörschwelle der im Rahmen der lokalen Innenohrtherapie mit einem Katheter behandelten Patienten kurzfristig, von AA nach EP, stärker verbesserte ( 23 dB HL ) als bei den Patienten ohne Katheter ( 9 dB HL ). Auch längerfristig zeichnete sich eine im Mittel um 4 dB HL größere Hörschwellenverbesserung der im Rahmen der lokalen Innenohrtherapie behandelten Patienten ab.

Tabelle 8 zeigt den Mittelwert der durchschnittlichen Hörschwellen (PTA) in dB HL für die Subgruppen HM und AS zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten.

Tab.8 Darstellung der Subgruppen und der Mittelwerte des PTA zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten

Level, die nicht mit dem gleichen Buchstaben gekennzeichnet sind, sind signifikant verschieden. Die Gültigkeit bezieht sich auf die jeweilige Zeile.

Subgruppen	Tukey HSD Test						
	n	AA	MW(AA)	EP	MW(EP)	LZ	MW(LZ)
HM	15	A	83,0 dB	A	66,5 dB	A	63,3 dB
AS	17	A	105,7 dB	B	77,1 dB	B	83,7 dB

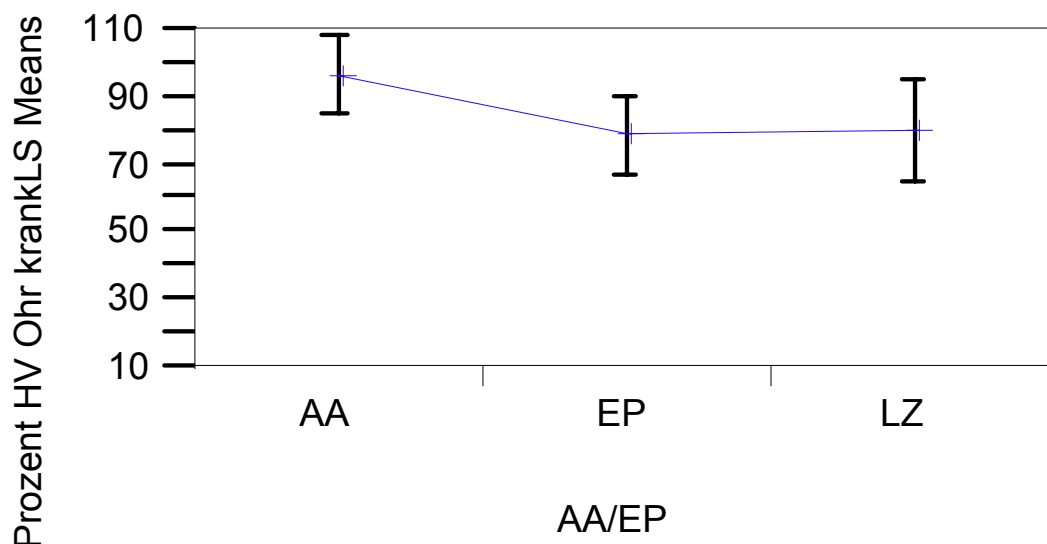
Die Subgruppe HM zeigte im Beobachtungszeitraum von AA ( 83,0 dB HL ) nach EP ( 66,5 dB HL ) eine Verbesserung des Mittelwertes des PTA, die allerdings nicht signifikant ist.

Langfristig ( nach LZ ) ( 63,3 dB HL ) blieb der Wert annähernd konstant und ist ebenfalls nicht signifikant verschieden vom Ausgangswert.

Die Subgruppe AS zeigte im Beobachtungszeitraum von AA ( 105,7 dB HL ) nach EP ( 77,1 dB HL ) im Mittel eine signifikante Verbesserung der Hörschwelle. Im weiteren Verlauf ( nach LZ ) ( 83,7 dB HL ) kam es wieder zu einer geringen Verschlechterung. Einen Eindruck von der klinischen Verbesserung der Hörschwelle akut ertaubter Patienten erhält man bei Betrachtung des prozentualen Hörverlustes nach Röser ( 1973 ), Tabelle 9.

### 3.3.3.5. Durchschnittliche Änderung des prozentualen Hörverlustes nach lokaler Innenohrtherapie im Langzeitverlauf

Tukey HSD Test zum statistischen Vergleich aller Mittelwertsverteilungen ( HM und AS ) bei 32 Beobachtungen anhand des prozentualen Hörverlustes



Level		Least Sq Mean	Std Fehler	Mittelwert
AA	A	96,8	5,3	96,8
EP	B	79,0	5,5	78,9
LZ	A B	80,1	7,0	80,7

Level, die nicht mit dem gleichen Buchstaben gekennzeichnet sind, sind signifikant verschieden.

Abb. 18 Durchschnittliche Änderung des prozentualen Hörverlustes nach lokaler Innenohrtherapie im Langzeitverlauf

x-Achse, AA/EP, Beobachtungszeitpunkt AA, EP oder LZ; y-Achse, Prozent HV Ohr krank LS Means, Mittelwerte der kleinsten Quadrate des prozentualen Hörverlustes nach Röser.



Der Tukey HSD Test zeigte mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ , dass sich die Verteilung des Mittelwertes zum Beobachtungszeitraum AA ( MW = 96,8 % ), Level A signifikant von dem Beobachtungszeitraum EP ( MW = 78,9 % ), Level B unterschied. Die Mittewertsverteilung des Beobachtungszeitraumes LZ ( MW = 80,7 % ), Level AB unterschied sich von den beiden vorhergehenden nicht signifikant.

Nach einer initialen Verbesserung blieb die Hörschwelle der Patienten im Mittel längerfristig ( von EP nach LZ ) annähernd konstant.

Auch in Bezug auf den prozentualen Hörverlust besserte sich die Hörschwelle der Patienten längerfristig nicht signifikant. Allerdings verblieb der Mittelwert der Katheter Gruppe auf einem konstanten Niveau, während hingegen der Mittelwert der retrospektiven Kontrollgruppe annähernd zu den Ausgangswerten zurückkehrte.

Tab.9 Prozentualer Hörverlust in der Subgruppe „akute Ertaubung“

Level ( AA, EP oder LZ ), die nicht mit dem gleichen Buchstaben gekennzeichnet sind, sind signifikant verschieden. Die Gültigkeit bezieht sich auf die jeweilige Zeile.

Subgruppe	Tukey HSD Test						
	n	AA	MW(AA)	EP	MW(EP)	LZ	MW(LZ)
AS	17	A	99,9 %	A	86,8 %	A	85,8 %

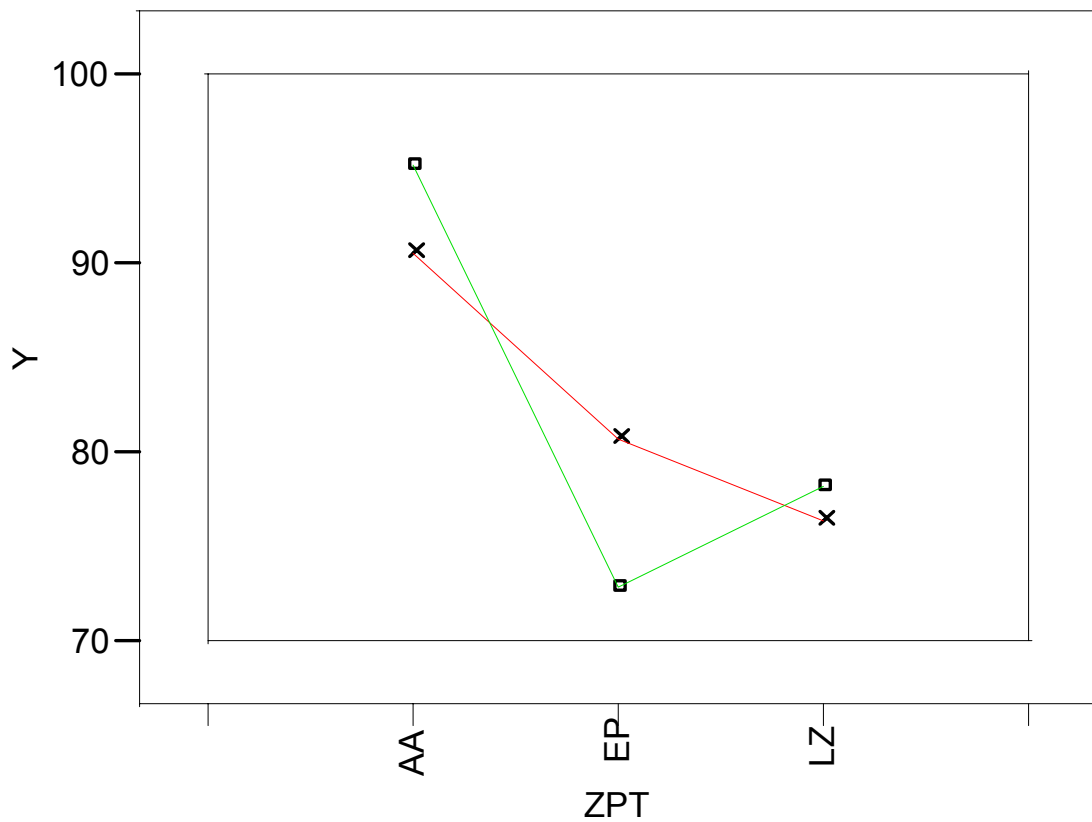
Im Beobachtungszeitraum von AA ( 99,9 % ) nach EP ( 86,8 % ) stellte sich bei initial akut ertaubten Patienten eine Verbesserung ein, die längerfristig, nach LZ ( 85,8 % ), annähernd konstant blieb. Die Änderungen des prozentualen Hörverlustes zu den einzelnen Beobachtungszeitpunkten waren jedoch nicht signifikant voneinander verschieden.

### 3.3.3.6. Vergleich der Veränderung der Hörschwelle bei Patienten mit und ohne lokaler Innenohrtherapie

Um überprüfen zu können, ob sich die Änderungen der Hörschwelle der Patienten mit lokaler Innenohrtherapie über die gesamte Beobachtungszeit signifikant von den Änderungen der Hörschwelle bei Patienten aus der historischen Kontrollgruppe unterscheiden, wurde eine multifaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Dabei wurden die Gruppen, die Beobachtungszeitpunkte, und die Wechselwirkung zwischen Zeitpunkten und Populationen berücksichtigt.

Aus Abbildung 19 wird ersichtlich, dass sich die Verläufe der Hörschwellen der zu vergleichenden Gruppen anhand der multifaktoriellen Varianzanalyse der durchschnittlichen Hörverluste (PTA) nicht signifikant voneinander unterscheiden ( $p = 0,14 > 0,05$ ). Graphisch bedeutet das, dass die einzelnen Strecken beider Verläufe auch parallel zueinander stehen könnten.

Die Behandlung mittels lokaler Innenohrtherapie über einen Rundfensterkatheter erbrachte somit noch keine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne lokale Innenohrtherapie.



Y **x** p **□** v

Abb. 19 Vergleich der Verläufe der Hörschwellen über die gesamte Beobachtungszeit für Patienten mit lokaler Innenohrtherapie ( □ ) und für Patienten ohne lokaler Innenohrtherapie ( x ).

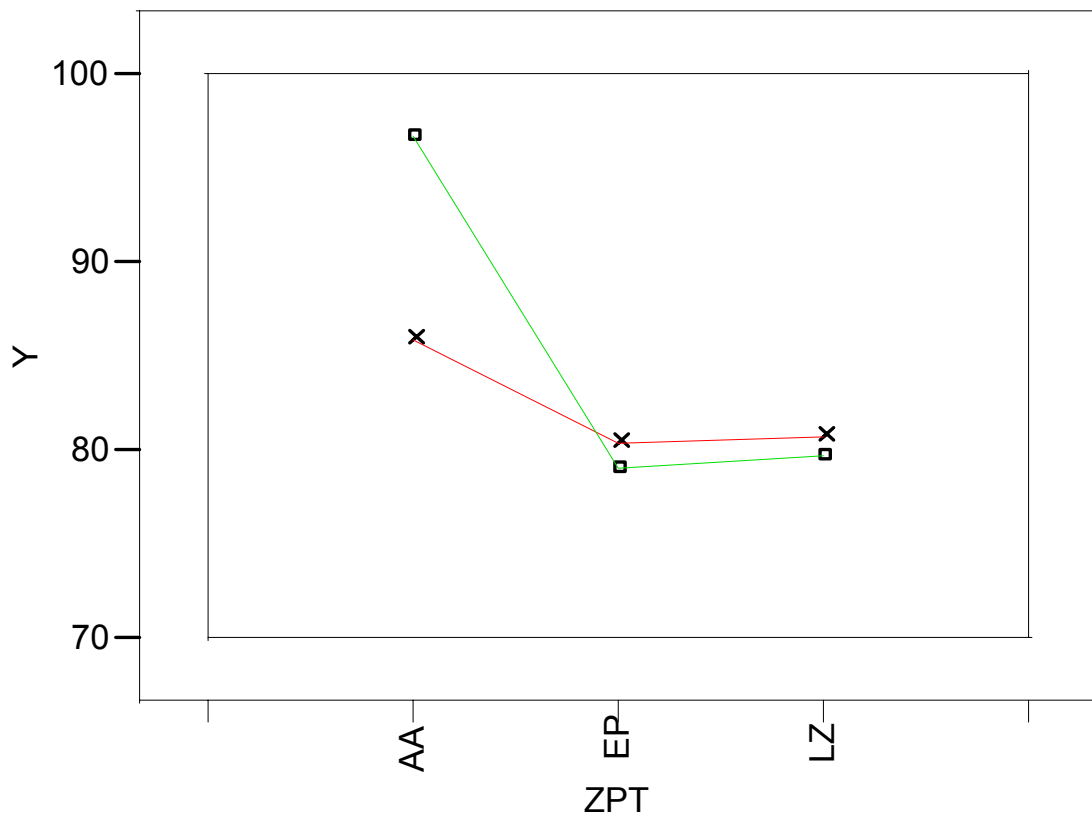
Zahl der Beobachtungen: N = 164

Die y-Achse zeigt den Mittelwert der kleinsten Quadrate ( LS Mean ) des PTA und die x-Achse den jeweiligen Beobachtungszeitpunkt ( ZPT ), AA, EP oder LZ.

### 3.3.3.7. Vergleich der Veränderung des prozentualen Hörverlustes bei Patienten mit und ohne lokaler Innenohrtherapie

Der Vergleich der Änderungen des prozentualen Hörverlustes mittels multifaktorieller Varianzanalyse zeigt, dass die beiden Gruppen sich signifikant voneinander unterscheiden ( $p = 0,032 < 0,05$ ), (Abb. 20). Graphisch bedeutet dies, dass die beiden Kurven nicht parallel zueinander verlaufen.

Die lokale Innenohrtherapie mittels Rundfensterkatheter schien somit einen signifikant unterschiedlichen Verlauf des Hörverlustes im Vergleich zum Spontanverlauf nach abgeschlossener Standardtherapie zu erbringen. Der prozentuale Hörverlust der Patienten, die eine nachfolgende lokale Therapie erhielten, verbesserte sich signifikant stärker im Vergleich zu der Gruppe von Patienten, die keine weitere lokale Therapie erhielten.



Y    x — p    □ — v

Abb. 20 Veränderung des prozentualen Hörverlustes für Patienten mit (□) und für Patienten ohne lokaler Innenohrtherapie (x.)

Zahl der Beobachtungen: N = 164

Die y-Achse zeigt den Mittelwert der kleinsten Quadrate ( LS Mean ) des prozentualen Hörverlustes nach Röser und die x-Achse den jeweiligen Beobachtungszeitpunkt ( ZPT ), AA, EP oder LZ.

### 3.3.3.7.1. Multifaktorielle Varianzanalyse der Subgruppen

Die multifaktorielle Varianzanalyse der Subgruppen zeigt Tabelle 10. Die Werte für p waren alle größer 0,05, d.h. die Mittelwerte der Hörschwelle für die Variablen PTA und % HV zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten unterschieden sich statistisch nicht signifikant.

Tab. 9 Multifaktorielle Varianzanalyse der Subgruppen AS und HM

Subgruppen	PTA	% HV
AS	P = 0,28; bei 84 Beobachtungen	P = 0,17; bei 84 Beobachtungen
HM	P = 0,18; bei 80 Beobachtungen	P = 0,40; bei 80 Beobachtungen

## 4. Diskussion

### 4.1. *Material und Methoden*

#### 4.1.1. Kriterien zur Patientenauswahl

Die Verwendung von Ein – bzw. Ausschlusskriterien führt stets dazu, dass ein Patientenkollektiv Selektionsmechanismen unterworfen ist. Auch bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine definierte Teilmenge der Gesamtheit von Patienten, die an einer akuten, sensorineuralen Schwerhörigkeit (ASS) erkrankt sind. Die Ergebnisse dieser Arbeit können deshalb nicht uneingeschränkt auf das Gesamtbild der akuten, sensorineuralen Schwerhörigkeit übertragen werden. Es wurde der Hörverlust im Bereich der Frequenzen des Hauptsprachbereichs untersucht. Grundvoraussetzung für eine Aufnahme war auch eine bestimmte quantitative Ausprägung sowie die Therapieresistenz des Krankheitsbildes, da bei Patienten mit einer sehr deutlichen Ausprägung und Therapieresistenz des Hörverlustes eine signifikante Verbesserung des Hörvermögens mit einem neuen, effektiven Therapieverfahren deutlicher hervortreten sollte, als bei Patienten mit einer geringen initialen Ausprägung des Hörverlustes [14].

Durch die Verwendung gleicher Kriterien zur Patientenauswahl sowohl für die Fälle, die keine anschließende lokale Innenohrtherapie über einen Katheter erhielten, als auch für die Fälle, die eine anschließende lokale Behandlung erhielten, wurde versucht, Bedingungen für eine Vergleichbarkeit des Verlaufs der Hörschwellenveränderung in beiden Gruppen zu schaffen.

#### 4.1.2. Nachteile einer retrospektiven Datenanalyse

Ein Hauptproblem retrospektiver Datenanalysen besteht in der Unvollständigkeit von Daten. Vor allem bei einer Nachbeobachtung über einen längeren Zeitraum nimmt die Zahl der Patienten, von denen auch zu späteren Zeitpunkten ausreichend Daten dokumentiert sind, kontinuierlich ab. Für das

Fehlen von Daten zu späteren Beobachtungszeitpunkten gibt es vielfältige Gründe: Tod des Patienten, Wegzug des Patienten, fehlender Leidensdruck nach ausreichender Erholung und Resignation nach mangelndem Therapieerfolg. Ähnlich dem „lost to follow up“ bei prospektiven Studien schränkt dies die Aussagekraft einer Studie, so auch dieser, ein. In der vorliegenden Untersuchung wurde versucht, durch persönliches Anschreiben der Patienten, mit der Bitte um Bereitstellung von Daten aus tonaudiometrischen Kontrolluntersuchungen bei niedergelassenen HNO - Ärzten, dieses „lost to follow up“ möglichst gering zu halten. Dennoch erfährt das Patientenkollektiv durch dieses „lost to follow up“ eine Selektion, welche tatsächliche Gegebenheiten verfälschen kann.

Bei der Katheter-Gruppe lässt sich der Gesamtverlauf über einen längeren Zeitraum mit geringeren Datenverlusten verfolgen. Allerdings ist die Zahl der bisher mit einem Rundfenster-Katheter behandelten Patienten mit  $n = 13$  sehr gering. Auch hier besteht das Problem einer anzunehmenden fehlerbelasteten Verallgemeinerung für den Verlauf der Hörschwelle nach lokaler Innenohrtherapie aufgrund einer zu geringen Zahl behandelter Patienten.

Mit Hilfe der multifaktoriellen Varianzanalyse lassen sich dennoch beide Gruppen gesondert auswerten und miteinander vergleichen.

Aus den oben genannten Gründen ist eine generelle Gültigkeit bzw. allgemeine Übertragbarkeit jedoch nicht oder nur eingeschränkt gegeben.

#### 4.1.3. Gliederung des Patientenkollektives

Unter der Diagnose akute, idiopathische Hörminderung oder „Hörsturz“ werden bisher eine Vielzahl von Erkrankungen mit vermutlich unterschiedlicher aber unbekannter Ursache zusammengefasst, einheitlich therapiert und statistisch als Einheit behandelt. Darin liegt eine mögliche Ursache für die bisherigen, unbefriedigenden Therapieergebnisse [47]. Deshalb haben wir versucht, die Gesamtheit der Gruppe nach Schwere des Hörverlustes und nach anamnestischen Gesichtspunkten zu untergliedern [16] [81]. Die Subgruppenbildung nach Schwere des Hörverlustes erfolgte anhand des



prozentualen Hörverlustes nach Röser ( 1973 ). Die Bezeichnung „Taubheit“ ergibt sich ab einem bestimmten Hörverlust in dB für die Frequenzen 0,5 kHz, 1,0 kHz, 2,0 kHz und 4,0 kHz, wenn die Gesamtprozentzahl für den Hörverlust 100 % erreicht. Fraglich bleibt aber auch hier die Homogenität dieser Gruppe und die Validität dieser Definition der Taubheit. Der prozentuale Hörverlust nach Röser ist ein empirischer Wert, der im Rahmen von Begutachtungen Anwendung findet und sich vor allem auf die klinisch-praktische Relevanz eines tonaudiometrischen Hörverlustes stützt. [26].

#### 4.1.4. Nicht messbare Hörverluste

Bei Hörverlusten, die größer waren als die entsprechende Messgrenze des Audiometers, wurde zur Quantifizierung der Tongehörschwelle der Wert der tonaudiologischen Messgrenze des Audiometers entsprechend den Angaben des Geräteherstellers eingesetzt (130 dB HL). Diese Festlegung wurde alleinig zum Zwecke der Möglichkeit einer Quantifizierung getroffen.

## 4.2. Ergebnisse

### 4.2.1. Demographische Daten

Bei der durchgeführten retrospektiven Auswertung der Patienten ohne Katheterbehandlung waren etwas mehr Männer ( n = 34; 58,6 % ), als Frauen ( n = 24; 41,4 % ) betroffen. Dennoch scheint der Anteil beider Geschlechter bei einer entsprechend großen Fallzahl annähernd gleich zu sein, wie in der Literatur beschrieben [20] [24] [33]. Es zeigte sich keine wirkliche Bevorzugung eines Geschlechts.

Das Alter betrug im Mittel 52 Jahre, 75 % der Patienten waren älter als 43 Jahre. Diese Angaben entsprechen denen aus der Literatur, wo das Alter im Mittel mit 50 Jahren, bzw. einer 75 % Quantile von 40 Jahren angegeben wird [8].

Allerdings sind auch circa 20-jährige Patienten von diesem schweren Krankheitsbild betroffen [8] [13] [19]. Berücksichtigt werden muss die Tatsache der Altersbeschränkung bei dieser Untersuchung, welche nur Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahre erfasste. Dennoch scheint eine schwere, therapierefraktäre Hörminderung tendenziell häufiger bei älteren Patienten aufzutreten.

Eine eindeutige Bevorzugung der Seite des betroffenen Ohres zeigte sich bei den Patienten ohne Rundfensterkatheter Behandlung nicht. Beide Ohren waren, wie auch in der Literatur berichtet, nahezu gleich häufig betroffen [19]. Der Anteil des linken Ohres betrug 58,6 % ( n = 34 ), der Anteil des rechten Ohres betrug 41,4 % ( n = 24 ).

Bei den Patienten, die einen Rundfensterkatheter erhielten, war ebenfalls keine Bevorzugung eines Geschlechts ( weiblich: n = 7; 53,8 % und männlich: n = 6; 46,2 % ), bzw. einer Seite ( rechts: n = 7; 53,8 % und links: n = 6; 46,2 % ) erkennbar.

Lediglich das mittlere Alter lag mit 48 Jahren um ca. vier Jahre niedriger als das der Gruppe ohne Rundfensterkatheter.

#### 4.2.2. Beobachtungszeiträume

Ein Problem der retrospektiven Aktenauswertung besteht darin, dass die Verfügbarkeit der Patientendaten in den beobachteten Zeiträumen stark variieren kann. Einheitliche Messzeitpunkte für alle aufgenommenen Individuen waren nicht zu erreichen. Für den Beobachtungszeitpunkt EP lagen der Mittelwert mit 49,5 Tagen sowie der Median mit 46,0 Tagen außerhalb des angestrebten Zielbereiches von 26 bis 35 Tagen. Ein Grund dafür liegt in der Tatsache, dass bei diesen Patienten der stationäre Aufenthalt in der Klinik nie länger als 10 Tage betrug. Tonaudiometrische Kontrolluntersuchungen wurden zumeist von niedergelassenen HNO-Ärzten durchgeführt, ohne ein zeitlich

streng festgelegtes Zeitschema einzuhalten. Mit steigender Beobachtungsdauer kam es zu einer Zunahme der Spannweite des Beobachtungszeitpunktes.

Bei der Gruppe der Patienten, die einen Rundfensterkatheter im individuellen Heilversuch erhielten, wurde der Mittelwert mit 83,1 Tagen und der Median mit 75,5 Tagen des Beobachtungszeitpunktes für EP zeitlich noch weiter nach hinten verschoben. Grund hierfür ist die Tatsache, dass die Zeit nach Abschluss der Standardtherapie mit weiterbestehender therapierefraktärer Erkrankung und Beginn der Katheterbehandlung individuell festgelegt wurde. Ein weiterer Punkt war eine uneinheitliche Dauer der Katheterbehandlung durch unerwünschte Ereignisse wie z.B. Katheterdislokationen ( siehe auch 4.2.5.2.).

Eine Vergleichbarkeit der Daten der historischen Kontrollgruppe ohne lokale Innenohrtherapie mit den Daten der Gruppe der Patienten mit lokaler Innenohrtherapie setzt möglichst gleiche Beobachtungszeitpunkte voraus. Durch gewisse Unterschiede des Mittelwertes und des Medians der einzelnen Beobachtungszeitpunkte ist ein exakter Vergleich, zeitlich gesehen, nicht möglich. Dennoch erlaubt eine Gegenüberstellung beider Gruppen mittels einer multifaktoriellen Varianzanalyse eine Abschätzung von Unterschieden in der zeitlichen Änderung der Hörschwelle. Entsprechend den Angaben der Literatur zeigen ausgeprägte, therapierefraktäre Erkrankungen dieser Art eine schlechte Prognose für eine Hörerholung [12] [13] [24]. Des weiteren sind Hörerholungen bei persistierendem Hörverlust nach einer Zeit von circa 6 Wochen selten [10] [73] [81]. Nach 42 Tagen scheint eine Erholung der Hörschwelle sehr unwahrscheinlich. Die Mittelwerte, bzw. Medianwerte, liegen bei den beiden hier miteinander verglichenen Therapiegruppen mit 49,5 d, bzw. 46,0 d ( Gruppe 1, ohne Katheter ) und mit 83,1 d, bzw. 75,5 d ( Gruppe 2, mit Katheter ) über dieser zeitlichen Grenze. Ähnliches gilt für die Langzeit-Beobachtung (Beobachtungszeitpunkt LZ). Deshalb scheint eine sinnvolle Vergleichbarkeit der Hörerholung beider Gruppen trotz Unterschiede in den Beobachtungszeitpunkten möglich.

#### 4.2.3. Änderung der Hörschwelle im Reintonaudiogramm ( Patienten ohne Rundfensterkatheter )

##### 4.2.3.1. Verlauf ungefähr fünf Wochen und circa ein Jahr nach Abschluss einer Standardtherapie

Betrachtet man die durchschnittliche Änderung der Hörschwelle anhand der Differenzen des durchschnittlichen Hörverlustes (PTA) im gesamten beobachteten Zeitraum ( AA – EP; AA – LZ ), zeigt sich zunächst eine stetige Verbesserung der Hörschwelle. Häufigkeitsverteilung der Differenz des PTA; innerhalb von ca. fünf Wochen ( AA – EP ) : MW = 10,1 dB HL , Median = 3,9 dB HL ; innerhalb von ca. einem Jahr ( AA – LZ ) : MW = 16,8 dB HL , Median = 12,4 dB HL . Bezogen auf den PTA - Ausgangswert zum Zeitpunkt AA könnte somit für die Gesamtheit der Patienten im Laufe eines Jahres mit einer im Mittel stetigen Verbesserung des Hörvermögens gerechnet werden.

Allerdings ist die Verteilung der Differenzen des PTA ( AA – EP ) für alle Patienten *bimodal*. Die beiden Untergruppen des bimodalen Verlaufs zeigen für alle aufgenommenen Patienten Normalverteilungen. Eine große Gruppe von 42 Patienten erholte sich in diesem Zeitraum kaum ( MW = 4,2 dB HL ; Med. = 3,0 dB HL ; STD = 9,3 dB HL ), eine kleine Gruppe von 6 erholte sich sehr stark ( MW = 51,3 dB HL ; Med. = 53,9 dB HL ; STD = 8,8 dB HL ). Bei der kleinen Gruppe war der Langzeitverlauf von nur noch vier Patienten beobachtbar ( zwei Pat. „lost to follow up“ ). Von diesen vier Patienten zeigte lediglich einer eine weitere Verbesserung ( EP – LZ = 31,5 dB HL ). Bei den anderen drei Patienten verschlechterte sich das Hörvermögen wieder. Von der großen Gruppe sich nur wenig bzw. kaum erholender Patienten war der Langzeitverlauf für 22 Patienten zu beschreiben ( zwanzig Patienten „lost to follow up“ ). Von diesen 22 Patienten zeigten zwölf Patienten eine Hörerholung von bis zu 43,8 dB HL. Die Hörschwelle eines Patienten blieb konstant. Bei den restlichen 9 Patienten verschlechterte sich das Hörvermögen. Vom Ausmaß der initialen Hörverbesserung kann deshalb prognostisch nicht auf die Hörerholung im längerfristigen Verlauf geschlossen werden. Von allen auswertbaren Patienten

kam es im Vergleich von AA und LZ bei 20 ( 76,9 % ) zu einer Verbesserung der Hörschwelle, bei 4 ( 15,4 % ) zu einer Verschlechterung der Hörschwelle und bei 2 ( 7,7 % ) Patienten blieb die Hörschwelle konstant. Graphisch und statistisch zeigt sich dies in der Tatsache, dass für Patienten, für welche ein Langzeit – Wert existiert, die Differenz des durchschnittlichen Hörverlustes ( $PTA_{(EP - LZ)}$ ) keine *bimodale* sondern eine *normale* Verteilung zeigt ( MW = 2,3 dB HL ; Med. = 1,3 dB HL ; STD = 19,0 dB HL ). Die Gruppe der initial sehr stark verbesserten Patienten kann nicht mehr von der anderen Gruppe abgegrenzt werden.

Die Literatur beschreibt bisher, dass nach einem initialen Hörgewinn unter Standardtherapie innerhalb der ersten vier Wochen, eine weitere Verbesserung des Hörvermögens zunehmend unwahrscheinlich wird [10] [81] [82]. Auch nach Eichhorn (1984) fällt die Hörschwelle nach initialem Hörgewinn unter Standardtherapie wieder um jährlich 1,2 dB HL [47]. Allerdings wurden die ertaubten Patienten nicht erfasst. Des weiteren fehlt in dieser Arbeit eine exakte Darlegung des Nachbeobachtungsplanes im Zeitraum nach erfolgter Standardtherapie und einem Jahr. Es wird nicht ersichtlich, bis zu welchem Zeitpunkt Hörverbesserungen als möglicherweise therapiebedingt eingestuft wurden.

Wird nun die Gesamtheit der Patienten in die Subgruppen „akute Ertaubung“ und „schwere Hörminderung“ aufgeteilt, zeigt sich für die Subgruppe der „schweren Hörminderung“ eine leichte Verbesserung der Hörschwelle, bezogen auf den Ausgangswert (AA) und die Differenz des PTA, um

( AA – EP ) 6,1 dB HL ( Mittelwert ); bzw. 4,3 dB HL ( Median ), und um

( AA – LZ ) 7,2 dB HL ( Mittelwert ); bzw. 9,3 dB HL ( Median ).

Bildet man die Differenz (EP – LZ) für diese Patientengruppe zeigt sich bei n = 12 Patienten eine Normalverteilung mit dem Mittelwert: – 1,90 dB HL ; dem Median: 2,0 dB HL und einer Standardabweichung von 21,4 dB HL . Die Differenz (EP – LZ) aus den Mittelwerten zu den Beobachtungszeitpunkten EP und LZ liegt somit im Bereich der „test-retest“ Variabilität für hörgeschädigte Ohren („test-retest“ Variabilität, 5,0 dB HL ) [88].

D.h. nach einer gewissen Zeit ( hier EP: ca. fünf weitere Wochen nach AA ) besteht auch hier ein Trend zu einer Verschlechterung der Hörschwelle, die aber kleiner, als die „test-retest“ Variabilität ist. Von allen auswertbaren Patienten kam es im Vergleich der Beobachtungszeitpunkte AA und LZ bei 9 ( 75 % ) zu einer Verbesserung der Hörschwelle und bei 3 ( 25 % ) zu einer Verschlechterung der Hörschwelle.

Zum Verlauf der Hörschwelle akut ertaubter Patienten lagen, wahrscheinlich aufgrund der schwierigen Quantifizierbarkeit einer Ertaubung, keine Daten aus der Literatur vor. Eichhorn (1984) berichtet jedoch von einem akut ertaubten Patienten, der ohne Erfolg behandelt wurde, und einen Monat nach stationärer Entlassung ein normales Hörvermögen vorwies [47].

In der vorliegenden Arbeit konnte für die Verteilung der Hörschwellenerholung ( AA – EP ) für diese Gruppe ( „akute Ertaubung“ ) ein *bimodaler* Verlauf beobachtet werden. Eine große Gruppe von  $n = 19$  Patienten erholte sich in diesem Zeitraum kaum ( MW = 1,9 dB HL ; Med. = 0,0 dB HL ; STD = 6,9 dB HL ).

Eine kleine Gruppe von  $n = 6$  erholte sich sehr stark ( MW = 51,3 dB HL ; Med. = 53,9 dB HL ; STD = 8,8 dB HL ). Von der kleinen Gruppe war noch ein PTA ( LZ ) Wert für  $n = 4$  bestimmbar ( zwei Pat. „lost to follow up“ ). Von diesen vier Patienten zeigte lediglich einer eine weitere Verbesserung ( EP – LZ = 31,5 dB HL ). Bei den anderen drei Patienten verschlechterte sich das Hörvermögen wieder.

Diese kleine Gruppe ist identisch mit der kleinen Gruppe des bimodalen Verlaufs ( AA – EP ) aller Patienten.

Von der großen Gruppe war noch ein PTA ( LZ ) Wert für  $n = 10$  bestimmbar ( 9 Pat. „lost to follow up“ ). Von diesen 10 Patienten zeigten immerhin 7 Patienten eine Hörerholung von bis zu 43,8 dB HL . Die Hörschwelle eines Patienten blieb konstant. Bei den anderen beiden Patienten verschlechterte sich das Hörvermögen wieder. D.h. von der Stärke der initialen Hörverbesserung kann auch hier nicht prognostisch auf die Hörerholung im längerfristigen Verlauf geschlossen werden. Graphisch und statistisch zeigt sich dies in der Tatsache, dass die Differenzen der Hörschwellen der Patienten, für

welche ein Langzeitwert existiert ( EP – LZ ), keine bimodale sondern eine *normale* Verteilung zeigen ( MW = 6,0 dB HL ; Med. = 2,5 dB HL ; STD = 16,6 dB HL ).

Bezogen auf den Ausgangswert der Hörschwelle zum Beobachtungszeitpunkt AA zeigte sich eine Normalverteilung der Differenzen des PTA ( AA – LZ ), ( MW = 25,0 dB HL ; Med. = 19,0 dB HL ; STD = 26,7 dB HL ). Es kommt hierbei, über einen Zeitraum von einem Jahr gesehen, zu einer mittleren Hörerholung von ca. 25 dB HL . Von allen ausgewerteten Patienten kam es im Vergleich der Beobachtungszeitpunkte AA und LZ bei 11 Patienten ( 78,6 % ) zu einer Verbesserung der Hörschwelle, bei einem ( 7,1 % ) zu einer Verschlechterung der Hörschwelle und bei zwei Patienten ( 14,3 % ) blieb die Hörschwelle konstant.

Untersucht man nun für alle Patienten den zeitlichen Verlauf der durchschnittlichen Hörschwelle auf signifikante Unterschiede zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten anhand des Tukey HSD Test unter Berücksichtigung des „lost to follow up“, erkennt man, dass sich nur der Mittelwert der Hörschwellen zum initialen Beobachtungszeitpunkt von den beiden PTA – Mittelwerten der späteren Beobachtungszeitpunkte signifikant unterscheidet. Mit einer signifikanten Hörschwellenveränderung zwischen dem frühen (EP) und späten Beobachtungszeitraum (LZ) kann somit nicht mehr gerechnet werden. Der Mittelwert des PTA verbessert sich von 90,6 dB HL zum Beobachtungszeitpunkt AA auf 79,7 dB HL zum Beobachtungszeitpunkt LZ um 10,8 dB HL.

Für den prozentualen Hörverlust nach Röser ( 1973 ) ergab sich im Mittel für die Gesamtheit der Patienten initial eine signifikante Verbesserung vom Beobachtungszeitpunkt AA; MW = 85,9 %, nach EP; MW = 80,9 %, um 5,0 %. Die Hörschwelle zum Zeitpunkt LZ unterscheidet sich im Mittel mit 84,4 % kaum vom Ausgangswert zum Zeitpunkt AA.

Für Patienten aus der Gruppe „schwere Hörminderung“ zeigen sich keine signifikanten Unterschiede des PTA-Mittelwertes zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten. Der Mittelwert des PTA verbessert sich tendenziell

aber statistisch nicht signifikant von 67,1 dB HL zum Beobachtungszeitpunkt AA auf 62,7 dB HL zum Beobachtungszeitpunkt LZ um 4,4 dB.

Für die akut ertaubten Patienten unterscheidet sich wieder nur der PTA - Mittelwert des initialen Beobachtungszeitraumes von den beiden PTA – Mittelwerten der späteren Beobachtungszeiträumen signifikant. Mit einer signifikanten Hörveränderung zwischen dem frühen (EP) und späten (LZ) Beobachtungszeitraum kann somit nicht gerechnet werden. Der Mittelwert des PTA verbessert sich von 115,7 dB HL zum Beobachtungszeitpunkt AA auf 94,4 dB HL zum Beobachtungszeitpunkt LZ um 21,3 dB. Diese starke zahlenmäßige Verbesserung scheint doch sehr zu überraschen, geht die Literatur doch davon aus, dass ein stark ausgeprägter Hörverlust eine schlechte Erholungsprognose anzeigt [10] [12] [13] [24]. Zieht man nun allerdings die Verlaufsauswertung anhand des klinisch-praktisch relevanteren prozentualen Hörverlustes nach Röser ( 1973 ) hinzu, zeigt sich hier auch kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte des prozentualen Hörverlustes nach Röser ( 1973 ) zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten. Der Mittelwert des prozentualen Hörverlustes nach Röser ( 1973 ) verbessert sich von 96,5 % zum Beobachtungszeitpunkt AA auf 93,5 %, zum Beobachtungszeitpunkt LZ um nur 3,0 Prozentpunkte. Die Mittelwerte des prozentualen Hörverlustes nach Röser ( 1973 ) zu den entsprechenden Beobachtungszeitpunkten ( AA ), ( EP ) und ( LZ ) unterscheiden sich nur wenig, und nicht signifikant voneinander.

Die entstandene Diskrepanz der Ergebnisse des PTA und des prozentualen Hörverlustes nach Röser ( 1973 ) wird dadurch erklärt, dass der festgelegte Wert von 130 dB ( HL ), als Messgrenze des Untersuchungsgerätes, für nicht messbare Hörschwellen möglicherweise ein ungeeigneter Wert ist [16] [26].

Die hier auch untersuchte Variable des „PTA relativ“, die Trainingseffekte, die Abhängigkeit von Untersucher und Gerät sowie einen gewissen Habituationsgrad der Patienten berücksichtigt, zeigt ähnliche Ergebnisse wie die Auswertung ohne Berücksichtigung des Gegenohres. Die „test – retest“ Variabilität des PTA wird in der Literatur unter standardisierten Bedingungen bei eingeschränkt Hörenden schon mit 5,0 dB HL angegeben [88]. Es scheint also



so zu sein, dass diese Faktoren keinen wesentlichen Einfluss auf die Vergleichbarkeit gemessener Daten, zu verschiedenen, auch weiter auseinanderliegenden Zeitpunkten, ausüben.

Trotz einzelner guter kontinuierlicher Hörverbesserungen im Verlauf von ca. einem Jahr ist die Prognose für die meisten Patienten schlecht. Eine einseitige schwere Hörminderung bedeutet für den Patienten auch längerfristige massive Lebenseinschnitte. Eine verminderte Lebensqualität und zunehmende soziale Isolierung bedeuten einen erheblichen Leidensdruck. Daraus ergibt sich ein erheblicher Therapiebedarf.

#### 4.2.4. Fallzahlberechnungen für unterschiedliche Patientenkollektive

Für die Durchführung klinischer Studien müssen u.a. Fallzahlen geschätzt werden. Dazu ist es auch notwendig, den Spontanverlauf bzw. den Verlauf in der geplanten Kontrollgruppe zu kennen.

Da es durch den retrospektiven Aspekt der hier vorliegenden Studie nicht bei allen Patienten möglich war, die Zeiträume genau einzuhalten, wurden die entsprechenden Verläufe analysiert und mit der bisherigen, publizierten Literatur verglichen. Bei der Patientenauswahl wurde sehr konservativ vorgegangen. In der Literatur wird die größte Spontanerholungsrate in den ersten Tagen nach dem Hörverlust beschrieben [4] [5] [81]. Nach ca. vier Wochen wird eine Erholung zunehmend unwahrscheinlich. Dadurch führen Beobachtungen zu früheren Zeitpunkten mit einem größeren Zeitintervall zwischen AA und EP möglicherweise zu stärkeren Hörvermögenserholungen als Beobachtungen zu späteren Zeitpunkten. Für die hier berechneten Fallzahlen bedeutet dies, dass sie durch möglichen Einschluss von Fällen der Frühphase der Erkrankung höher liegen können, als in der Realität notwendig.

Durch die beiden verschiedenen Häufigkeitsverteilungen, zum einen *bimodal*, zum anderen *normal*, können die einzelnen Fallzahlen der Subgruppen und der Gesamtheit der Patienten nicht einheitlich berechnet werden. Für jede

Verteilungsart wurde ein passendes Modell gewählt, das die Eigenheiten der jeweiligen Verteilung berücksichtigt.

An der Fallzahlberechnung wird deutlich, wie wichtig eine Unterteilung des Krankheitsbildes der akuten, sensorineuralen Schwerhörigkeit im kurzfristigen Verlauf in die beiden Gruppen: „akute Ertaubung“ und „schwere Hörminderung“ ist [16] [26] [29] [81]. Sollen klinische Studien geplant werden, können sich sonst sehr hohe Fallzahlen ergeben, wenn man die Gesamtheit aller Patienten betrachtet. Dies würde zu einem erhöhten organisatorischen Aufwand und zu höheren Kosten führen. Die Subgruppenunterteilung erlaubt nun für die Gruppe „schwere Hörminderung“ eine erhebliche Reduktion der erforderlichen Fallzahl. Eine klinische Studie für diese Fallzahl kann somit eher an einem Studienzentrum oder wenigen Studienzentren auch bei seltenen Krankheitsbildern durchgeführt werden. Für klinische Studien mit „akut erlaubten“ Patienten scheint, in Anbetracht der hohen Fallzahl, eine Multicenter Studie unumgänglich.

#### 4.2.5. Änderung der Hörschwelle im Reintonaudiogramm bei Patienten mit lokaler Innenohrtherapie über einen Rundfensterkatheter

##### 4.2.5.1. Verlauf ungefähr zehn Wochen und circa zwei Jahre nach Abschluss einer Standardtherapie und Katheterbehandlung

Die Zahl der hier beobachteten Patienten (  $n = 13$  ), die mit einem Rundfensterkatheter behandelt wurden, ist gering. Eine weitere Subgruppenuntergliederung ist deshalb nicht sinnvoll. Betrachtet man die durchschnittliche Änderung der Hörschwelle, anhand der Differenzen des PTA im gesamten beobachteten Zeitraum ( AA – EP; AA – LZ ), zeigt sich zunächst eine starke Verbesserung der Hörschwelle innerhalb von ca. zehn Wochen ( AA – EP ) um 22,0 dB HL ( Mittelwert ), bzw. um 16,3 dB HL ( Median ). Langfristig, innerhalb von ca. zwei Jahren ( AA – LZ ), zeigt sich eine Verbesserung um 14,4 dB HL ( Mittelwert ), bzw. um 5,0 dB HL ( Median ). Von allen ausgewerteten Patienten kam es im Vergleich der Beobachtungszeitpunkte AA

und LZ bei  $n = 6$  ( 85,7 % ) zu einer Verbesserung des PTA der Hörschwelle, bei einem ( 14,3 % ) zu einer Verschlechterung des PTA der Hörschwelle zum Beobachtungszeitpunkt ( LZ ). Bezogen auf den PTA – Ausgangswert zum Zeitpunkt AA zeigt sich nach der Therapie mit einem Rundfensterkatheter zum Beobachtungszeitpunkt EP eine starke Verbesserung, die sich zum Zeitpunkt LZ wieder leicht verschlechtert. Die Aussagekraft dieser Beobachtung wird allerdings durch die hohe Anzahl von „drop outs“ ( hier:  $n = 6$ ; ca. 46 % ) stark eingeschränkt.

Untersucht man für die Patienten, die eine lokale Innenohrtherapie erhielten, den Verlauf des PTA der Hörschwelle auf signifikante Unterschiede zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten, anhand des Tukey HSD Test unter Berücksichtigung des „lost to follow up“, erkennt man, dass sich der PTA - Mittelwert des initialen Beobachtungszeitpunktes vom PTA – Mittelwert des Beobachtungszeitpunktes EP signifikant unterscheidet. Der PTA – Mittelwert des Beobachtungszeitpunktes LZ unterscheidet sich nicht signifikant von den beiden anderen Zeitpunkten. Mit einer signifikanten Hörveränderung kann somit nach dem frühen Endpunkt (EP), also in dem darauffolgenden Jahr nicht mehr gerechnet werden. Der Mittelwert des PTA verbessert sich von 95,2 dB HL zum Beobachtungszeitpunkt des Ausgangsaudiogramms (AA) über den Beobachtungszeitpunkt EP mit 71,8 dB HL auf 75,0 dB HL zum Beobachtungszeitpunkt LZ um 20,2 dB.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit entsprechenden Resultaten der Literatur [73] anhand der Differenzen des PTA - Mittelwertes, der Standardabweichung und des Standardfehlers des Mittelwertes zu den Zeitpunkten vor und nach lokaler Therapie, ergeben sich folgende Werte (Erläuterungen siehe unten):

Differenz des PTA Mittelwertes ( MW ) zum Zeitpunkt AA von 0,5 dB HL ( 93,3 – 93,8 ) , der Standardabweichung ( STD ) von 0,6 dB HL ( 21,4 – 22,0 ), des Standardfehlers des Mittelwertes ( SEM ) von 2,3 dB HL ( 8,7 – 6,4 );

zum Zeitpunkt EP von ( MW ): 29,3 dB HL ( 42,5 – 71,8 );

( STD ): 6,5 dB HL ( 21,1 – 27,6 ); ( SEM ): 0,6 dB HL ( 8,6 – 8,0 ).

Hier wurden nur die Patienten mit lokaler Therapie ausgewertet, die für beide Beobachtungszeiträume ( AA und EP ) Messwerte vorwiesen. Die Werte der Publikation stehen an erster Stelle nach der Klammer. Die Werte dieser Arbeit ( zweiter Wert nach der Klammer ) werden davon subtrahiert und die Differenz als Betrag vor der Klammer in dB HL angegeben. Hierbei stellt sich eine erhebliche Diskrepanz der Ergebnisse vor allem zum Zeitpunkt EP dar. Dies liegt möglicherweise an Problemen, die bei der RW – Katheter Behandlung auftauchen und nachfolgende Beobachtungen, in Bezug auf mögliche Therapieerfolge, verfälschen können ( siehe Kapitel 4.2.5.2. ).

Für den prozentualen Hörverlust nach Röser ( 1973 ) ergab sich im Mittel für die Patienten mit lokaler Innenohrtherapie initial eine signifikante Verbesserung von AA; MW = 96,8 %, nach EP; MW = 78,9 %. Die Verteilung der Hörschwelle zum Zeitpunkt LZ unterschied sich, mit im Mittel 80,7 %, kaum vom prozentualen Wert beim Beobachtungszeitpunkt EP. Die Patienten, die mit einem Rundfensterkatheter behandelt wurden, zeigten sowohl für den PTA, als auch den prozentualen Hörverlust nach Röser ( 1973 ), den Trend zu einer Stabilisierung der Hörschwelle nach einer initialen Erholung auf einem relativ konstanten Niveau.

#### 4.2.5.2. Probleme, die bei der Rundfensterkatheter Behandlung auftreten

Bei der Behandlung erkrankter Patienten mit einem Rundfensterkatheter kann es zur Dislokation der Katheterspitze aus dem Applikationszielgebiet, der Rundfensternische, kommen. Folglich wird das verabreichte Medikament nicht mehr direkt an die Rundfenstermembran gepumpt. Dort kommt es dann höchstwahrscheinlich zu einem Abfall der Wirkkonzentration. Von dreizehn beobachteten Patienten zeigte sich bei vier Patienten ( 31 % ) eine deutliche Katheterdislokation. Bei fünf Patienten ( 38 % ) zeigte sich bei der Explantationsoperation des Katheterschlauches eine kleinere Dislokation innerhalb des Mittelohres. Nur bei vier Patienten ( 31 % ) trat keinerlei Dislokation des Katheterschlauches auf. Bei allen vier Patienten, deren Katheter nicht disloziert war, trat eine Verbesserung des Hörvermögens ( PTA )

im Zeitraum von ca. zehn Wochen um im Mittel 36,5 dB HL ( Median 34,0 dB HL ) auf. Im Einzelnen: 1. Pat.: 16 dB HL, 2. Pat.: 42 dB HL, 3. Pat.: 26 dB HL, 4. Pat.: 62 dB HL. Auch für den prozentualen Hörverlust nach Röser ( 1973 ) konnte eine Verbesserung für alle Patienten in diesem Zeitraum beobachtet werden. Im Einzelnen: 1. Pat.: 19 %, 2. Pat.: 2 %, 3. Pat.: 33 %, 4. Pat.: 80 %. Berücksichtigt man nun noch die Tatsache, dass es bei Pat. Nr. 2 zu einer Verstopfung des zuführenden Katheterschlauches kam, scheint ein gewisser Trend einer guten Hörschwellenverbesserung sowohl des PTA, als auch des prozentualen Hörverlust nach Röser ( 1973 ) innerhalb von 10 Wochen mit einer Katheterbehandlung erkennbar, unter der Voraussetzung, dass das Medikament auch wirklich an den Wirkort gelangt. Der Mittelwert der Verbesserung des PTA dieser Gruppe war um 14 dB HL höher, als der PTA – Wert der gesamten Gruppe mit Lokalthherapie. Leider lagen zum Zeitpunkt der Auswertung für diese Patienten noch keine Daten zur Langzeitbeobachtung vor. Es scheint dennoch wichtig, dass wenn mit einem Rundfensterkatheter behandelt wird, eine Dislokation des Schlauches unbedingt vermieden wird und der Schlauch auch nicht während der Behandlung verstopft. Vergleicht man nun die drei Patienten, bei denen keine Komplikationen während des gesamten Verlaufes auftraten mit der Literatur [73], anhand des PTA - Mittelwertes, der Standardabweichung und des Standardfehlers des Mittelwertes zu den Zeitpunkten vor und nach Katheter Behandlung, ergibt sich eine Differenz des PTA Mittelwertes ( MW ) zum Zeitpunkt AA von 8.7 dB HL ( 93,3 – 84,7 ) , der Standardabweichung ( STD ) von 11,2 dB HL ( 21,4 – 10,2), des Standardfehlers des Mittelwertes ( SEM ) von 2,7 ( 8,7 – 6,0 ); zum Zeitpunkt EP ( MW ): 7,5 dB HL ( 42,5 – 50,0 ); ( STD ): 0,6 dB HL ( 21,1 – 20,4 ); ( SEM ): 3,2 dB HL ( 8,6 – 11,8 ).

Die Werte der Publikation stehen wieder an erster Stelle nach der Klammer. Die Werte dieser Arbeit ( zweiter Wert in der Klammer ) werden davon subtrahiert und die Differenz als Betrag vor der Klammer in dB HL angegeben.

Unter Berücksichtigung der Katheterdislokationen ist im Vergleich mit der Literatur [73] bei optimalem Verlauf der Therapie ein Trend zur wesentlichen Verbesserung der Hörschwelle erkennbar. Eine genaue Quantifizierung der

Ergebnisse kann hier eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie liefern, bei der die Behandlung mit einem Rundfensterkatheter technisch optimiert ist und Dislokationen vermieden werden, da diese die Aussagekraft einer Studie stark beeinträchtigen würden. Leider kann für diese kleine Gruppe noch keine Aussage zu einer längerfristigen Prognose erfolgen. Auch bei der publizierten Arbeit [73] gibt es keine Beobachtungsdaten zu einem längerfristigen Verlauf. In der Literatur fehlen auch Hinweise auf unerwünschte Ereignisse im Verlauf der Behandlung.

4.2.6. Vergleich der Hörschwellen der retrospektiv erhobenen Kontrollgruppe mit den Patienten, die eine lokale Innenohrtherapie erhielten.

Die durchgeführte multifaktorielle Varianzanalyse anhand des PTA ergab, dass sich der Verlauf der Hörschwellen beider Patientengruppen im gesamten Beobachtungszeitraum nicht signifikant voneinander unterscheidet.

Die durchgeführte multifaktorielle Varianzanalyse anhand des prozentualen Hörverlustes zeigte, dass sich der Verlauf der Hörschwellen beider Patientengruppen im gesamten Beobachtungszeitraum signifikant unterscheidet. Betrachtet man allerdings den Langzeitverlauf gesondert ( Beobachtungszeitraum von EP nach LZ ) zeigen die Hörschwellen beider Gruppen annähernd gleiche Prozentwerte.

Einen Vergleich der Hörschwelle anhand der Mittelwerte des durchschnittlichen Hörverlustes (PTA, „four-tone average“ ) und des prozentualen Hörverlustes nach Röser (% HV) zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten zeigt Tabelle 11. Für die Gesamtheit aller Patienten und die Subgruppe HM wurde der PTA ausgewertet. Die Subgruppe AS wurde anhand des % HV dargestellt. Fasst man die Vergleiche der Hörschwellen zusammen, zeigt sich, dass für die Prognose der Hörerholung der Gesamtheit aller Patienten und der einzelnen Untergruppen, die Schwere des Hörverlustes zum Zeitpunkt AA keine erhebliche Rolle spielt. Erst zum Beobachtungszeitpunkt EP ist eine

Abschätzung der weiteren Entwicklung der Hörschwelle möglich. Da die Werte der untersuchten Variablen zu den Zeitpunkten EP und LZ weitgehend konstant sind, scheint es für diesen Beobachtungszeitraum zulässig, beide Subgruppen zusammenzufassen und gemeinsam auszuwerten. Alle Beträge der Differenz des PTA im Zeitraum EP – LZ sind kleiner als die „test – retest“ Variabilität für die wiederholte Messung an vorgeschädigte Ohren, die mit 5,0 dB HL angegeben wird [88].

Tab.11: Darstellung der Mittelwerte der Hörschwelle

P vs. V, Gegenüberstellung der Patienten ohne ( P ) und mit ( V ) Katheterbehandlung; PTA vs. % HV, Variable: PTA in dB HL oder % HV in %; Subgr., Subgruppe: HM oder AS; AA, EP, LZ, Mittelwert der jeweiligen Variablen zum entsprechenden Beobachtungszeitpunkt; AA – EP, AA – LZ, EP – LZ, Beträge der jeweiligen Differenz der Mittelwerte zu den entsprechenden Beobachtungszeitpunkten.

Für die Subgruppe der Patienten mit akuter Ertaubung ( AS ) wurde aufgrund der problematischen Quantifizierbarkeit der Ertaubung anhand des PTA, der klinisch relevante prozentuale Hörverlust ( % HV ) nach Röser dargestellt.

P vs. V	PTA / dB HL vs. % HV/ %	Gruppe/Subgr.	AA	EP	LZ	AA - EP	AA - LZ	EP - LZ
P	PTA	Alle	90,6	81,6	79,7	9	10,9	1,9
P	PTA	HM	67,1	60,1	62,7	7	4,4	2,6
P	% HV	AS	96,5	93,0	93,5	3,5	3	0,5
V	PTA	Alle	95,2	71,8	75,0	23,4	20,2	3,2
V	PTA	HM	83,0	66,5	63,3	16,5	19,7	3,2
V	% HV	AS	99,9	86,8	85,8	13,1	14,1	1,0

Durch die in Kapitel 4.2.5.2. geschilderte Problematik bleibt bei der optimalen Durchführung der Kathetertherapie allerdings abzuwarten, wie sich ein Verlauf der Hörschwelle auch längerfristig bei einer komplikationslosen Therapie einer größeren Fallzahl entwickelt.

### *4.3. Schlussfolgerungen*

Patienten mit einer einseitigen, akuten, sensorineuralen Schwerhörigkeit oder akuten Ertaubung, deren Hörvermögen sich kurzfristig nicht erholt, haben, wie auch in der Literatur beschrieben, eine schlechte Prognose in Bezug auf eine langfristige Verbesserung der Hörschwelle des betroffenen Ohres. Gerade für diese Patienten ist es erforderlich, effektive Therapiemöglichkeiten im Rahmen kontrollierter klinischer Studien zu etablieren. Bei der Planung solcher Studien, die die Hörschwellenverbesserung als Zielvariable haben, muss darauf geachtet werden, dass sich für akut ertaubte Patienten im Vergleich zu Patienten mit schwerer Hörminderung ein anderes Verteilungsmuster der Spontanerholung im Beobachtungszeitraum ergibt.

Um für die Durchführung dieser neuen klinischen Untersuchungen die nötigen hohen Fallzahlen zu erreichen, erscheinen für die Gruppe der initial akut ertaubten Patienten unter Berücksichtigung der geringen Häufigkeit des Krankheitsbildes Multicenter-Studien für unbedingt erforderlich. Bei Patienten mit Hörminderung („ausgeprägter Hörsturz“) erscheinen die notwendigen Fallzahlen für kontrollierte klinische Studien deutlich geringer.

Die Lokalthherapie des Innenohres mit Kortikosteroiden über einen Rundfensterkatheter ( RWC ) scheint zumindest im Kurzzeitverlauf einen Vorteil im Vergleich zum Spontanverlauf ohne Therapie zu haben. Es muss allerdings darauf geachtet werden, dass ein optimaler Behandlungsverlauf ohne technische Probleme gewährleistet wird. Insbesondere sollte die Implantation des Katheterschlauches so erfolgen, dass eine Dislokation dieses Schlauches nicht mehr möglich ist. Möglicherweise ist hier die Entwicklung geeigneterer Applikationssysteme erforderlich. Da diese aufwändige Behandlungsmethode im Vergleich zur oralen oder intravenösen Medikamentengabe technisch relativ anfällig erscheint, ist für eine erfolgreiche Therapie eine gute „Compliance“ des behandelten Patienten erforderlich.

Es bleibt abzuwarten, ob prospektive, randomisierte, möglichst Placebo-kontrollierte klinische Studien unter optimierten Therapiebedingungen an einem



definierten Patientenkollektiv statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungserfolge, auch langfristig, erbringen.

## 5. Zusammenfassung

In Deutschland erleiden über 15.000 Menschen jährlich eine akute, idiopathische, sensorineurale Schwerhörigkeit („Hörsturz“). Der derzeitige Stand der medikamentösen Therapie bei akuten und chronischen Innenohrerkrankungen ist unbefriedigend.

Ziel dieser Untersuchung war es, Patientengruppen zu identifizieren, welche für die Prüfung neuer Therapien im Rahmen klinisch kontrollierter Studien aus klinischen und statistischen Gesichtspunkten geeignet sind. Dafür wurde bei Patienten mit akutem, idiopathischem, sensorineuralem Hörverlust und mit akuter, idiopathischer, einseitiger Ertaubung sowie ausbleibender Hörerholung nach einer Standardtherapie die Hörschwelle im kurzzeitigen und langfristigen Verlauf beobachtet.

Anhand der beobachteten Hörschwellenerholungen wurden Fallzahlberechnungen für klinische Studien für verschiedene Patientengruppen und für verschiedene Signifikanzkriterien berechnet.

Nach einer guten Prognose für eine Verbesserung der Hörschwelle im kurzzeitigen Spontanverlauf blieb bei einer Vielzahl von Patienten im Langzeitverlauf das Hörvermögen auf dem erkrankten Ohr im Mittel erheblich eingeschränkt.

Bei einer kurzfristigen Beobachtung ergaben sich unterschiedliche Verläufe der Hörerholung für hochgradige Hörminderungen im Vergleich zu akuten Ertaubungen. Das Verteilungsmuster der Hörerholung bestimmt die Fallzahlberechnung für klinische Studien erheblich. Bei der Planung neuer Studien muss deshalb darauf geachtet werden, dass sich je nach Schweregrad des Hörverlustes verschiedene Verlaufsmuster ergeben.

Eine mögliche neue und effektive Therapiemethode stellt die lokale Innenohrtherapie mittels eines temporär implantierten Rundfenstermikrokatheters dar, über den Medikamente (wie z.B. Kortikosteroide) gezielt an die Rundfenstermembran des Innenohres gebracht werden können. Die Ergebnisse der Therapie von dreizehn, im Rahmen individueller Heilversuche, mit dieser Methode behandelten Patienten zeigte

Vorteile dieser Therapie im Vergleich zum Spontanverlauf zumindest im kurzfristigen Beobachtungsintervall und bei Betrachtung des prozentualen Hörverlustes nach Röser.

Im langfristigen Verlauf zeigten sich im Hinblick auf die Erholung der durchschnittlichen Hörschwelle kaum Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne lokaler Innenohrtherapie. Hervorzuheben ist jedoch, dass Patienten, bei denen keine Dislokation der Katheterspitze auftrat eine erhebliche Verbesserung der Hörschwelle im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe zeigten.

Bei der Behandlung von Patienten mit einem temporär implantierten Mikrokatheter muss darauf geachtet werden, dass ein technisch optimaler Behandlungsverlauf ohne Katheterdislokationen gewährleistet wird.

## Literaturverzeichnis

1. Feldmann, H., *Hörsturz-Diagnose*. Dtsch.med.Wschr., 1987. **112**: p. 765 - 767.
2. Westhofen, M., *Hals-Nasen-Ohrenheilkunde systematisch*. 2001, Bremen: UNI-MED Verlag AG.
3. Neveling, R., *Die akute Ertaubung*. 1967, Köln: Univ.-Verlag.
4. Mattox, D. und F. Simmons, *Natural history of sudden sensorineural hearing loss*. Ann Otol, 1977. **86**: p. 463 - 480.
5. Mattox, D. und A. Lyles, *Idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. Am J Otol, 1989. **10 (3)**: p. 242 - 247.
6. Byl, F., *Seventy-six cases of presumed sudden hearing loss occurring in 1973: prognosis and incidence*. Laryngoscope, 1977. **87**: p. 817 - 825.
7. Feldmann, H., *Sudden hearing loss: A clinical survey*. Adv Otorhinolaryngol, 1981. **27**: p. 40 - 69.
8. Wilkins, S., D. Mattox, und A. Lyles, *Evaluation of a "shotgun" regimen for sudden hearing loss*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1987. **97(5)**: p. 474 - 480.
9. Stokroos, R., *Summary and conclusions*, in *Idiopathic sudden sensorineural hearing loss*, R. Stokroos, Editor. 1997, Van Denderen, BV: Groningen. p. 99 - 104.
10. Wilson, W., F. Byle, und N. Laird, *The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss*. Arch Otolaryngol, 1980. **106**: p. 772 - 776.
11. Wilson, W., R. Veltri, N. Laird, und P. Sprinkle, *Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden hearing loss*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1983. **91**: p. 653 - 658.
12. Laird, N. und W. Wilson, *Predicting recovery from idiopathic sudden hearing loss*. Am J Otolaryngol, 1983. **4**: p. 161 - 164.
13. Moskowitz, D., K. Lee, und H. Smith, *Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. Laryngoscope, 1984. **94**: p. 664 - 666.
14. Fetterman, B., W. Luxford, und J. Saunders, *Sudden bilateral sensorineural hearing loss*. Laryngoscope, 1996. **106**: p. 1347 - 1350.
15. Zenner, H., *Praktische Therapie von Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten*. 1993, Stuttgart: Schattauer.
16. Michel, O., *Der Hörsturz*. 1994, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
17. Hultcrantz, E., M. Stenquist, und L. Lytkens, *Sudden deafness: a retrospective evaluation of dextran therapy*. ORL, 1994. **56**: p. 137 - 142.
18. Vasama, J. und F. Linthicum, *Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: temporal bone histopathologic study*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2000. **109(6)**: p. 527-32.
19. Jerger, S. und J. Jerger, *Sudden (idiopathic) sensorineural hearing loss*. In: S. Jerger, J. Jerger (eds): *Auditory Disorders: A Manual for Clinical Evaluation*. Boston: College-Hill Press, 1981: p. 153 -159.
20. Nakashima, T., A. Itoh, H. Misawa, und Y. Ohno, *Clinicoepidemiologic features of sudden deafness diagnosed and treated at university hospitals in Japan*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2000. **123(5)**: p. 593-7.
21. Preyer, S., *Effect of weather on the incidence of sudden deafness*. Laryng-Rhino-Otologie, 1996. **75(8)**: p. 443 - 446.

22. Welleschik, B. und L. Stoiber, *Hörsturz: Das audiometrische Profil*. Laryng. Rhinol., 1978. **57**: p. 320 - 327.
23. Klemm, E. und W. Schaarschmidt, *Epidemiologische Erhebungen zu Hörsturz, Vestibularisstörungen und Morbus Meniere*. HNO-Prax, 1989. **14**: p. 295 - 299.
24. Byl, F., *Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table*. Laryngoscope, 1984. **94**: p. 647 - 661.
25. Stokroos, R., F. Albers, und J. Schirm, *Therapy of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: antiviral treatment of experimental herpes simplex virus infection of the inner ear*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1999. **108**(5): p. 423-8.
26. Wilhelm, H., W. Schätzle, und D. Breyer, *Früh- und Spätergebnisse sowie Rezidivquote behandelter Hörstürze*. Extr Oto-Rhino-Laryngol, 1980. **2**: p. 341 - 353.
27. Wissen, I. und M. Aziz, *Erfahrungen in der Therapie der akuten Innenohrschwerhörigkeit mit Dextran, Pentoxiphyllin und Nikotinsäure*. Laryng-Rhino-Otologie, 1981. **60**: p. 361 - 363.
28. Arnolder, M., G. Rasinger, und R. Türk, *Änderung des Krankheitsbildes Hörsturz und dessen Therapie in den letzten 20 Jahren*. Laryng- Rhin-Otologie, 1983. **62**: p. 402 - 404.
29. Morgenstern, C., J. Setz, J. Jesdinsky, und K. Vosteen, *Zur Therapie des akuten Hörverlustes*. HNO, 1983. **31**: p. 128 - 131.
30. Megighian, D., M. Bolzan, U. Barion, und P. Nicolai, *Epidemiological considerations in sudden hearing loss: a study of 183 cases*. Arch Otorhinolaryngol, 1986. **245**: p. 250 - 255.
31. Zastrow, G. und H. Arndt, *Klinik und Therapie des Hörsturzes*. Laryng- Rhin-Otologie, 1987. **66**: p. 237 - 241.
32. Michels, E. und J. Matzker, *Der Hörsturz und seine Therapie. Klinische Studie an 548 Fällen*. Laryng- Rhin-Otologie, 1988. **66**: p. 171 - 176.
33. Schmolke, B. und K. Hörmann, *Vaskuläre Risikofaktoren beim Hörsturz und ihre Häufigkeit in der Normalbevölkerung*. HNO, 1990. **38**: p. 440 - 445.
34. Welkoborsky, H., I. Wissen-Siegert, J. Maurer, und M. Bernal-Sprekelsen, *Verlaufsuntersuchungen und prognostische Hinweise prä- und posttherapeutischer Tonschwellenaudiogramme und akustisch evozierter Potentiale beim Hörsturz*. Laryng- Rhin-Otologie, 1991. **70**: p. 5 -9.
35. Yanagita, N., T. Nakashima, und H. Ueda, *Treatment of sudden deafness*. Auris Nasus Larynx (Suppl I), 1992. **19**: p. 45 - 53.
36. Shiraishi, T., T. Kubo, S. Okumura, H. Narumara, M. Nishimura, M. Okusa, und T. Matsunaga, *Hearing recovery in sudden deafness patients using a modified defibrinogenation therapy*. Acta Otolaryngol (Stockh); Suppl., 1993. **501**: p. 46 - 50.
37. Nakashima, T. und N. Yanagita, *Outcome of sudden deafness with and without vertigo*. Laryngoscope, 1993. **103**: p. 1145 - 1149.
38. Burlein, R., *Diagnostik und Therapie des akuten Hörsturzes*. Arch Otolaryngol Suppl, 1988. **2**: p. 85 - 86.
39. Glaninger, J., *Der Hörsturz in der Seneszenz*. Fortschr Med, 1982. **100**: p. 1605 - 1611.
40. Kessler, L., *Akuter Hörsturz im Kindesalter*. HNO, 1968 b. **16**: p. 148 - 149.

41. Tieri, L., R. Masi, P. Marsella, und V. Pinelli, *Sudden deafness in children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1984. **7**: p. 257 - 264.
42. Zorowka, P. und M. Heinemann, *Akute Hörstörungen im Kindesalter*. Oto-Rhino-Laryngologia-Nova, 1991. **1**: p. 197 - 201.
43. Hesse, G. und R. Hesch, *Bewertung von Risikofaktoren bei verschiedenen Formen der Innenohrschwerhörigkeit*. HNO, 1986. **34**: p. 503 - 507.
44. Desloovere, C., C. Meyer-Breiting, und C. v. Ilberg, *Randomisierte Doppelblindstudie zur Hörsturztherapie: Erste Ergebnisse*. HNO, 1988. **36**: p. 417 - 422.
45. Leong, H. und K. Loh, *Prognostic factors in idiopathic sudden hearing loss*. Ann Acad Med, 1991. **20**: p. 624 - 627.
46. Strauss, P. und A. Kunkel, *Grenzstrang oder Infusionsbehandlung beim Hörsturz*. Laryng- Rhino-Otologie, 1977. **56**: p. 366 - 371.
47. Eichhorn, T. und G. Martin, *Verlauf und Prognose beim Hörsturz*. HNO, 1984. **32**: p. 341 - 345.
48. Shea, J., *Diagnosis and management of sudden hearing loss. Presentation at AAO-HNS Annual Meeting - San Francisco, CA USA, 1997*. 1997.
49. Guyot, J. und K. Thielen, *[Evolution of sudden deafness without treatment]*. Schweiz Med Wochenschr Suppl, 2000. **116**: p. 93S-96S.
50. Rubin, W., *Sudden hearing loss*. Laryngoscope, 1968. **78**: p. 829 - 833.
51. Russolo, M. und P. Poli, *Acute idiopathic auditory failure: Prognosis a review of 65 cases*. Audiology, 1980. **19**: p. 422 - 433.
52. Conraux, C., J. Stierle, und D. Vouge, *Elements pronostique d'une surdite brusque*. Rev Otoneuroophthalmol, 1983. **55**: p. 423 - 430.
53. Molini, E., G. Serafini, G. Altissimi, C. Simoncelli, und G. Ricci, *Sudden idiopathic hearing loss. Case reports in the course of ten years*. Acta Otorhinolaryngol Ital, 1998. **18**(4): p. 218 - 227.
54. Lehnhardt, E., *Der akute Hörsturz*. Münch Med Wschr, 1960. **102**: p. 2612 - 2622.
55. Weinaug, P., *Innenohrschwerhörigkeit - prädispositioneller Faktor bei akuten Innenohrfunktionsstörungen ( Hörsturz und Vestibularisausfall ) ?* HNO, 1985 a. **33**: p. 561 - 563.
56. Linßen, O. und H. Schultz-Coulon, *Prognostische Kriterien beim Hörsturz*. HNO, 1997. **45**: p. 22 - 29.
57. Milner, R., C. Meltzer, und A. Brenman, *Sudden hearing loss*. Am J Otol, 1982. **3**: p. 375 - 378.
58. Stennert, E. und A. Miehke, *Therapie der Facialisparesie im Kindesalter*. chir praxis, 1975. **20**: p. 357 - 366.
59. Nickisch, A., M. Heinemann, und M. Gross, *Therapie bei Schallempfindungsschwerhörigkeiten im Kindesalter*. Laryng- Rhino-Otologie, 1987. **66**: p. 664 - 666.
60. Laskawi, R., B. Schrader, M. Schröder, R. Poser, und R. Brellie, *Zur Therapie des Hörsturzes - Naftidrofuryl ( Dusodril ) und Pentoxiphyllin ( Trental ) im Vergleich*. Laryng- Rhino-Otologie, 1987. **66**: p. 242 - 245.
61. Nadel, D., *The use of systemic steroids in otolaryngology*. ENT-Ear, Nose & Throat Journal, 1996: p. 502-516.

62. Kallinen, J., E. Laurikainen, P. Laippala, und R. Grenman, *Sudden deafness: a comparison of anticoagulant therapy and carbogen inhalation therapy*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1997. **106**(1): p. 22-6.
63. Silverstein, H., D. Choo, S. Rosenberg, J. Kuhn, M. Sidman, und I. Stein, *Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (preliminary report)*. ENT-Ear, Nose & Throat Journal, 1996: p. 468 -488.
64. Sakata, E., Y. Ito, und A. Itoh, *Clinical Experiences of Steroid Targeting Therapy to Inner Ear for Control of Tinnitus*. International Tinnitus Journal, 1997. **3**: p. 117 - 121.
65. Maassen, M., M. Pfister, S. Plontke, A. Koitschev, A. Vogler, und H. Lowenheim, *[Recovery of hearing: results of delayed medical treatment in patients with idiopathic sudden hearing loss]*. HNO, 2002. **50**(12): p. 1062-7.
66. Lamm, K., *Der Einfluss der hyperbaren Sauerstofftherapie auf den Tinnitus und den Hörverlust bei akuten und chronischen Innenohrschäden*. Oto-Rhino-Laryngologia-Nova, 1995. **5**: p. 161 - 169.
67. Lamm, K., *Rationale Grundlagen einer Innenohrtherapie*. Oto-Rhino-Laryngologia-Nova, 1995. **5**: p. 153 - 160.
68. Lamm, K. und W. Arnold, *Effect of hyperbaric oxygen therapy in comparison to conventional or placebo therapy or no treatment in idiopathic sudden hearing loss, acoustic trauma, noise-induced hearing loss and tinnitus. A literature survey*. Adv Otorhinolaryngol, 1998. **54**: p. 86 - 99.
69. Lamm, K. und W. Arnold, *How Useful Is Corticosteroid Treatment in Cochlear Disorders? [Record Supplied By Aries Systems]*. Oto-Rhino-Laryngologia-Nova, 1999. **9**(5): p. 203-216
70. Grandis, J., B. Hirsch, und M. Wagener, *Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. Am J Otol, 1993. **14** ( 2 ): p. 183 - 185.
71. Niedermeyer, H., G. Zahneisen, P. Lupp, R. Busch, und W. Arnold, *Cortisol levels in the human perilymph after intravenous administration of prednisolone*. Audiology & Neuro-Otology, 2003. **8** (6): p. 316 - 321.
72. Parnes, L., A. Sun, und D. Freeman, *Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application*. Laryngoscope, 1999. **109**(7 Pt 2): p. 1-17.
73. Kopke, R., M. Hoffer, D. Wester, M. O'Leary, und R. Jackson, *Targeted topical steroid therapy in sudden sensorineural hearing loss*. Otol Neurotol, 2001. **22**(4): p. 475-9.
74. Hülse, M. und C. Herrmann, *Katamnestische Untersuchungen zur Prognose des behandelten Hörsturzes*. Laryng- Rhino-Otologie, 1983. **62**: p. 315 - 316.
75. Friedrich, G. und G. Wolf, *Prognostisch relevante Faktoren beim Hörsturz*. HNO, 1984. **32**: p. 74 - 80.
76. Lamm, H. und L. Klimpel, *Hyperbare Sauerstofftherapie bei Innenohr- und Vestibularisstörungen*. HNO, 1971. **19**: p. 263 - 269.
77. Osterwald, L. und W. Erber, *Die Sofortbehandlung des akuten Hörsturzes*. Laryng- Rhino-Otologie, 1973. **52**: p. 180 - 186.
78. Otto, P. und B. Kellerhals, *Zur Behandlung des akuten Hörsturzes*. HNO, 1976. **24**: p. 113 - 115.
79. Rossberg, G. und E. Krüger, *Zur Therapie von Hörsturz und Morbus Meniere mit Papaverin und niedermolekularem Dextran*. Laryng- Rhino-Otologie, 1977. **56**: p. 160 - 166.

80. Schulz, C., W. Richter, und J. Naujoks, *Blutviskosität und Innenohrschwerhörigkeit*. Laryng- Rhino-Otologie, 1977. **56**: p. 328 - 334.
81. Weinaug, P., *Die Spontanremission beim Hörsturz*. HNO, 1984. **32**: p. 346 - 351.
82. Veldman, J., T. Hanada, und F. Meeuwssen, *Diagnostic and therapeutic dilemma in rapidly progressive sensorineural hearing loss and sudden deafness: a reappraisal of immune reactivity in inner ear disorders*. Acta Otolaryngol (Stockh), 1993. **113**: p. 303 - 306.
83. Heiden, C., F. Porzsolt, E. Biesinger, und R. Höing, *Die Spontanheilung des Hörsturzes*. HNO, 2000. **48**: p. 621 - 623.
84. Stange, G., *Zur Therapie plötzlicher Hörminderungen und Ertaubungen*. Dtsch.med.Wschr., 1967. **92**: p. 1616 - 1619.
85. Beck, C., *Zur Therapie des akuten Hörsturzes*. Therapiewoche, 1969. **3/69**: p. 117 - 120.
86. Jacobsen, J., *Ein Beitrag zum Hörsturz*. Laryng- Rhino-Otologie, 1974. **53**: p. 822 - 825.
87. Wilson, W., N. Laird, G. Moo-Young, J. Soeldner, D. Kavesh, und J. MacMeel, *The relationship of idiopathic sudden hearing loss to diabetes mellitus*. Laryngoscope, 1982. **92**: p. 155 - 160.
88. Lamore, P., C. Verweij, und M. Brocaar, *Reliability of auditory function tests in severely hearing-impaired and deaf subjects*. Audiology, 1984. **23 (5)**: p. 453 - 466.



## Anhang

Tabelle nach Röser ( 1973 ) zur Ermittlung des prozentualen Hörverlustes aus dem Tonaudiogramm bei unregelmäßigem Verlauf der Tongehörkurve. Der prozentuale Hörverlust ergibt sich durch Addition der vier Teilkomponenten.

Tonhörverlust dB	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
10	0	0	0	0
15	2	3	2	1
20	3	5	5	2
25	4	8	7	4
30	6	10	9	5
35	8	13	11	6
40	9	16	13	7
45	11	18	16	8
50	12	21	18	9
55	14	24	20	10
60	15	26	23	11
65	17	29	25	12
70	18	32	27	13
75	19	32	28	14
80	19	33	29	14
ab 85	20	35	30	15

### Hörverlust

In % Gradeinteilung

- 0 normales Hörvermögen
- 10 annähernd normales Hörvermögen
- 20 annähernd geringgradige Schwerhörigkeit
- 30 geringgradige Schwerhörigkeit
- 40 gering- bis mittelgradige Schwerhörigkeit
- 50 mittelgradige Schwerhörigkeit
- 60 mittel- bis hochgradige Schwerhörigkeit
- 70 hochgradige Schwerhörigkeit
- 80 hochgradige bis an Taubheit grenzende Schwerhörigkeit
- 90 an Taubheit grenzende Schwerhörigkeit
- 100 Taubheit

## Danksagungen

Der erfolgreiche Abschluss der vorliegenden Dissertation war ein wichtiges persönliches Ziel der vergangenen Jahre. Einigen Menschen möchte ich für deren Hilfe und Unterstützung bei der Umsetzung der Doktorarbeit recht herzlich danken.

Herrn Professor Dr. Dr. Hans-Peter Zenner möchte ich danken für die Überlassung des Themas und die Betreuung meiner Arbeit.

Herrn Professor Dr. Klaus Dietz danke ich für sein Engagement und die Geduld bei der statistischen Beratung und der Ausarbeitung statistischer Modelle. Er trug wesentlich zum Gelingen dieser Dissertation bei.

Herrn Dr. Stefan Plontke, in dessen Arbeitsgruppe ich die Dissertation durchführen durfte, möchte ich herzlichst danken. Nicht nur während meiner Arbeit stand er mir stets beruflich und privat bei. Die Professionalität und die freundschaftliche Atmosphäre innerhalb seiner Arbeitsgruppe, zu welcher auch Herr Dr. Hartmut Hahn beitrug, haben mich sehr beeindruckt.

Sowohl fachlich, als auch privat, wird Herr Dr. Stefan Plontke immer ein großes Vorbild für mich sein.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Rosa und Josef, meinen Geschwistern, sowie meiner Freundin Corinna. Sie alle haben mich in all den Jahren großartig unterstützt.

Recht herzlich danke ich dem ganzen Team der Hals-Nasen-Ohren Klinik Tübingen. Alle Mitarbeiter hatten stets ein offenes Ohr für meine Probleme und Sorgen und halfen gerne weiter.

Die Zivildienstleistenden Klaus und Tobias, sowie das Personal an der Pforte und der Aufnahme, halfen mir bei der Bewältigung organisatorischer Angelegenheiten außerordentlich.

Zum Schluss möchte ich mich bei den Patienten bedanken, die mir erlaubten, Ihre persönliche Daten und Untersuchungsergebnisse auszuwerten.

## Lebenslauf

### Persönliches

Geboren: 12.10.1977

Geburtsort: Tübingen

Eltern: Josef Leins, Bahnarbeiter i.R.  
Rosa Leins, geb. Faiß

Geschwister: Berthold, 43 Jahre, Techniker  
Hans- Georg, 41 Jahre, Dipl. Ing. (FH)  
Michael, 39 Jahre, Bankkaufmann  
Monika, 29 Jahre, Dipl. Verwaltungswirtin (FH)

Schulausbildung:

Grundschule: 1984-1988 GHS Starzach

Gymnasium: 1989-1997 Eugen- Bolz- Gymnasium Rottenburg

Abitur: 1997

Beruflicher Werdegang:

Wehrdienst: 1997-1998 4.San.Rgt.10 Horb a.N.

Studium: 1998-Mai 2004 Studium der Medizin in Tübingen,  
3. Staatsexamen am 13.05.2004 in Reutlingen

Publikationen: „Hochgradige, akute, idiopathische Hörminderung  
und akute Ertaubung – Prognose nach  
ungenügender Erholung der Hörschwelle bei einer  
Standardtherapie.“  
Leins, P, Plontke, S, Zenner, HP  
„Klinische Erfahrungen mit der lokalen  
Kortikosteroidapplikation in die Rundfensternische  
bei akuter, hochgradiger Hörminderung und akuter  
Ertaubung.“  
Plontke, S, Löwenheim, H, Preyer, S, Leins, P,  
Koitschev, A, Zimmermann, R, Zenner, HP

Beruf: Seit 01.06.2004 Arzt im Praktikum, KH Balingen.  
Am 01.10.2004 Approbation als Arzt, seitdem  
Assistenzarzt, KH Balingen.