

**Aus der Universitätsklinik für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde mit
Poliklinik Tübingen**

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. H.-P. Zenner

**Reintonaudiometrie in klinischen Studien zur
Hörsturztherapie:
Die Bedeutung der Auswahl des Zielkriteriums**

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

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

vorgelegt von

Michael Marco Bauer

aus

Tübingen

2008

**Aus der Universitätsklinik für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde mit
Poliklinik Tübingen**

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. H.-P. Zenner

**Reintonaudiometrie in klinischen Studien zur
Hörsturztherapie:
Die Bedeutung der Auswahl des Zielkriteriums**

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

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

vorgelegt von

Michael Marco Bauer

aus

Tübingen

2008

Dekan: Professor Dr. Ingo B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Stefan Plontke

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Maassen

Für meine Eltern

Liste der verwendeten Abkürzungen

dB	Dezibel
DGHNO	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HBO	Hyperbare Oxygenierung
ISO	Internationale Organisation für Normung
ISSHL, SHL	Idiopathic sudden sensorineural hearing loss, Hörsturz
kHz	Kilohertz, tausend Schwingungen pro Sekunde
LDL	Low-Density-Lipoprotein, ein Lipoprotein zum Transport von Blutfetten
NF κ B	nukleärer Faktor kappa B
PTA	Pure tone average, Mittelwert der Reintonaudiometrie
sd	Standard deviation, Standardabweichung

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.3 Hypothesen zur Entstehung der akuten idiopathischen Schallempfindungsstörung.....	4
1.4 Epidemiologie	5
1.4.1 Inzidenz	5
1.4.2 Geschlechts- und Altersverteilung	6
1.4.3 Sonstige Besonderheiten des Hörsturzes.....	6
1.5 Prognose	7
1.6 Therapie	9
1.6.1 Rheologische Therapie	10
1.6.2 Antiödematöse Therapie.....	11
1.6.3 Ionotrope Therapie.....	11
1.6.4. physikalische Therapieverfahren	12
1.6.5. Operative Verfahren.....	13
1.6.6 experimentelle Therapieverfahren	13
1.7 Problemstellung.....	15
2 Material und Methoden	18
2.1 Überblick über die Auswertungsverfahren in kontrollierten klinischen Studien zum Hörsturz	18
2.2 Auswahl der Beispielpopulation.....	18
2.3 Statistische Auswertung	20

3	Ergebnisse	27
3.1	Demographische Daten	27
3.2	Auswertungsverfahren in kontrollierten klinischen Studien zum Hörsturz..	28
3.3	Vergleich der Auswertungsverfahren in der Beispielpopulation	31
3.4	Auswirkungen des Auswertungsverfahrens auf die Fallzahlschätzungen..	37
4	Diskussion	42
4.1	Ist die verwendete Studienpopulation repräsentativ?	42
4.2	Auswertungsverfahren in kontrollierten klinischen Studien zum Hörsturz..	43
4.3	Vergleich der PTA-Auswertungsverfahren in der Beispielpopulation.....	45
4.4	Auswirkungen des Auswertungsverfahrens auf die Fallzahlschätzungen..	50
5	Zusammenfassung.....	52
	Literaturverzeichnis	54
	Bland-Altman-Plots zum Vergleich der absoluten Auswerteverfahren	65
	Bland-Altman-Plots zum Vergleich der relativen Auswerteverfahren	69
	Danksagung	72
	Lebenslauf.....	73

1. Einleitung

1.1 Schallempfindungsschwerhörigkeit

Schallempfindungsschwerhörigkeit bezeichnet eine Form der Schwerhörigkeit, die durch eine Störung in der Cochlea (kochleäre oder sensorische Schwerhörigkeit), oder durch eine retrokochleäre Erkrankung z.B. des Hörnervs (neurale Schwerhörigkeit) oder eine Störung der zentralen Hörbahn (zentrale Schwerhörigkeit) bedingt ist.

Hiervon abzugrenzen sind die sogenannten Schalleitungsstörungen, welche Ursachen im äußeren Gehörgang (z.B. durch Zerumen), im Mittelohr (z.B. bei Otitis media) oder am ovalen Fenster (z.B. bei Otosklerose) haben. Die Abgrenzung während der klinischen Basis-Untersuchung erfolgt mit Hilfe der Stimmgabeltests nach Rinne und Weber.

Für die audiologische Diagnosestellung einer Schwerhörigkeit sind Reintonaudiometrie mit Luft- und Knochenleitung, Sprachaudiometrie und Messung otoakustischer Emissionen hilfreich. Da mit diesen Tests keine sichere Unterscheidung zwischen kochleären und retrokochleären Hörstörungen möglich ist, wird die Hirnstammaudiometrie (akustisch evozierte Potentiale) zur weiteren Differentialdiagnostik eingesetzt. Da dieses Verfahren aber bei verschiedenen sensorineuralen Hörstörungen eine zu geringe Sensitivität und Spezifität zeigt, wird häufig eine Bildgebung mittels MRT zur Abklärung möglicher retrokochleärer Ursachen (z.B. Vestibularisschwannom) empfohlen.

1.2 Die akute idiopathische Schallempfindungsstörung, der Hörsturz

- In der Leitlinie „Hörsturz“ der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNO) [31] heißt es:
„Der Hörsturz ist eine ohne erkennbare Ursache plötzlich auftretende, in

der Regel einseitige Schallempfindungsschwerhörigkeit kochleärer Genese von unterschiedlichem Schweregrad bis hin zur Ertaubung. Schwindel und/oder Ohrgeräusche sind zusätzlich möglich.“ Angaben über Mindesthörverluste finden sich in der Leitlinie nicht.

Für die Diagnose Hörsturz sind laut Definition der Leitlinie „Hörsturz“ der DGHNO [31] und anderer Definitionen in der Literatur folgende Kriterien zu erfüllen:

- Der Hörverlust muss plötzlich einsetzen. Hier gibt es in der Literatur verschiedene Angaben über die Länge des Zeitraums, in dem der Hörverlust eingetreten sein muss:

< 12 Stunden	[64]; [12]
< 24 Stunden	[120]; [108]
< 3 Tage	[121]; [53]; [70]; [27]

- Die Definitionen bezüglich des Ausmaßes des Hörverlustes schwanken in der Literatur sehr stark:

Hörschwelle von

≥ 20 dB in mindestens zwei Frequenzen [68, 77, 78]

≥ 25 dB in mindestens drei aufeinander folgenden Frequenzen [15]

≥ 30 dB in mindestens einer [65, 94], zwei [1] oder drei [35, 76, 113, 119, 121] aufeinander folgenden Frequenzen.

- Der Hörsturz ist eine Ausschlussdiagnose. Deshalb müssen die im Folgenden genannten Ursachen ausgeschlossen sein:

- hereditäre, progrediente Innenohrschwerhörigkeit

- Encephalomyelitis disseminata

- Kleinhirnbrückenwinkeltumor

- fluktuierendes Hörvermögen

- Hirnstammischämien

- Herpes zoster oticus
- Cogan-Syndrom
- Lyme-Borreliose
- Morbus Meniere
- Perilymphfistel
- Knalltrauma
- toxische Schädigung

reversibel: z.B. Furosemid, Acetylsalicylsäure

irreversibel: z.B. Aminoglykosidantibiotika, Cytostatika,
Antituberkulotika

Sind diese Bedingungen erfüllt, so kann die Ausschlussdiagnose „akute idiopathische Schallempfindungsstörung“ oder kurz „Hörsturz“ gestellt werden.

Der Begriff akute idiopathische Schallempfindungsstörung umfasst den akuten idiopathischen Hörverlust und die akute idiopathische Ertaubung. Die Begriffe werden anhand des Schweregrades der Erkrankung unterschieden.

1.3 Hypothesen zur Entstehung der akuten idiopathischen Schallempfindungsstörung

Per Definition (s.o.) lässt sich dem Hörsturz eine Ursache nicht zuordnen. Die Diagnose kann erst nach Ausschluss anderer Ursachen für eine akute Schallempfindungsschwerhörigkeit gestellt werden.

Zurzeit gibt es verschiedene Hypothesen über die möglichen Ursachen des Hörsturzes. Der Ort des Geschehens, die Cochlea, ist jedoch wegen ihrer anatomischen Lage und der geringen Größe beim Menschen für Untersuchungen nicht oder nur unzureichend zugänglich, daher sind experimentelle Untersuchungen bisher nur am Versuchstier unter teils unphysiologischen Bedingungen möglich gewesen. Da es nur Hypothesen über die Ursachen des Hörsturzes gibt, existiert bisher auch kein Tiermodell für den Hörsturz.

Es ist anzunehmen, dass die Ursachen des Hörsturzes sehr vielfältig sind. Die in der Literatur am häufigsten genannten sind Störungen der Durchblutung (Mikroembolien, Gefäßspasmen oder Thrombosen) [103, 123] oder Entzündungen des Labyrinths, auch durch autoimmunologische Prozesse [9, 14, 32, 33], und die Zerreißung von Membranen der Cochlea. Auch wird aufgrund eines in einem Teil der Fälle beobachteten zeitlichen Zusammenhangs mit vorausgehenden Erkältungskrankheiten eine virale Genese diskutiert [66, 84, 115].

Vor Kurzem wurde eine Studie veröffentlicht [67] in der eine andere mögliche Ursache untersucht wurde: Es wurde eine ungewöhnlich starke Aktivierung des NFκB-Signalwegs (nukleärer Faktor kappa B) beobachtet. Dies könnte für einen Großteil der Hörstürze verantwortlich sein. Obwohl dieser Pathomechanismus von den Autoren dieser Publikation als wahrscheinlicher als die bereits erwähnten eingeschätzt wird, gibt es bisher keinen eindeutigen Beweis für diese These.

Eine immer wieder aufgegriffene Hypothese, die auch gut zu den oben beschriebenen Eigenschaften des Hörsturzes passt, geht davon aus, dass Gefäßverschlüsse in den zu- oder ableitenden Blutgefäßen für diesen ursächlich sind. Von Scheibe et al. wurde 1997 im Tierversuch ein akuter Hörverlust durch experimentelle Störung des cochleären Blutflusses herbeigeführt [101, 102]. Weiter wurden Zusammenhänge zwischen verschlechterter Erythrozytenverformbarkeit, hoher Plasmapviskosität und hohen Fibrinogenwerten und dem Hörsturz nachgewiesen [109].

In letzter Zeit wird verstärkt nach genetischen Risikofaktoren wie z.B. der „Faktor-V-Leiden-Mutation“ gesucht [99]. Man hofft, so indirekt Hinweise auf die Ursachen des Hörsturzes zu finden.

In der DGHNO-Leitlinie „Hörsturz“ [31] werden einige Ursachen - je nach Art des Hörverlustes - vermutet (siehe Anhang).

1.4 Epidemiologie

1.4.1 Inzidenz

Nach Angaben der WHO leiden weltweit ungefähr 150 Millionen Menschen unter einer Schwerhörigkeit, die als mittel- bis hochgradig eingestuft wird. Allein in den USA werden dadurch Kosten von schätzungsweise mehr als 154 Milliarden US-Dollar jährlich verursacht [117]. Der Hörsturz hat daran einen großen Anteil.

Die Inzidenz in den Industrieländern liegt bei 5 bis 20 Neuerkrankungen pro Jahr und 100 000 Einwohnern (USA 5 bis 20 pro 100 000 Menschen [12, 13, 117], Japan ca. 13 pro 100 000 [73, 122]).

In Deutschland erleiden jährlich mehr als 15 000 Menschen einen Hörsturz [48, 82]. Damit ist er eines der häufigsten Krankheitsbilder der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.

Die tatsächlichen Zahlen liegen wohl höher, da bei einer spontanen Erholung die Krankheitsfälle unter Umständen nicht erfasst werden.

1.4.2 Geschlechts- und Altersverteilung

Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen, hingegen findet sich begleitender Schwindel bei Frauen deutlich häufiger [31]. Alle Altersstufen können betroffen sein, jedoch treten Hörstürze bei Kindern und Jugendlichen deutlich seltener auf. Nach Moskowitz et al. sind 75 % aller Patienten bei Diagnose älter als 40 Jahre [70].

1.4.3 Sonstige Besonderheiten des Hörsturzes

Der Hörsturz tritt an beiden Ohren gleich häufig auf [31]. Nach Definition der DGHNO [31] ist der Hörsturz in der Regel einseitig. Liegt eine plötzliche Hörminderung auf beiden Seiten vor, so besteht der Verdacht einer systemischen Erkrankung, z.B. einer Autoimmunerkrankung, oder einer Schädigung durch ototoxische Substanzen.

In einigen Studien wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen einer Infektion des oberen Respirationstrakts und dem Hörsturz nachzuweisen. Dies würde eine virale Genese wahrscheinlich machen. Die Ergebnisse sind allerdings sehr widersprüchlich und konnten diese These nicht sichern [57, 66, 84].

1.5 Prognose

Die Prognose ist von verschiedenen Faktoren abhängig:

- Schwere des Hörverlustes:

In der Literatur findet man vielfältige Hinweise darauf, dass die Schwere des initialen Hörverlustes ein guter Prediktor für die zu erwartende Hörerholung ist [12, 52, 53, 70, 97, 106, 121].

Insbesondere beim ausgeprägten Hörsturz bzw. bei akuter Ertaubung ist die Prognose schlecht. Einseitig ertaubte oder hochgradig schwerhörige Patienten leiden an starker Beeinträchtigung des Sprachverständnis vor allem bei Hintergrundlärm und beim Richtungshören [31].

- Alter der Patienten:

Hier gibt es unterschiedliche Angaben in der Literatur. So fanden beispielsweise zwei Studien [70, 120] keine Korrelation zwischen der Hörerholung und dem Alter der Patienten. Dagegen konnten Wilson et al. [121] für Patienten unter 40 Jahren eine viermal so hohe Erholungsrate nachweisen als für solche über 40 Jahren. Nakashima et al. [73] berichteten, dass Kinder und ältere Patienten eine signifikant schlechtere Prognose hatten.

- Begleitender Tinnitus bzw. Schwindel:

In 23- 50 % der Hörstürze leiden die Betroffenen zusätzlich unter Schwindel [44, 73, 106, 120]. Vielfach wurde beobachtet, dass dieser zusätzlich vorhandene Schwindel die Prognose negativ beeinflusst [12, 52, 53, 64, 70, 71, 75, 106, 120].

Bei 64- 85 % der Hörsturz-Patienten wird über einen neu aufgetretenen Tinnitus geklagt [44, 106, 120]. Dies scheint jedoch keinen großen Einfluss auf die Prognose zu haben [12, 71, 97, 106, 120].

- Form des Audiogramms:

Betrifft der Hörverlust vor allem die tiefen Frequenzen, so ist die Prognose besser als bei einem Hochtonverlust [46, 64, 69, 106]. Das Hörvermögen bei 8 kHz scheint dabei besonders wichtig zu sein [64]. Einige Autoren beschreiben, dass Patienten mit einem Verlust der mittleren Frequenzen, bei denen das Audiogramm also quasi eine Wannenform aufweist, eine bessere Prognose haben [43, 53, 121]. Aber auch bezüglich dieses Parameters gibt es Berichte, dass die Form des Audiogramms keinen Einfluss auf die Prognose hat [39, 70].

- Zeit bis zum Beginn der Behandlung:

Es gibt auch Untersuchungen zum Einfluss des Behandlungsbeginns auf die Prognose des Hörsturzes. Wird die Therapie innerhalb einer bis zwei Wochen begonnen, so ist die Hörerholung signifikant besser, als wenn erst später begonnen wird [12, 13, 52, 71, 106, 120]. Die beste Hörerholung wird dann beobachtet, wenn die Behandlung so früh wie möglich begonnen wird [70, 107]. Es wird allerdings vermutet, dass ein höherer Anteil an spontanen Remissionen bei den früh behandelten Patienten das Ergebnis verfälscht, insbesondere wenn die Beobachtungen aus nicht-kontrollierten Studien stammen. Solche Patienten finden sich seltener in den Therapiegruppen, deren Behandlung später beginnt [100]. Maassen et al. [62] untersuchten ein Kollektiv von Patienten, die erst nach vier Wochen behandelt wurden: 57 Patienten wurden mit Dextran und Procain-HCl behandelt. 25 % dieser Patienten zeigten eine signifikante Hörverbesserung von 10 dB oder mehr bei 1000 Hz Knochenleitung. Immerhin 53 % der Patienten gaben bei Befragung trotz des späten Therapiebeginns eine subjektive Hörverbesserung an.

1.6 Therapie

Plontke (2005) gibt eine sehr ausführliche Übersicht über die Behandlungsmöglichkeiten des Hörsturzes [85, 86].

Im Folgenden sollen einige der vielen verschiedenen Therapieansätze kurz beschrieben werden:

Bei allen Therapieverfahren findet man sehr unterschiedliche Ergebnisse in den entsprechenden Studien. Die Qualität der Studien schwankt stark. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse der Cochrane Collaboration zur Therapie des Hörsturzes mit Steroiden [118] fand z.B. nur zwei Studien, die die Qualitätskriterien für den Einschluss in die Metaanalyse erfüllten. Deren Ergebnisse waren zudem kaum signifikant.

Ähnlich schwierig gestaltete sich eine weitere Metaanalyse der Cochrane Collaboration zur HBO-Therapie [4] (siehe 1.6.4.2).

Zu den anderen Therapieverfahren fehlen solche Metaanalysen oder diese sind gerade in Bearbeitung.

Die hohe Selbstheilungsrate beim Hörsturz macht es schwierig, aussagekräftige Studien durchzuführen. Auch sind placebokontrollierte Studien schwierig, da auch die als Placebo eingesetzte Natriumchlorid-Lösung durch die direkte Blutverdünnung bereits eine Wirkung haben kann. Dies wurde aber von Lamm et al. verneint [54]. Da es bei akuten Erkrankungen ethisch oft nicht vertretbar ist, den Patienten eine wenn auch nicht gut bewiesene Therapie vorzuenthalten, stammen die Daten zu Remissionsraten bei unbehandelten Patienten häufig nur von Therapieverweigerern. In den wenigen placebokontrollierten Studien konnte häufig kein signifikanter Unterschied zwischen Placebogruppe und Verumgruppe gezeigt werden [16, 25, 50, 68, 94]. Plontke geht in seiner Übersichtsarbeit auf dieses Problem ausführlich ein und geht davon aus, dass in der Zusammenschau aller Veröffentlichungen eine Vollremissionsrate ohne Therapie von ca. 50 % realistisch ist [85, 86].

Der Leidensdruck der Patienten ist häufig sehr stark. Wie bei allen schwer zu

behandelnden Erkrankungen, deren Pathomechanismus nicht ausreichend bekannt ist, gibt es auch beim Hörsturz viele alternative und zum Teil unseriöse Therapieangebote. Eine Zusammenstellung obsoleter Therapieverfahren findet sich in der Leitlinie "Hörsturz" der DGHNO [31].

1.6.1 Rheologische Therapie

- Intravenöse Applikation

Durch die intravenöse Therapie mit Medikamenten, die die Fließeigenschaften des Blutes, und insbesondere die Erythrozytenfluidität, verbessern, wie Hydroxyethylstärke, Pentoxiphyllin oder niedermolekularen Dextranen (selten auch Piracetam oder Prostaglandine bzw. Prostazykline) wird versucht, mögliche Durchblutungsstörungen am Innenohr zu beseitigen.

Trotz fehlender eindeutiger Studienergebnisse ist diese Therapie Teil der Standardbehandlung in Deutschland [31]. Im angloamerikanischen Raum und in Skandinavien ist die rheologische Infusionstherapie unüblich.

Zu den Nebenwirkungen zählen neben unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerz, Schlafstörungen und Harndrang auch allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock. Diese Gefahr besteht vor allem bei niedermolekularen Dextranen, Pentoxiphyllin und Hydroxyethylstärke. Bei Letzterem kann zusätzlich bei längerer Therapie (dosisabhängig) ein Juckreiz in der Haut entstehen.

Um diese Nebenwirkungen zu vermeiden liegt die maximale Therapiedauer laut Leitlinie der DGHNO bei 10 Tagen, wobei eine HES-Gesamtdosis von 300 g nicht überschritten werden darf [31].

Unter der Annahme eines endolymphatischen Hydrops als Ursache des Hörsturzes wird auch eine Kombination von Mannitol und Acetacolamid empfohlen [31]. Hierbei ist jedoch das Risiko einer temporären, unter Umständen persistierenden Verschlechterung des Gehörs zu beachten [10, 21].

- Orale Applikation

Naftidrofuryl, Ginkgo biloba-Extrakte, Buflomedil und Pentoxiphyllin können auch oral verabreicht werden. Im Gegensatz zu den Infusionstherapien wird hier jedoch keine direkte Blutverdünnung durch die Trägerlösung erreicht.

Der Einsatz von gefäßerweiternden Medikamenten wie Nifedipin und Nimodipin ist kontraindiziert, da es durch einen sogenannten Steal-Effekt zu einer Verschlechterung der Durchblutung kommen kann [31].

1.6.2 Antiödematöse Therapie

Als weitere Standardtherapie empfiehlt die DGHNO den Einsatz von Glucocorticosteroiden [31]. Trotz internationaler Verbreitung dieser Therapie ist es bisher nicht gelungen, einen eindeutigen Beweis für deren Wirksamkeit zu erbringen [118]. Vor allem Glucocorticoide werden wegen ihres hemmenden Effektes auf das Immunsystem mit antiinflammatorischer und abschwellender Wirkung eingesetzt [121]. Die Gabe erfolgt systemisch - entweder oral oder intravenös – und hat somit alle bekannten Nebenwirkungen einer Corticosteroidbehandlung (Vorsicht u. A. bei Schwangeren, Diabetikern und Patienten mit arterieller Hypertonie).

Die DGHNO empfiehlt eine Kombinationsbehandlung aus rheologischer Therapie und Corticosteroidbehandlung, das sogenannte Stennert-Schema [31]. Dieses Schema wird in der klinischen Praxis häufig modifiziert.

1.6.3 Inotrope Therapie

Vor allem wenn zusätzlich zum Hörsturz ein Tinnitus aufgetreten ist, erfolgt häufig die zusätzliche intravenöse Gabe von Lokalanästhetika wie Lidocain

oder Procain. Die Wirkung ist jedoch oft nur von sehr kurzer Dauer (wenige Minuten bis Stunden nach Absetzen der Medikation). Da als potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen Krampfanfälle, zentrale Atemlähmung und Kreislaufstillstand auftreten können, ist die Behandlung nur unter stationären Bedingungen möglich und nicht unumstritten [31].

1.6.4. Physikalische Therapieverfahren

1.6.4.1 Fibrinogensenkung durch Apherese

Fibrinogen ist ein Gerinnungsfaktor, der für die Bildung von Thromben verantwortlich ist. Bei diesem Verfahren wird mittels einer Fällungsreaktion dieser Faktor teilweise aus dem Blut entfernt. Dabei kommt es auch zu einer Reduzierung von Lipoprotein a und LDL-Cholesterin. Dieses Verfahren wird wegen der ungefähr gleichen Wirksamkeit gegenüber der Corticosteroidbehandlung bei geringeren Nebenwirkungen von der DGHNO bei akuter pantonaler und hochgradiger Hörminderung und bei akuter Ertaubung empfohlen, wenn ein Fibrinogenwert über 300mg/dl nachgewiesen ist [31, 52, 109].

1.6.4.2 Hyperbare Sauerstofftherapie

Dies ist ein weiteres aufwändiges und teures Verfahren, dessen Wirksamkeit umstritten ist und das von den Kassen in der Regel nicht bezahlt wird. Wiederholt atmet der Patient in einer Druckkammer reinen Sauerstoff. Die DGHNO „sieht die Möglichkeit, die HBO als Therapie für mit anderen Methoden erfolglos behandelte Fälle vorzuhalten und empfiehlt im übrigen, ihre Effektivität im Rahmen geeigneter Studien zu überprüfen“ (zitiert aus [31]).

Im Rahmen eines aktuellen systematischen Reviews der Cochrane Collaboration konnte keinen nachdrücklichen Beweis für klinisch relevante Wirksamkeit der HBO-Therapie liefern [4]. Es konnten nur fünf Studien

gefunden werden. In diesen wurden insgesamt 254 Patienten eingeschlossen, davon 133 mit HBO Therapie. Weil Angaben in den Studien fehlten, war keine Aussage über den Therapieeffekt bei Tinnitus möglich. Es zeigten sich in einzelnen Studien positive Effekte bezüglich der Hörverbesserung unter Anwendung von HBO. In der Zusammenschau aller fünf Studien ließ sich eine statistisch signifikant verbesserte Hörerholung (bezüglich eines 25%-Kriteriums) bei schnellem Beginn der Therapie nachweisen. Ob dieses Ergebnis jedoch auch klinisch relevant ist, wurden von den Autoren als "unklar" bezeichnet und konnte nicht beurteilt werden. Dies führen die Autoren auf methodische Mängel, zu kleine Fallzahlen und nicht zuletzt schlechte Berichterstattung in den Veröffentlichungen zurück.

1.6.5. Operative Verfahren

In einigen Zentren wird die Tympanoskopie unter der Annahme, durchgeführt, dass eine Verletzung der Rundfenstermembran mit Perilymphaustritt, die Ursache für die Hörminderung sei. Im Rahmen der Tympanoskopie wird die Rundfenstermembran mit Bindegewebe abgedeckt und so versucht, das Hörvermögen zu verbessern. Problematisch sind hier die schwierige präoperative Diagnostik und der nicht ausreichend bewiesene Nutzen für die Patienten. Die DGHNO empfiehlt dieses Verfahren nur in besonderen Einzelfällen [31].

1.6.6 Experimentelle Therapieverfahren

Ein viel versprechender, relativ neuer Ansatz ist die lokale Medikamentenapplikation direkt an das Innenohr entweder durch intratympanale Injektion oder mittels eines operativ bis vor die Rundfenstermembran eingebrachten Katheters. Die Verteilung durch die Membran und in der Endolymphe erfolgt dann durch Diffusion. So können die

systemischen Nebenwirkungen vermindert und gleichzeitig im Innenohr höhere Konzentrationen des Medikamentes erreicht werden. Dieses Verfahren wird teilweise auch bei der Behandlung des Morbus Meniere eingesetzt [3, 37, 51, 58, 61, 87, 89, 91, 93, 104].

1.7 Problemstellung

Seit Mattox und Simmons 1977 die erste randomisiert kontrollierte Studie zur akuten idiopathischen Hörminderung veröffentlichten, folgten viele weitere Studien [64]. Da es wie bereits in der Einleitung beschrieben sehr viele unterschiedliche Therapieansätze gibt, wurden und werden viele klinische Studien durchgeführt [85].

Verglichen mit anderen Erkrankungen des Innenohres ist es beim Hörsturz schwieriger, einheitliche Standards für Therapiestudien zu etablieren. Wilson [121] führte schon 1980 mehrere Gründe hierfür auf:

- 1) Die Patientenzahlen sind limitiert.
- 2) Es ist unwahrscheinlich, dass eine einzelne Ursache für die Erkrankung verantwortlich ist.
- 3) Es gibt Begleitsymptome oder krankheitsbegleitende Variablen, die die Hörerholung beeinflussen (z.B. begleitender Schwindel, initialer Hörverlust, Alter der Patienten etc.).

Die limitierten Patientenzahlen einzelner Zentren können bei multizentrisch angelegten Studien umgangen werden. Auch kann eine Sensibilisierung der behandelnden Ärzte dazu beitragen, dass mehr Patienten mit der Diagnose „Hörsturz“ kontrollierten klinischen Studien zugeführt werden. Die beiden anderen Probleme bestehen aber weiterhin.

Im Vergleich zu Hörschäden durch Lärm oder ototoxische Substanzen und auch im Vergleich zum Morbus Meniere gibt es beim Hörsturz eine größere Variabilität der betroffenen Frequenzen. Auch diese Tatsache erschwert eine einheitliche Betrachtung durch Therapiestudien.

Die Vergleichbarkeit der Behandlungsmethoden ist aber auch deshalb nur sehr bedingt gegeben, da die Einschlusskriterien stark variieren und sehr viele verschiedene Auswertungsverfahren Verwendung finden. Auch darüber, wie

Hörverbesserung definiert und gemessen werden soll, gibt es in der Literatur unterschiedliche Meinungen (siehe Tabelle 2).

Vor allem unterschiedliche Einschlusskriterien, aber auch die vielen unterschiedlichen Auswerteverfahren und Kriterien für die Hörverbesserung machen einen direkten Vergleich der Studien unmöglich. Bereits 1984 schrieb Byl in seinem Review zum Hörsturz, dass es keine "universally accepted definition of sudden sensorineural hearing loss (SHL)" und keine "standard method of reporting recovery" gebe (zitiert aus [12]). Dennoch wurde bisher keine solche Richtlinie erstellt.

Berliner et al. [5] wiesen schon 1996 darauf hin, dass für die Bestimmung der Hörverbesserung nach chirurgischen Eingriffen am Mittelohr einheitliche Richtlinien nötig sind. Die Autoren zeigten auf, dass die Unterschiede bei den Erfolgsraten deutlich mehr durch die Definition und die gewählten Kriterien für Hörverbesserung beeinflusst wurden als durch die Auswahl der auszuwertenden Frequenzen. Seither einigte man sich auf "Guidelines" für Morbus Meniere, Akustikusneurinom (Vestibularisschwannom) und für die Mittelohrchirurgie [18-20]. In diesen "Guidelines" wurde festgelegt, wie Hörverbesserungen definiert werden. Dadurch lassen sich Studien zu diesen Krankheiten international vergleichen und Metaanalysen erstellen.

Für die Berichterstattung zu Therapieergebnissen beim Hörsturz existiert eine solche Richtlinie nicht.

Es wird es immer wichtiger, solche Standards auch für die akute idiopathische Hörminderung zu etablieren. Nur so lassen sich Therapieergebnisse objektiv vergleichen.

Um die Therapieerfolge in Studien zum Hörsturz vergleichen zu können ist es wichtig, die Übereinstimmung unterschiedlicher Auswerteverfahren abschätzen zu können. Wenn die Übereinstimmung gut ist, ist die Vergleichbarkeit zumindest nicht mehr so sehr durch die unterschiedlichen Auswerteverfahren gestört. Eventuell können verschiedene Auswerteverfahren sogar durch einander ersetzt werden.

Eine Übereinstimmung kann dadurch überprüft werden, dass zwei Verfahren an derselben Population angewandt und anschließend die Ergebnisse beider Auswerteverfahren verglichen werden.

Dies sollte im Rahmen dieser Untersuchung durchgeführt werden.

Verglichen wurden dabei Verfahren der Reintonaudiometrie, da es im Fall der Sprachaudiometrie – durch ihren direkteren Bezug zum Hörverständnis des Patienten im sozialen Umfeld eigentlich die zu bevorzugende Methode – schwerer ist, die Ergebnisse aus den international verschiedenen Sprachverständnistests zu vergleichen.

Die vorliegende Untersuchung enthält folgende drei Aspekte:

- Eine Zusammenstellung der Auswertungsverfahren, die in kontrollierten klinischen Studien zur Behandlung des Hörsturzes verwendet wurden.
- Einen Vergleich dieser Auswertungsverfahren. Dieser Vergleich wird anhand einer Beispielpopulation von 207 Patienten der HNO-Klinik Tübingen und niedergelassener HNO-Ärzte durchgeführt. Hierbei wird die Übereinstimmung von Hörverbesserungen, die auf unterschiedliche Weise berechnet wurden, untersucht.
- Es sollen die praktischen Auswirkungen der unterschiedlichen Auswertungsverfahren auf die Planung klinischer Studien -insbesondere in Bezug auf die Fallzahlschätzungen - gezeigt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Überblick über die Auswertungsverfahren in kontrollierten klinischen Studien zum Hörsturz

Mithilfe von PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) und der Cochrane database of controlled clinical trials (<http://www.cochrane.de>) wurde nach kontrollierten klinischen Studien zur Behandlung des akuten idiopathischen Hörverlustes (idiopathic sudden sensorineural hearing loss, ISSHL) im Zeitraum vom ersten Eintrag bis April 2006 gesucht (Suchkriterien: sudden hearing loss, human). Die Auswertungsverfahren wurden hinsichtlich der zur Berechnung der PTA (pure tone average, durchschnittliche Hörschwelle im Reintonaudiogramm) berücksichtigten Frequenzen und danach, ob die relative oder die absolute Hörverbesserung betrachtet wurde, evaluiert. Weiterhin wurden Studien, die Kategorien der Hörverbesserung verwenden, die das Gegenohr miteinbeziehen oder solche Studien, und solche die Sprachaudiometrie für die Evaluierung ihrer Ergebnisse verwenden, gruppiert.

2.2 Auswahl der Beispielpopulation

Für eine optimale Vergleichbarkeit der verschiedenen Auswertungsverfahren wurden alle Verfahren auf ein und dasselbe Patientenkollektiv angewandt und anschließend verglichen. Es wurden hierzu Daten von Patienten, die wegen einer akuten idiopathischen Hörminderung behandelt wurden, retrospektiv untersucht. Insgesamt wurden die Audiogramme von 284 Patienten untersucht. Davon waren 177 Patienten, die im Zeitraum von 1998 bis 2007 wegen Hörsturz an der Universitäts-HNO-Klinik Tübingen behandelt wurden und 107 Patienten aus fünf HNO-Praxen (Beobachtungszeitraum 2005 und 2006). Alle Patienten wurden entsprechend der Leitlinie „Hörsturz“ der DGHNO [31] mit oraler oder intravenöser Gabe von Prednisolon (250 mg) für drei Tage behandelt. Die Behandlung wurde in der Regel mit einer Dosisreduktion um

50 % jeden zweiten Tag fortgeführt. Zusätzlich erhielten die Patienten in der Regel auch eine rheologische Therapie mit Pentoxifyllin. Wenn sich in der Audiometrie eine komplette Erholung des Hörvermögens zeigte, wurde die Therapie auch früher beendet.

Patienten, die unter einer akuten Verschlechterung des Hörvermögens litten, die nicht idiopathischen Ursprungs war, wurden ausgeschlossen (siehe unter 1.2).

Ebenso wurden Patienten, die eine sekundäre Rettungs-Therapie wie z.B. eine intratympanale Glukokortikoidgabe erhalten hatten, nicht in die Auswertung eingeschlossen.

Das audiologische Einschlusskriterium wurde folgendermaßen festgelegt:

Der initiale Hörverlust musste am betroffenen Ohr mehr als 20 dB in drei aufeinander folgenden Frequenzen im Bereich des gesamten Audiogramms (d.h. 9PTA, siehe Tab. 1) betragen [40]. Dies traf für alle 284 Patienten zu.

Da jedoch in vielen Studien nur die Hörverluste bei den Frequenzen 0,5, 1 und 2 kHz (3PTA) beachtet werden (siehe Tab. 1) und der Vergleich der Auswerteverfahren so Hörverluste im Hochtonbereich nicht erfasst, wurde das Einschlusskriterium dahingehend verschärft, dass nur Patienten, die in allen Frequenzen der 3PTA einen Hörverlust von ≥ 20 dB aufwiesen, in die Auswertung übernommen wurden. So war es möglich, alle Auswerteverfahren an der gleichen Population untereinander zu vergleichen. Für die Berechnungen wurden daher nur die 207 Patienten berücksichtigt, die zusätzlich dieses Kriterium erfüllten.

2.3 Statistische Auswertung

Von den zahlreichen möglichen Auswertungsverfahren wurden diejenigen für diese Arbeit ausgewählt, die am häufigsten in der Literatur verwendet werden (3PTA, 4PTA, 5PTA, und 6PTA, siehe Tabelle 2). Als Ergänzung wurde ein Auswerteverfahren aufgenommen, das den ganzen Frequenzbereich einschließt. Dieses wurde in einer umfangreichen, randomisierten Studie vorgeschlagen und verwendet (9PTA, [109]). Da man idealerweise ein Verfahren benutzt, das nur die Frequenzen einschließt, die initial betroffen sind und bei denen eine Verbesserung zu erwarten ist, wurde auch der Vorschlag von Burschka et al. (5PTA_{aff} in Tabelle 1, [11]) in die vorliegende Untersuchung aufgenommen. Als betroffene Frequenzen (affected frequencies, „aff“) wurden die Frequenzen bezeichnet, bei denen das Hörvermögen am erkrankten Ohr mindestens 15 dB schlechter war als auf der gesunden Seite [11]. Die Summe des Hörverlustes dieser Frequenzen wurde durch die Anzahl der betroffenen Frequenzen geteilt. Zusätzlich wurde dieses Verfahren auch für den kompletten Frequenzbereich angewandt (9PTA_{aff}). Die in den jeweiligen Auswertungsverfahren verwendeten Frequenzbereiche sind in Tabelle 1 dargestellt.

Nicht berücksichtigt wurden so genannte Hoch-, Mittel- und Tiefton-PTAs. Hier könnten Patienten betrachtet werden, die bei den verwendeten Einschlusskriterien in diesen speziellen Bereichen keinen Hörverlust haben.

War die Hörminderung größer als durch die messtechnischen Voraussetzungen erfassbar (Grenze des Audiometers), so wurde ein so genanntes „Dummy-Coding“ mit der Messgrenze des Audiometers von 130 dB eingesetzt. Dieses Verfahren wurde von Chen et al. [15] vorgeschlagen.

PTA	Frequenzen [kHz]
3PTA	0,5 / 1 / 2
4PTA	0,5 / 1 / 2 / 4
5PTA	0,25 / 0,5 / 1 / 2 / 4
6PTA	0,25 / 0,5 / 1 / 2 / 4 / 8
9PTA	0,125 / 0,25 / 0,5 / 1 / 2 / 3 / 4 / 6 / 8
5PTA _{aff}	0,25 / 0,5 / 1 / 2 / 3
9PTA _{aff}	0,125 / 0,25 / 0,5 / 1 / 2 / 3 / 4 / 6 / 8

Tabelle 1 : Auswahl der für die Berechnung der durchschnittlichen Hörschwelle (PTA) verwendeten Frequenzen

Für die Berechnung der durchschnittlichen Hörschwelle (PTA) wurde die Summe der Hörverluste in den Einzelfrequenzen durch die Anzahl der berücksichtigten Frequenzen geteilt (arithmetisches Mittel). Die Hörverbesserung wurde als absolute und relative Hörverbesserung berechnet:

$$\text{absolute Hörverbesserung [dB]} = \text{PTA}_{\text{prä}} - \text{PTA}_{\text{post}} \quad \text{Gleichung (1)}$$

$$\text{relative Hörverbesserung [\%]} = \frac{\text{PTA}_{\text{prä}} - \text{PTA}_{\text{post}}}{\text{PTA}_{\text{prä}}} \times 100 \quad \text{Gleichung (2)}$$

(PTA: pure tone average, prä: vor Therapie, post: nach Therapie)

Eine relative Hörverbesserung von 100 %, die man als komplette Hörerholung bezeichnen würde, konnte nur erreicht werden, wenn sich das Hörvermögen auf 0 dB HL verbessert hatte. Dies war jedoch nicht realistisch, weil angenommen werden konnte, dass das Hörvermögen vor dem Hörsturz bei

vielen Patienten nicht bei 0 dB lag. Daher schlagen einige Autoren vor, das nicht betroffene Ohr in die Berechnung mit einzubeziehen [28, 35, 45, 47, 49, 63, 109, 112, 114]. Unter der Voraussetzung, dass das Hörvermögen beider Ohren vor dem Ereignis gleich war, kann so der Tatsache begegnet werden, dass das Hörvermögen vor dem Ereignis meist nicht durch vorliegende Voruntersuchungen objektivierbar ist. In solchen Fällen ergibt sich eine realistischere Berechnung der Hörverbesserung. Eine Erholung auf das Hörvermögen des Gegenohres wird dann als vollständige, d.h. 100 %-ige Hörerholung erfasst.

$$\text{Hörverbesserung mit Gegenohr [\%]} = \frac{PTA_{\text{prä}} - PTA_{\text{post}}}{PTA_{\text{prä}} - PTA_{\text{prä, gesund}}} \times 100$$

Gleichung (3)

(prä, gesund: nicht betroffenes Ohr vor Therapie)

Aufgrund der retrospektiven Natur unserer Untersuchung fehlen anamnestische Angaben zum Hörvermögen vor dem Hörsturzereignis. Deshalb konnte bei dem hier verwendeten Patientenkollektiv ein symmetrisches Hören auf beiden Ohren vor dem Ereignis nicht vorausgesetzt werden. Dies musste beim Vergleich der Auswerteverfahren untereinander berücksichtigt werden.

Die in Tabelle 1 aufgelisteten Auswertungsverfahren wurden miteinander verglichen. Häufig wird dafür in der Literatur der Korrelationskoeffizient angegeben. Dabei wird aber nur die Stärke des Zusammenhanges zwischen zwei Variablen, nicht deren Übereinstimmung angegeben. Da die Verfahren aber alle die Hörverbesserung derselben Population beschreiben, ist anzunehmen, dass die Ergebnisse miteinander in Beziehung stehen und eine gute Korrelation aufweisen. Daher wurde das von Bland und Altman beschriebene Verfahren, das die Übereinstimmung zwischen Auswertungsverfahren berechnet und darstellt, verwendet (Abb. 1) [7, 8]. Bei diesem Verfahren wurde die Differenz der Ergebnisse zweier

Auswerteverfahren gegen deren Mittelwert für jeden Patienten in einem Koordinatensystem aufgetragen (Abbildung 1). In dieses Schaubild wurde anschließend der Mittelwert der Differenzen und der Mittelwert \pm die doppelte Standardabweichung (sd) eingetragen. Im Bereich zwischen diesen beiden Geraden lagen 95 % der Differenzen. Um beurteilen zu können, ob zwei Methoden zu einem Ergebnis kommen, das in der klinischen Praxis als „ausreichend übereinstimmend“ gewertet werden kann, muss vorher ein Grenzwert festgelegt werden. Dieser Wert wurde von uns auf ± 10 dB bzw. ± 10 % festgelegt. Er beruht auf klinischer Erfahrung und orientiert sich an der Messungengenauigkeit der zugrunde liegenden Tonaudiometrie [15-17, 25, 50, 64, 68, 70, 81, 94, 121]. Dieses Kriterium kann als eher konservativ betrachtet werden, da in einigen klinischen Studien ein Unterschied von 10 dB bereits als klinisch relevant bezeichnet wurde [47, 64, 94, 119]. Alternativ könnte man auch 5 dB oder 20 dB als ausreichend übereinstimmend bezeichnen. 5 dB liegt jedoch zu nahe an der Messungengenauigkeit und dem Grad der Übereinstimmung der Testergebnisse bei denselben Probanden und mit demselben Test bei mehreren Testungen [55]. Ein Unterschied von 20 dB hingegen ist klinisch nicht mehr zu tolerieren.

Liegt dieser Grenzwert von ± 10 dB bzw. ± 10 % innerhalb des Intervalls von Mittelwert ± 2 sd, so kann davon ausgegangen werden, dass beide Auswertungsverfahren zu einem Ergebnis kommen, das in der klinischen Praxis als ausreichend übereinstimmend gewertet werden kann. Anders formuliert wurden zwei zu vergleichende Auswerteverfahren dann als nicht übereinstimmend bezeichnet, wenn mehr als 5 % der Patienten in der Population bei zwei unterschiedlichen Auswerteverfahren ein um mehr als 10 dB abweichendes Ergebnis aufwiesen (Abb. 1).

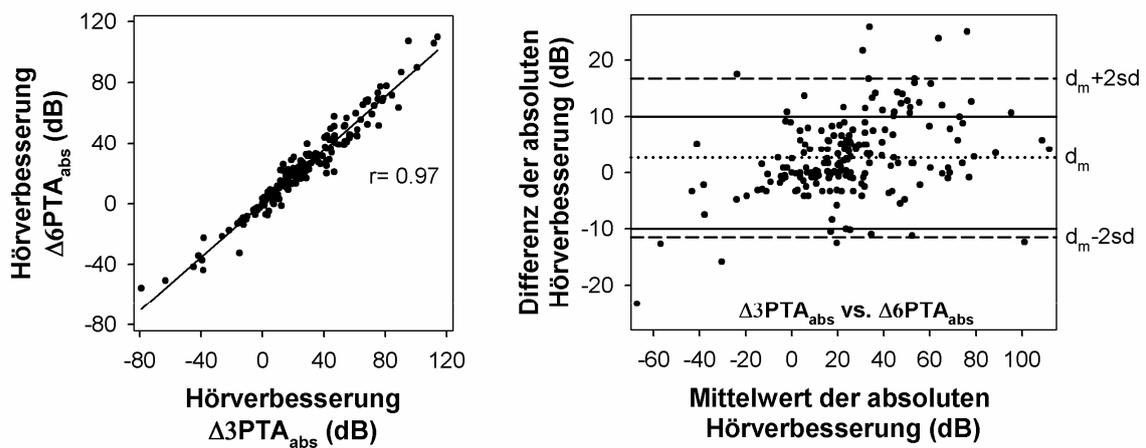


Abbildung 1:
Vergleich von Korrelationskoeffizient (links) und Bland-Altman-Plot (rechts) am Beispiel 3PTA versus 6PTA absolut

In der linken Seite der Abbildung 1 ist die absolute, mit Hilfe der 3PTA berechneten Hörverbesserung gegen die absolute, mit Hilfe der 6PTA berechneten Hörverbesserung aufgetragen. Diese beiden PTAs unterscheiden sich nur durch die Frequenzen 0,25, 4 und 8 kHz. Die gute Korrelation ist offensichtlich ($r=0,97$). Auf der rechten Seite ist der Mittelwert der Hörverbesserung wie oben bereits beschrieben gegen die Differenz der Hörverbesserung für jeden Patienten aufgetragen. Das in dieser Arbeit zugrunde gelegte Toleranzniveau von ± 10 dB ist mit einer durchgezogenen Linie eingezeichnet. Weiterhin wurde der Mittelwert der Differenzen der Hörverbesserung gepunktet und jeweils der Mittelwert dieser Differenzen \pm die doppelte Standardabweichung mit einer gestrichelten Linie eingetragen. Da diese gestrichelten Linien (95 % der Datenpunkte) nicht beidseitig innerhalb des Toleranzniveaus liegen, können diese beiden Auswertungsverfahren nicht als ausreichend übereinstimmend bezeichnet werden und es gibt zwischen den beiden Verfahren Differenzen von bis zu 26 dB. Der nicht bei Null liegende Mittelwert der Differenzen lässt zusätzlich einen systematischen Fehler vermuten.

Im Anhang finden sich die Schaubilder für alle Vergleiche zwischen den einzelnen Verfahren aus Tabelle 1.

Zusätzlich wurden die Ergebnisse der Messungen auch mit Hilfe von in der klinischen Praxis gebräuchlichen binären bzw. dichotomen Kriterien untersucht (d.h., ob eine definierte Erholung eingetreten ist oder nicht). Auch hier wurde aus der großen Anzahl der in der Literatur beschriebenen Definitionen für Hörverbesserung eine Auswahl getroffen. Es wurden die in der klinischen Praxis und in Studien häufig angewandten Kriterien ausgewählt:

Wie viel Prozent der Patienten haben sich:

1. um ≥ 10 oder 15 dB verbessert?
(Gleichung 1) [12, 16, 47, 52, 112, 116]
2. um ≥ 50 % verbessert?
(Gleichung 2) [53, 121]
3. um ≥ 50 % relativ zum Hörvermögen des Gegenohres verbessert?
(Gleichung 3) [114]
4. auf ≤ 10 dB Unterschied zum Gegenohr verbessert?
[12, 53, 64, 114, 121]

Es gibt in der Literatur noch ein weiteres Kriterium, nämlich die Erholung auf ein Hörvermögen, das vom Patienten im Alltag als funktionierendes Hören empfunden wird. Mattox und Simmons schlugen hier einen PTA-Wert von weniger als 40 dB vor [64]. Dies ist jedoch nur in Studien sinnvoll, die ausschließlich schwerste Hörverluste oder plötzliche Ertaubungen berücksichtigen. Daher wurde dieses Verfahren in der vorliegenden Untersuchung nicht berücksichtigt

Für die Fallzahlberechnungen wurde die Hörverbesserung zuerst mit dem Shapiro-Wilk-W-Test (JMP IN release 5.1, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) auf Normalverteilung untersucht. Sie war jedoch in keinem der Fälle normal verteilt. Daher wurde die Fallzahl für ein Zwei-Gruppen-Design mit Hilfe des

Wilcoxon/Mann-Whitney-Rangsummentests mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und 80 % Power berechnet (nQuery Advisor 4.0, Panel MTT1, Statistical Solutions, Cork, Ireland). Bei dieser Berechnung wird als Grundlage für die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ergebnis der beiden Therapiegruppen unterschiedlich ist, die Standardabweichung benutzt.

Für die Berechnung der Fallzahlen bei den oben beschriebenen dichotomen Kriterien wurden die Fallzahlen für ein Zwei-Gruppen-Design mit Hilfe des Fisher's Exact Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und 80 % Power berechnet (nQuery Advisor 4.0, Panel PTT2-1).

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Die für den exemplarischen Vergleich der Auswerteverfahren verwendete Population bestand zu 57 % aus Männern mit einem mittleren Alter von 54 Jahren (19 bis 82 Jahre) und zu 43 % aus Frauen mit einem mittleren Alter von 53 Jahren (21 bis 81 Jahre). Bei 51 % der Patienten war das linke Ohr betroffen und bei 49 % das rechte. Das mittels der 4PTA berechnete initiale Hörvermögen sowie die Verteilung zu Alter und Geschlecht sind in Abbildung 2 dargestellt.

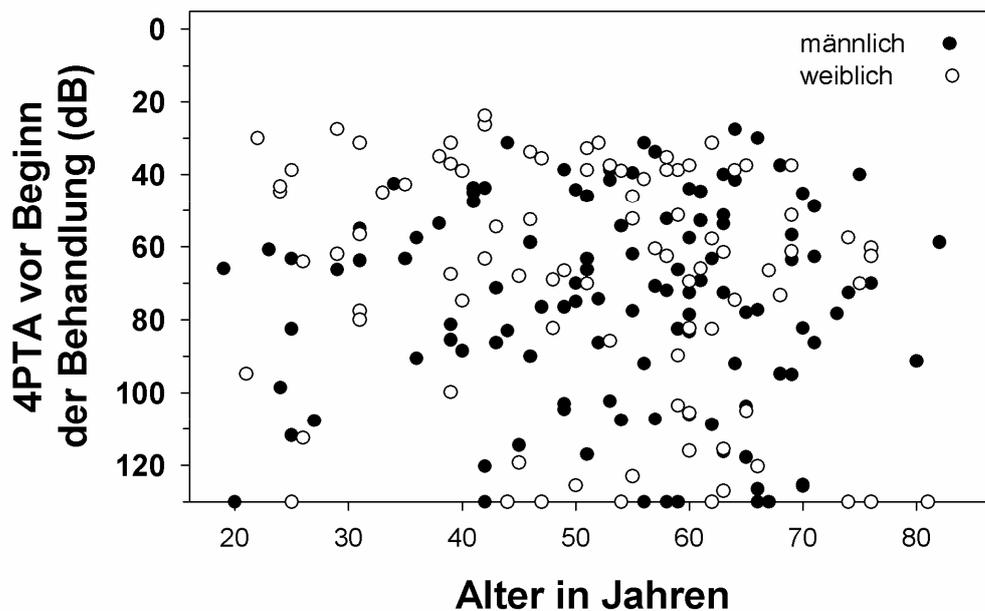


Abbildung 2 :

Verteilung der Studienpopulation nach Alter, Geschlecht und initialem Hörverlust

3.2 Auswertungsverfahren in kontrollierten klinischen Studien zum Hörsturz

Insgesamt wurden 52 kontrollierte klinische Studien zur systemischen Therapie des Hörsturzes gefunden. Darunter waren 10 Studien, bei denen die Kontrollgruppe Placebo oder keine Therapie erhielt [15, 16, 25, 50, 64, 68, 70, 81, 94, 121], 17 „add-on“-Studien, bei denen eine Therapie mit derselben Therapie in Kombination mit einer weiteren verglichen wurde [1, 2, 6, 23, 29, 35, 45, 49, 72, 78, 80, 92, 100, 113, 114, 116, 119], und 25 Vergleichsstudien, bei denen verschiedene Therapien verglichen wurden [11, 22, 24, 26, 28, 34, 36, 38, 42, 46, 47, 52, 56, 59, 60, 63, 74, 83, 95, 96, 98, 105, 110-112].

Bei der Betrachtung dieser 52 Studien zeigte sich die große Bandbreite der verwendeten Auswertungsverfahren. Einen Auszug aus der Vielfalt der Methoden gibt Tabelle 2. Wenn man die verschiedenen Kriterien für die Hörverbesserung berücksichtigt, lassen sich mindestens 40 verschiedene Methoden finden. Die Sprachaudiometrie wurde hierbei nicht berücksichtigt. Ebenso waren in manchen Studien die verwendeten Kriterien für die Hörverbesserung nicht eindeutig beschrieben.

Auswerteverfahren	Studien
PTA (kHz)	
3PTA (0,5 / 1 / 2)	[16, 34, 36, 50, 63, 76, 94, 96, 114]
4PTA (0,5 / 1 / 2 / 3)	[92]
4PTA (0,5 / 1 / 2 / 4)	[15, 22-26, 56, 76, 81, 119]
5PTA (0,25- 4)	[36, 45, 47, 52, 59, 74, 80, 95, 105, 112, 113]
5PTA (0,25- 6)	[2, 29, 49, 100]
5PTA (0,5- 8)	[28]
6PTA (0,25- 8)	[16, 35, 72, 116]
6PTA (0,5- 6)	[92]
6PTA (0,5- 8)	[76, 94]
7PTA (0,125- 8)	[68, 111]
7PTA (0,25- 8)	[42]
7PTA (0,5- 8)	[76]
9PTA (0,25- 6)	[98]
9PTA (0,125- 8)	[109]
10PTA (0,125- 8)	[83]
Hochton 2PTA (6 / 8)	[1, 16, 23, 50]
Hochton 3PTA (4 / 6 / 8)	[76, 94]
Mittelton 3PTA (2 / 3 / 4)	[1]
Tiefton 3PTA (0,25 / 0,5 / 1)	[1, 23, 105]

Tabelle 2 : Fortsetzung nächste Seite

Auswerteverfahren	Studien
Einzelfrequenzanalysen	[1, 6, 11, 38, 46, 50, 56, 72, 80, 92, 113, 114]
Analyse von betroffenen Frequenzen	[11, 38, 56]
Absolute Hörverbesserung	[1, 2, 22-24, 26, 28, 34, 38, 42, 45-47, 49, 50, 56, 59, 63, 64, 68, 72, 78, 80, 81, 92, 94, 111, 112, 119]
Relative Hörverbesserung	[6, 16, 22, 24, 25, 28, 35, 47, 49, 56, 74, 80, 92, 94, 109, 111, 112, 114, 121]
Berücksichtigung des Gegenohrs	[28, 35, 45, 47, 49, 74, 109, 112, 114]
Kategorien der Hörverbesserung (z.B. "komplette/ teilweise Verbesserung")	[22, 26, 49, 52, 74, 78, 80, 112, 121]
Untergruppenanalyse (Form des Audiogramms)	[6, 46, 50, 70]
Sprachaudiometrie	[15, 50, 70, 109, 111, 114, 116, 119, 121]
Altersabhängig normierte Hörverluste	[28, 49]

Tabelle 2 :
Überblick über unterschiedliche Auswerteverfahren und ihre Verwendung in der Literatur

3.3 Vergleich der Auswertungsverfahren in der Beispielpopulation

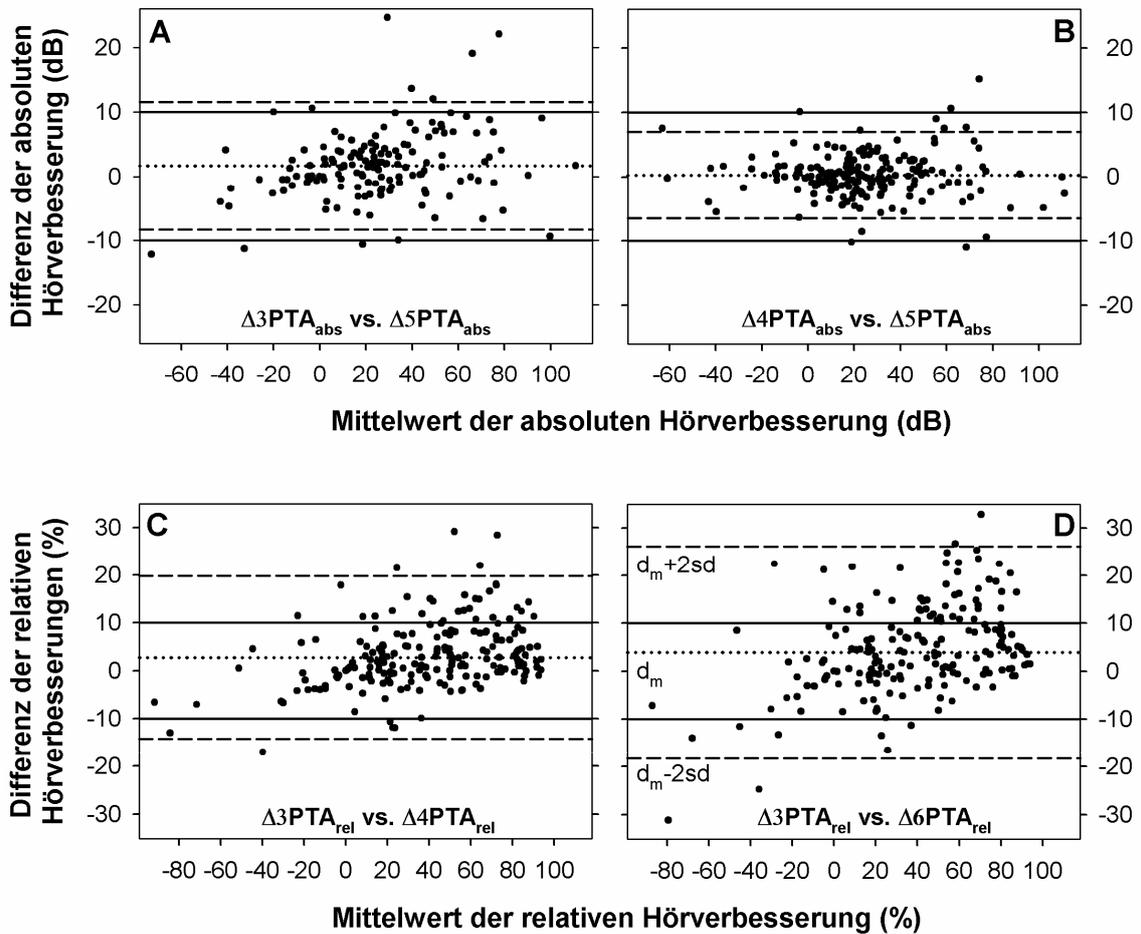


Abbildung 3 :

Beispiele für Bland-Altman-Plots zum Vergleich von Auswerteverfahren.

Erklärung siehe Text und unter 2.3.

In Abbildung 3 sind einige Plots nach Bland-Altman exemplarisch dargestellt. Wie bereits im Methodenteil unter 2.3 beschrieben, ist für die Interpretation der Bilder wichtig, ob der Mittelwert \pm die doppelte Standardabweichung (± 2 sd) innerhalb der vorher festgelegten Toleranzgrenzen liegt, in diesem Fall innerhalb ± 10 dB. Beim Vergleich der absoluten Hörverbesserung, berechnet mit der 4PTA oder der 5PTA, die sich nur durch die Messung bei 0,25 kHz unterscheiden, lagen ± 2 sd innerhalb der Toleranzgrenzen. Diese beiden Verfahren können daher bei der Untersuchung der Studienpopulation als ausreichend übereinstimmend bezeichnet werden. Man könnte diese beiden Verfahren also gegeneinander austauschen (Abb. 3B). Beim Vergleich der

Messverfahren 3PTA gegen 5PTA zeigen sich die Verfahren als nicht mehr in Übereinstimmung. Man erkennt einen systematischen Fehler, da der Mittelwert der Differenzen nicht bei null, sondern bei 1,6 dB liegt. Der Mittelwert + die doppelte Standardabweichung lag außerhalb des Toleranzniveaus (Abb. 3A). Erweitert man den Frequenzbereich weiter um 8 kHz, wird das Ergebnis noch deutlicher. Das zugehörige Schaubild wurde bereits im Methodenteil vorgestellt (Abb. 1, 3PTA versus 6PTA). Die Beispiele für den Vergleich der relativen Verbesserung zeigen in beiden Fällen keine ausreichende Übereinstimmung (Abb. 3C und 3D). Es wird anhand der Abbildung auch deutlich, dass diese Überprüfung der Übereinstimmung der Auswerteverfahren natürlich stark von dem festgelegten Toleranzniveau abhängt. Dieses muss vor einer solchen Analyse festgelegt werden. Warum hier ± 10 dB (bzw. 10 %) gewählt wurden, ist bereits im Methodenteil unter 2.3 begründet worden.

Relative Hörverbesserung

	3PTA	4PTA	5PTA	6PTA	9PTA	5PTA _{aff}	9PTA _{aff}
3PTA		O	O	O	O	O	O
4PTA	O		X	O	O	O	O
5PTA	O	X		O	O	O	O
6PTA	O	O*	X		X	O	O
9PTA	O	O	O	X		O	O
5PTA _{aff}	X	O	X	O	O		O
9PTA _{aff}	O	O	O	X	X	O	

Absolute Hörverbesserung

Tabelle 3 :

Übersicht über die anhand der Bland-Altman-Plots durchgeführten Vergleiche der Auswerteverfahren.

In der linken unteren Hälfte sind die Vergleiche aller absoluten Verfahren, in der rechten oberen Hälfte aller relativen Verfahren eingetragen. Ein X bedeutet ausreichende Übereinstimmung, ein O keine ausreichende Übereinstimmung (siehe unter 2.3). O* bedeutet keine ausreichende Übereinstimmung, jedoch wurde die Grenze von 10 dB nur knapp verfehlt.

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Vergleiche verschiedener Verfahren untereinander dargestellt. Im linken unteren, grau hinterlegten Teil sind die Berechnungen der Hörverbesserung als absolute Werte eingetragen, im rechten oberen Teil die der relativen Werte.

Ein „X“ bedeutet hier, dass die beiden Methoden als ausreichend übereinstimmend (s.o.) bezeichnet werden können. Das heißt, dass bei weniger als 5 % der Patienten der Unterschied zwischen den beiden Auswerteverfahren größer als 10 dB ist.

Mit „O“ wurden Vergleiche markiert, bei denen nach der hier verwendeten Definition keine ausreichende Übereinstimmung gefunden wurde. Das heißt, dass bei mehr als 5 % der Patienten der Unterschied zwischen den beiden Auswerteverfahren größer als 10 dB ist.

Wie bereits erwähnt ist das Ergebnis natürlich stark von dem gewählten Toleranzniveau abhängig. Ist dieses aber festgelegt, so werden auch minimalste Abweichungen als Nichterfüllung des Kriteriums bezeichnet. Vor allem bei dem mit „O*“ bezeichneten Vergleich der absoluten Verbesserungen zwischen 4PTA und 6PTA liegt die eine Seite innerhalb des Toleranzniveaus, auf der anderen Seite beträgt der Mittelwert plus die doppelte Standardabweichung 10,044 dB. Wie immer bei solchen statistischen Vergleichen ist jedoch auch die kleinste Überschreitung eines vorher festgelegten Wertes auch als solche zu werten. Die Abbildung hierzu ist im Anhang zu finden.

Die bereits im Methodenteil beschriebenen dichotomen Kriterien für die Hörverbesserung wurden ebenso auf Übereinstimmung bei Einschluss unterschiedlicher Frequenzbereiche getestet. Für den Vergleich der zur Auswertung verwendeten PTAs wurden jeweils Vierfeldertafeln erstellt. Im Folgenden soll das Vorgehen am Beispiel des Vergleichs von 3PTA und 6PTA für das Kriterium der absoluten Verbesserung um ≥ 10 dB dargestellt werden:

Kriterium absolute Hörverbesserung ≥ 10 dB:

Anzahl Anteil [%]	nicht erfüllt 3PTA	erfüllt 3PTA	
nicht erfüllt 6PTA	54 27,55	1 <u>0,51</u>	55 28,06
erfüllt 6PTA	5 <u>2,55</u>	136 69,39	141 71,94
	59 30,10	137 69,90	

Tabelle 4 :

Vierfeldertafel als Beispiel für den Vergleich zwischen dichotomen Erfolgskriterien am Beispiel des Kriteriums absolute Hörverbesserung ≥ 10 dB zwischen 3PTA und 6PTA.

Erklärung siehe Text.

Das Auswerteverfahren wurde dann als ausreichend übereinstimmend bezeichnet, wenn weniger als 5 % der Patienten in der Studienpopulation ein unterschiedliches Ergebnis erhielten. In diesem Beispiel sind das 0,51 % + 2,55 %, also 3,06 %. Dies wird dann als ausreichend übereinstimmend mit einem „X“ bezeichnet, andernfalls mit einem „O“.

In Tabelle 5 ist exemplarisch der Vergleich der Auswerteverfahren für die dichotomen Erfolgskriterien ≥ 10 dB absolute Hörverbesserung [12, 16, 47, 52, 112, 116] und ≥ 50 % relative Hörverbesserung [53, 121] dargestellt. Bei dem sehr schwachen Kriterium ≥ 10 dB Verbesserung stimmen die Ergebnisse fast aller PTA-Auswerteverfahren miteinander überein. Wird das Kriterium einer relativen Verbesserung von 50 % angewandt, so stimmen die Ergebnisse nur weniger Auswerteverfahren miteinander überein.

Definition: $\geq 50\%$ relative Hörverbesserung

	3PTA	4PTA	5PTA	6PTA	9PTA	5PTA _{aff}	9PTA _{aff}
3PTA		O	O	O	O	X	O
4PTA	X		X	O	O	O	O
5PTA	O	X		O	O	X	O
6PTA	X	X	X		X	O	O
9PTA	X	X	X	X		O	O
5PTA _{aff}	O	X	X	X	X		O
9PTA _{aff}	O	X	X	X	X	X	

Definition: ≥ 10 dB absolute Hörverbesserung

Tabelle 5 :

Übersicht über die Vergleichbarkeit der dichotomen Erfolgskriterien am Beispiel der Kriterien $\geq 50\%$ relative Hörverbesserung (rechts oben) und ≥ 10 dB absolute Hörverbesserung (links unten) für alle Auswerteverfahren der Tab. 1.

X bedeutet ausreichende Übereinstimmung, O bedeutet keine ausreichende Übereinstimmung. Siehe auch Tabelle 4 und Text.

Chen et al. [15] sowie Halpin et al. [41] wiesen auf das Problem eines sogenannten statistischen "progressive floor effect" hin. Sie konnten zeigen, dass es zu einem deutlichen Verlust an Sensitivität kommt, wenn bei Studien zum Hörsturz auch Patienten eingeschlossen werden, die nur einen geringen Hörverlust aufweisen. Deren Hörverbesserung liegt dann sozusagen im "Grundrauschen". Um diesem Effekt zu begegnen, schlagen die Autoren vor, nur Patienten ab einem Hörverlust von mehr als 40 dB Luftleitung (4-PTA, bzw. sogar mehr als 60 dB) in entsprechenden Hörsturzstudien zu berücksichtigen. Es stellte sich deshalb die Frage, ob für diese Patienten das Ergebnis der

Analysen anders ausfällt, wenn nur Patienten mit höhergradigem Hörsturz bei der Berechnung berücksichtigt werden.

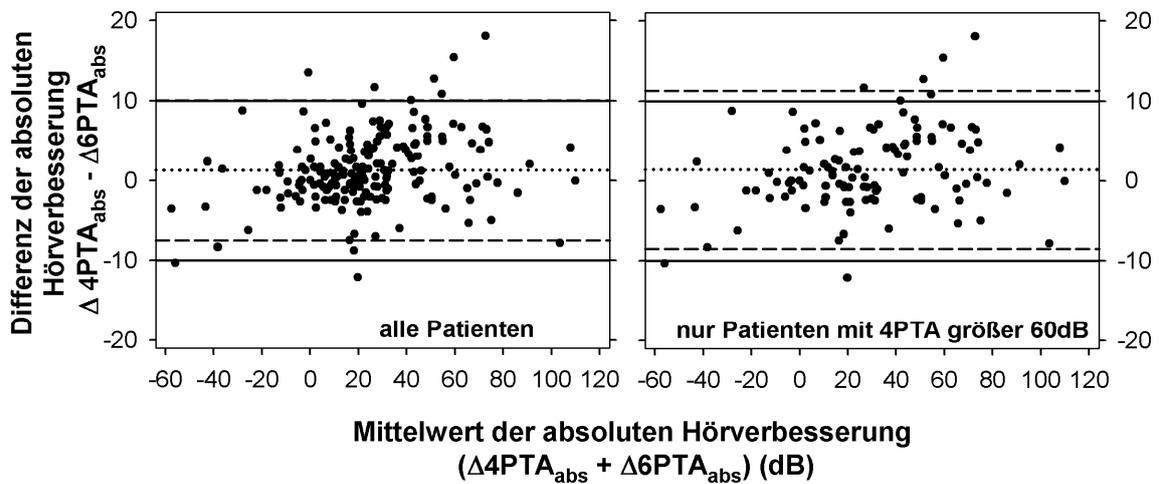


Abbildung 4 :

Beispiel für den Einfluss des Einschlusskriteriums auf die Auswertung mittels Bland-Altman-Plot am Beispiel 4PTA versus 6 PTA.

Erläuterungen siehe Text.

In Abbildung 4 ist exemplarisch der Bland-Altman-Plot für den Vergleich der absoluten Hörverbesserung, berechnet mittels 4PTA und 6PTA, dargestellt. Auf der linken Seite ist dieser Plot mit allen Patienten dargestellt, auf der rechten Seite nur mit Patienten, die einen initialen Hörverlust in der 4PTA von mehr als 60 dB hatten. Beim Vergleich der Ergebnisse (4PTA versus 6PTA) mit allen Patienten fand sich nahezu eine ausreichende Übereinstimmung. Die Linien lassen sich graphisch nicht unterscheiden. Dieses Beispiel wurde bereits in Kapitel 2.3 erläutert. Unter Berücksichtigung nur der Patienten mit einem initialen Hörverlust von >60dB, zeigte sich eine deutliche Verschlechterung der Übereinstimmung. Im gewählten Beispiel waren die Verfahren nicht mehr als ausreichend übereinstimmend zu bezeichnen.

3.4 Auswirkungen des Auswertungsverfahrens auf die Fallzahlschätzungen

Die Fallzahlen wurden unter der Vorgabe berechnet, dass für eine neue Therapie eine um 10 oder 20 dB bzw. um 10 oder 20 % größere Hörverbesserung erreicht werden soll als für die Therapie der Kontrollgruppe. Für die dichotomen Kriterien sollte die Anzahl der Patienten, die diese Kriterien erfüllt, um 10 Prozentpunkte größer sein (z.B. 60 % statt 50 % der Patienten erfolgreich behandelt). Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt. Für die Berechnung wurde die Standardabweichung wie in der klinischen Praxis üblich auf die nächste volle Fünf auf- oder abgerundet. Für die dichotomen Kriterien wurden die Prozentzahlen entsprechend auf volle Fünf auf- oder abgerundet. Daher gab es gleiche Fallzahlen für unterschiedliche Auswertungsverfahren. Die angegebenen Fallzahlen beziehen sich jeweils auf eine Patientengruppe. Die tatsächlich benötigte Fallzahl ist also, wird mit einer Kontrollgruppe verglichen, das Doppelte der hier angegebenen Zahl.

Die kleinsten Fallzahlen für die einzelnen Auswertungsverfahren ergeben sich für 9PTA und 9PTA_{aff}. Bezieht man möglichst viele Frequenzen in die Berechnung mit ein, so sinken die Variabilität und damit auch die benötigte Fallzahl. Die mittlere Hörerholung wird dabei aber auch kleiner.

Alle Verfahren, die nur betroffene Frequenzen mit einbeziehen, sollten zu einer effektiveren Messung der Hörverbesserung führen und so auch kleinere Fallzahlen ermöglichen. So kann auch dem Umstand begegnet werden, dass der Hörsturz im Gegensatz zu anderen Erkrankungen des Innenohres nicht nur einen bestimmten Frequenzbereich betrifft.

Großen Einfluss auf die Fallzahlen hat natürlich auch die Auswahl der nachzuweisenden Hörerholung. So hat im vorliegenden Beispiel eine Anhebung des Kriteriums für eine erfolgreiche Hörverbesserung von 10 dB auf 15 dB absolut und von 10 % auf 20 % relativ eine große Auswirkung auf die berechnete Fallzahl. Bei der 9PTA und 9PTA_{aff} (absolute Hörverbesserung) wären es bei diesen Kriterien 49 Patienten pro Gruppe und bei 4PTA, 5PTA, 6PTA, 9PTA und 9PTA_{aff} (relative Hörverbesserung) 54 Patienten pro Gruppe,

welches einen deutlichen Unterschied bei der Planung klinischer Studien ergibt.

Wird als Basis für die Berechnung der Hörverbesserung das Hörvermögen des Gegenohrs verwendet, ergeben sich niedrigere Werte als bei der Berechnung über das initiale Hörvermögen des erkrankten Ohres. Dies ist zu erwarten, da die maximal möglichen 100 % Erholung bei der ersten Methode nur dann eintreten können, wenn sich das Hörvermögen bis auf 0 dB verbessert hat.

PTA	Verbesserung Median (10 %/ 90 % Quantile)			Anteil der Patienten, die sich unter unterschiedlichen Kriterien verbessert haben [%]				
	absolut [dB]	relativ [%]	im Vergleich zum Gegenohr [%]	≥ 10 dB	≥ 15 dB	≥ 50 %	≥ 50 % im Vergleich zum Gegenohr	Innerhalb 10 dB zum Gegenohr
3PTA	23,7 (-4,7/65,7)	42,4 (-6,4/85,0)	60,3 (-10,6/112,6)	72,0	64,7	43,5	55,1	45,9
4PTA	20,0 (-4,6/62,8)	37,5 (-8,0/80,7)	59,2 (-11,4/111,4)	70,5	62,3	37,7	54,6	45,4
5PTA	21,6 (-5,0/59,8)	39,7 (-9,3/81,2)	65,5 (-10,8/114,6)	70,4	64,1	39,8	55,8	47,8
6PTA	20,8 (-5,6/59,6)	35,7 (-8,0/77,3)	62,1 (-10,9/120,1)	69,9	63,3	34,7	57,4	45,3
9PTA	20,2 (-5,4/58,5)	34,9 (-8,3/75,0)	61,7 (-10,7/120,9)	70,4	61,2	32,1	55,4	45,3
5PTA_{aff}	24,0 (-5,7/63,1)	42,0 (-7,5/82,8)	59,0 (-9,2/107,7)	72,8	65,8	44,6	54,5	43,6
9PTA_{aff}	22,2 (-5,4/58,8)	36,0 (-8,4/77,4)	54,8 (-12,7/108,1)	72,1	64,2	37,7	52,5	37,9

Tabelle 6 :
Übersicht der Ergebnisse aller Auswerteverfahren aus Tabelle 1). Mittlere Hörverbesserung, bzw. Anzahl der Patienten je nach Kriterium

PTA	Hörverbesserung		Anteil der Patienten, die sich unter unterschiedlichen Kriterien verbessert haben [%]				
	absolut [dB]	relativ [%]	≥ 10 dB	≥ 15 dB	≥ 50 %	≥ 50 % im Vergleich zum Gegenohr	Innerhalb 10 dB zum Gegenohr
	+10 dB	+10 %	+10 %	+10 %	+10 %	+10 %	+10 %
3PTA	151	267	311	347	416	394	416
4PTA	151	205	311	375	404	394	416
5PTA	151	205	311	347	404	394	404
6PTA	151	205	311	347	394	394	416
9PTA	107	205	311	375	375	394	416
5PTA _{aff}	151	267	311	347	416	394	416
9PTA _{aff}	107	205	311	347	404	404	404

Tabelle 7 : Fallzahlschätzungen für alle Auswerteverfahren. Die angegebenen Zahlen sind Anzahl der Patienten pro Therapiegruppe. Siehe Text.

Fallzahlschätzung für 3PTA und 9PTA

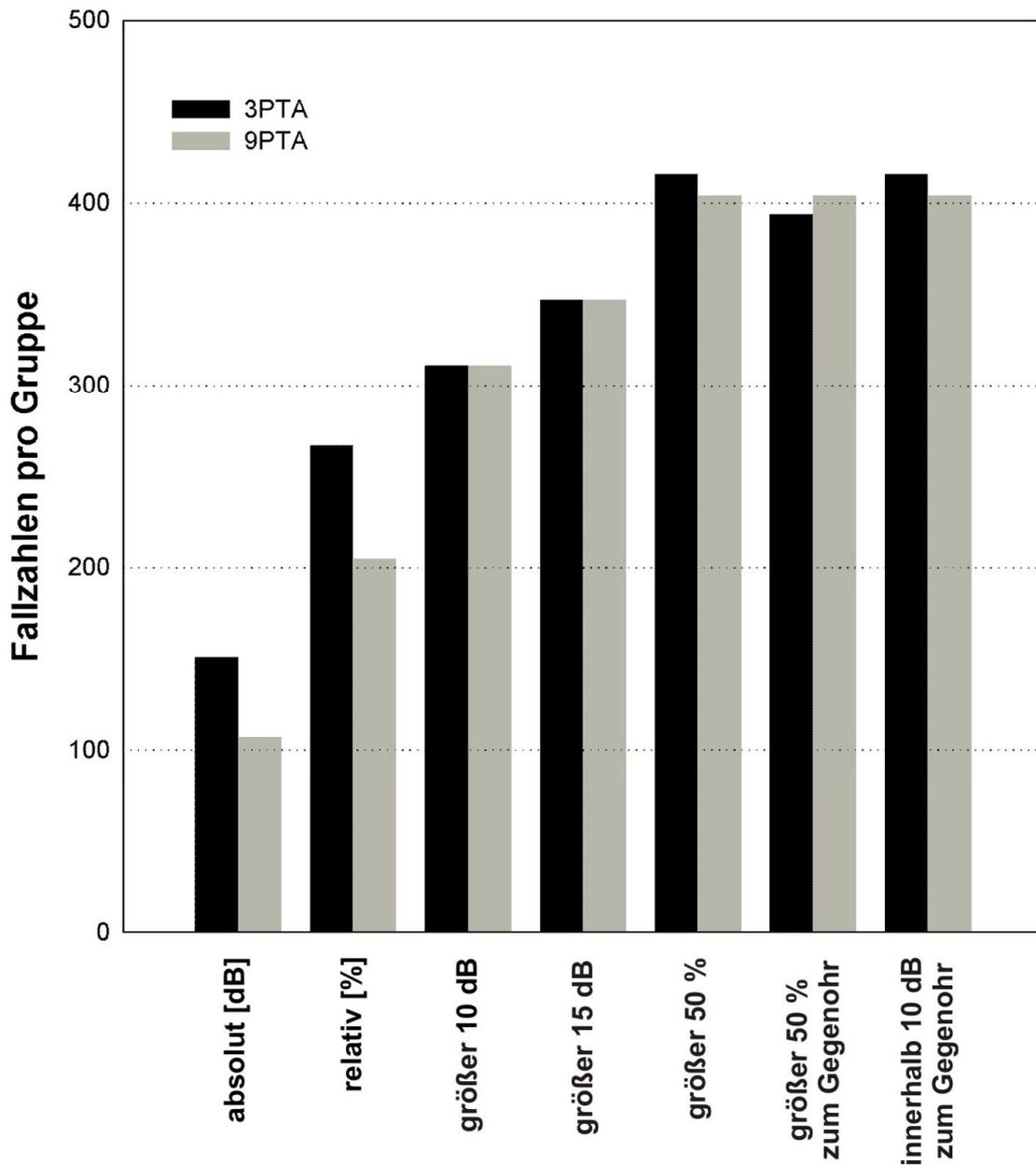


Abbildung 5 :

Abhängigkeit der Fallzahlschätzung von Auswerteverfahren und Erfolgskriterium

x-Achse = Kriterien der Hörverbesserung aus Tabelle 1

In diesem Schaubild wird deutlich, dass die Fallzahlschätzung sehr viel mehr von der Auswahl des Erfolgskriteriums abhängt als von der Auswahl der PTA.

4 Diskussion

4.1 Ist die verwendete Studienpopulation repräsentativ?

Das Ziel dieser Studie war es unter Anderem, verschiedene Auswerteverfahren untereinander zu vergleichen. Dies sollte anhand einer Beispielpopulation geschehen. Will man die Ergebnisse dieser Studie auch auf andere Studien übertragen, so sollte die Studienpopulation idealerweise den in allen Studien zum Hörsturz untersuchten Patienten entsprechen. Das ist aber naturgemäß nur näherungsweise möglich. Probleme ergeben sich schon aus der Tatsache, dass die Patienten alle in Deutschland behandelt wurden. Da genetische Faktoren eventuell eine Rolle beim Hörsturz spielen, ist die untersuchte Beispielpopulation möglicherweise infolge unterschiedlicher genetischer Grundlagen nicht mit Populationen aus anderen Teilen der Welt vergleichbar. Sehr inhomogen sind die Studien auch in Bezug auf den Behandlungsbeginn und den Zeitpunkt an dem die Nachuntersuchung erfolgte. Mit diesen Problemen hat sich auch ein erst kürzlich veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit bzw. Metaanalyse der Cochrane Collaboration [118] auseinandergesetzt. Diese Probleme können in dieser Arbeit nicht zufrieden stellend gelöst werden und bedürfen gesonderter Untersuchungen.

Als erster Schritt scheint eine Einigung auf einheitliche Einschlusskriterien, Auswerteverfahren und Erfolgskriterien wichtiger zu sein.

Dennoch sind die Zusammenstellung der Studienpopulation und der Vergleich mit anderen Daten aus der Literatur wichtig. Wie bereits in Abbildung 2 dargestellt, zeigt sich eine nahezu gleichmäßige Verteilung der Patienten in Bezug auf den initialen Hörverlust (4PTA), auf Alter und Geschlecht.

Interessant ist auch, inwieweit die mit dem hier verwendeten Einschlusskriterium von mindestens 20 dB in allen drei Frequenzen der 3PTA ausgewählten Patienten auch von anderen Autoren verwendete Kriterien erfüllen:

Alle Patienten erfüllten auch das Kriterium der Hörschwelle von ≥ 20 dB in mindestens zwei Frequenzen [68, 77, 78], ≥ 25 dB in mindestens drei aufeinander folgenden Frequenzen [15], ≥ 30 dB in mindestens einer [65, 94], zwei [1] oder drei aufeinander folgenden [35, 76, 113, 119, 121] Frequenzen.

Einige Studien verwenden für das Einschlusskriterium auch den Vergleich mit dem Gegenohr. Obwohl das Gegenohr aus oben aufgeführten Gründen beim Einschlusskriterium der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt wurde, wiesen alle Patienten einen Hörverlust in mindestens einer Frequenz von ≥ 15 dB im Vergleich zum Gegenohr auf. 94 % der Patienten haben in mindestens drei Frequenzen einen Hörverlust von ≥ 20 dB größer als auf dem Gegenohr. Dieses strenge Kriterium wurde beispielsweise von Cinamon et al. [16] verwendet.

Demnach sind die Ergebnisse der Analyse der hier beschriebenen Studienpopulation in einem großen Ausmaß auch anwendbar auf andere Studienpopulationen.

4.2 Auswertungsverfahren in kontrollierten klinischen Studien zum Hörsturz

Die Literaturrecherche zu den kontrollierten klinischen Studien zum Hörsturz zeigte, dass eine Vielzahl von verschiedenen Auswertungsverfahren Anwendung findet. Auch wenn die Mehrzahl der Autoren sicherlich gute Gründe für die Auswahl der jeweiligen Methode hatte, ist bisher keine Tendenz zur Bildung eines einheitlichen Standards zu erkennen.

Zusätzlich fiel bei der Durchsicht der Studien auf, dass die Einschlusskriterien und die angegebenen Definitionen des Hörsturzes teils stark variierten. In einigen Studien wird das Einschlusskriterium nicht eindeutig angegeben. Es fehlten oft genaue Angaben zu den Frequenzen, bei denen der Hörverlust aufgetreten sein musste. Immer wieder findet man auch Studien, bei denen das Einschlusskriterium nicht mit dem Auswerteverfahren übereinstimmt. So ist es nicht sinnvoll, wenn z.B. Patienten mit Hochtonhörverlust in eine Studie

einschlossen werden, deren Auswertungsmethodik diese Frequenzen nicht oder nur teilweise einschließt. Dies kann zum Beispiel bei der Bedingung, dass drei beliebige aufeinander folgende Frequenzen einen bestimmten Hörverlust haben müssen, der Fall sein, wenn als Auswerteverfahren 4PTA gewählt wird, wobei der Frequenzbereich nur bis 4 kHz reicht. Der Hörverlust bei einem Hochtonhörverlust kann dann z.B. aber in den Frequenzen 4, 6 und 8 kHz sein und wird durch die Auswertung gar nicht erfasst. Dies führt zu einem Verlust an statistischer Sensitivität. Auch wenn als sekundäre Endpunkte nur Teilfrequenzbereiche wie z.B. Hochton- oder Tiefton-PTA untersucht werden, kann es zu diesem Problem kommen. Um diesen Effekt in dieser Untersuchung zu vermeiden, wurde das Einschlusskriterium auf den kleinsten möglichen Bereich, die 3PTA, beschränkt. So konnte erreicht werden, dass bei allen hier untersuchten Auswerteverfahren das Einschlusskriterium für alle Patienten erfüllt wurde.

Bei der Berechnung der Hörerholung relativ zum Gegenohr ergaben sich wie erwartet höhere Werte als bei der Berücksichtigung nur des betroffenen Ohres (Tabelle 6). Es zeigte sich jedoch eine viel größere Bandbreite der Prozentwerte. Wenn das kranke und das gesunde Ohr in der betrachteten PTA nicht weit auseinander liegen, weil entweder das betroffene Ohr auch vorerkrankt war oder durch die Betrachtung vieler Frequenzen z.B. bei der 9PTA der Mittelwert nicht so sehr vom gesunden Ohr abweicht, so wird die Hörerholung in deutlich über 100 % liegenden Werten ausgedrückt. Ist das erkrankte Ohr trotz des Hörsturzes in der verwendeten PTA besser als das nicht betroffene, so kann es zu negativen Werten kommen, obwohl sich das erkrankte Ohr nicht verschlechtert hat.

Für die Planung von Therapiestudien ist es daher unbedingt notwendig, die für das Einschlusskriterium verwendeten Frequenzen mit den geplanten Auswerteverfahren abzustimmen.

Wenn eine Studie nicht ausschließlich für die Untersuchung von Hoch- oder Tieftonverlusten geplant wird, so ist zu empfehlen, ein Auswerteverfahren zu wählen, das den gesamten Frequenzbereich abdeckt. Zusätzlich ist es so möglich, selektiv die betroffenen Frequenzen zu betrachten ($5PTA_{\text{aff}}$, $9PTA_{\text{aff}}$, [15]). Dies kann helfen, nur den Bereich in die Berechnung einzubeziehen, in dem Verbesserungen erwartet werden. Die Sensitivität der Untersuchung wird somit höher, die Fallzahlen sinken.

Einen Sonderfall stellen Studien zur intratympanalen Medikamentenapplikation dar. Hier werden in den Bereichen der Cochlea, in denen die hohen Frequenzen wahrgenommen werden, die höchsten Medikamentenspiegel erreicht [88, 90]. Hier wäre also eine Auswertung mit Berücksichtigung bestimmter, insbesondere der hohen Frequenzen sinnvoll. Das Einschlusskriterium sollte dann aber auch entsprechend geeignet sein. In dieser Studie wurden isolierte Hochtonhörverluste jedoch durch das angewandte Einschlusskriterium ausgeschlossen, eine Auswertung speziell im Hochtonbereich wäre somit nicht sinnvoll.

4.3 Vergleich der PTA-Auswertungsverfahren in der Beispielpopulation

Obwohl man, wie schon im Kapitel 2.3 erwähnt, die Sprachaudiometrie als das Verfahren mit der höchsten klinischen Relevanz bevorzugen würde, hat sich im internationalen Gebrauch die Reintonaudiometrie wegen ihrer einfacheren Handhabung durchgesetzt.

In vielen Studien wurde die absolute Hörverbesserung verwendet (Tabelle 2, Gleichung (1)). Dieser Ansatz hat jedoch einige Nachteile: So ist es beispielsweise für das Ergebnis einer Hörverbesserung von 10 dB egal, ob der initiale Hörverlust bei 20 dB oder bei 90 dB lag, solange sich das Ohr um diese 10 dB gebessert hat. Für Patienten und den behandelnden Arzt stellt sich die jeweilige subjektive Hörerholung aber ganz anders dar. Eine Verbesserung von

100 dB auf 90 dB, bringt Patienten im Alltag keinen Gewinn, wohingegen sich für andere Patienten eine Erholung von z.B. 20 dB auf 10 dB sehr deutlich bemerkbar macht.

Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wird daher vorgeschlagen, die relative Hörverbesserung zu betrachten. Im obigen Beispiel wird die Hörverbesserung von 100 dB auf 90 dB als 10 %, die Erholung von 20 dB auf 10 dB jedoch als 50 % gewertet.

Aus Sicht des behandelnden Arztes wäre das Vorliegen eines zeitnahen Voraudiogrammes (vor dem Hörsturz) optimal. So ließe sich die realistisch zu maximale Hörverbesserung einschätzen. Es ist schließlich nicht zu erwarten, dass ein bereits vorerkranktes oder durch Alterungsvorgänge in seinem Hörvermögen eingeschränktes Ohr nach erfolgreicher Behandlung eines Hörsturzes einen geringeren Hörverlust aufweist als vor dem Ereignis. Da das Vorhandensein eines Voraudiogrammes aber sehr selten ist, wurde ein weiteres Auswertungsverfahren von einigen Autoren eingeführt [11, 38, 56]. Hier wird als Kompromiss davon ausgegangen, dass das Hörvermögen auf beiden Ohren vor dem Ereignis gleich gewesen ist. Das Gegenohr wird also zum Vergleich herangezogen (maximal erreichbare Hörverbesserung, Gleichung 3).

Bei den Patienten, die in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datenbank vertreten sind, waren aufgrund der retrospektiven Durchführung meistens weder Voraudiogramme verfügbar noch kann sicher davon ausgegangen werden, dass das Hörvermögen auf beiden Ohren vor dem Hörsturz gleich gewesen war. Aus diesem Grund wurden die relativen Hörverbesserungen mit Berücksichtigung des Gegenohres nicht berechnet.

Ein weiterer Ansatz versucht ebenso den Nachteilen der oben genannten Verfahren zu begegnen, wobei zusätzlich nur die Frequenzbereiche, die durch den Hörsturz betroffen sind, berücksichtigt werden. Burschka et al. [11] selektierten die Frequenzen mit folgendem Kriterium: Nur Frequenzen, bei denen der initiale Hörverlust im Vergleich zum Gegenohr größer oder gleich 15 dB ist, werden bei der Berechnung berücksichtigt. Es wird dann mit diesen

Frequenzen eine absolute (Gleichung 1) oder relative (Gleichung 2) Hörverbesserung berechnet.

Ein Nachteil ist, dass auch hier vorausgesetzt wird, dass das Hörvermögen beider Ohren vor dem Ereignis gleich gewesen ist. Ansonsten werden bei starker Vorschädigung des Gegenohres eventuell einzelne erkrankte Frequenzbereiche nicht berücksichtigt. Auch wenn eine Erkrankung oder Ertaubung des Gegenohres bekannt ist, kann dieses Verfahren nicht angewandt werden. Weiterhin werden Verschlechterungen, die in anderen als den als „betroffen“ definierten Frequenzen auftreten, nicht erfasst. Auch Frequenzen, die nur ganz knapp nicht das Kriterium erfüllen, fallen aus der Auswertung heraus.

Es wurde auch vorgeschlagen, sich bei der Auswertung an den alters- und geschlechtsnormierten Standards (z.B. ISO 7029) zu orientieren. Aber auch bei dieser Methode ist letztendlich das tatsächliche Hörvermögen vor dem Hörsturz nicht bekannt.

Eine weitere denkbare Auswertungsmethode könnte eine etwas veränderte Definition der betroffenen Frequenzen nutzen. Man würde also nur Frequenzen, bei denen initial mindestens ein Hörverlust von 20 dB besteht, berücksichtigen, ohne den Vergleich mit dem Gegenohr. Der Vorteil bei dieser Methode liegt in der etwas breiteren Erfassung von Frequenzen mit Hörminderung, die ja für den Patienten bei 20 dB schon zu deutlichen Einschränkungen im Alltag führen. Das Gegenohr wäre hierbei nicht berücksichtigt. Eine Konzentration auf die klinisch relevanten Frequenzen ist aber möglich. Die Gefahr, dass Verschlechterungen in anderen Frequenzen nicht berücksichtigt werden, bleibt. Dieses Verfahren könnte auch dann angewandt werden, wenn kein Voraudiogramm vorliegt, d.h., wenn nicht sicher davon ausgegangen werden kann, dass das Hörvermögen beider Ohren vor dem Ereignis gleich war oder wenn eine Einschränkung des Hörvermögens des Gegenohres bekannt ist.

Da dieses Verfahren jedoch nicht in der Literatur zu finden war, wurde es nicht in den Vergleich aufgenommen.

In dieser Arbeit sollte die Frage beantwortet werden, inwieweit verschiedene

Auswertungsverfahren miteinander übereinstimmen. Wichtig ist hier zu erwähnen, dass es nicht Ziel des Projekts war, die Therapie der Patienten, die nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., durchgeführt wurde, zu beurteilen. Vielmehr erschien es sinnvoll und wichtig, die Vergleiche nicht mit einer theoretisch erstellten Datenbank, sondern anhand einer zumindest bezüglich der Grunderkrankung, des audiologischen Einschlusskriteriums und der Therapie homogenen Gruppe tatsächlicher Patienten durchzuführen. So sind typischerweise in der klinischen Praxis auftretende Probleme, wie z.B. das Fehlen von exakten Angaben über das Hörvermögen der Ohren vor dem Hörsturz und fehlende Daten des Gegenohres auch in diesem Kollektiv aufgetreten und finden Berücksichtigung bei der Beurteilung der Messverfahren.

Häufig wird der Korrelationskoeffizient angegeben, wenn zwei Verfahren verglichen werden sollen. Dieser Koeffizient beschreibt jedoch nur die Stärke der Beziehung. Da alle hier verglichenen Verfahren auf demselben Datensatz beruhen, ist eine gute Korrelation zu erwarten. Wie bereits im Methodenteil geschrieben, ist die Korrelation tatsächlich sehr gut. Dies sagt jedoch nichts über die Übereinstimmung der Bewertungsverfahren der Hörverbesserung aus. Daher wurde der Ansatz nach Bland und Altman verwendet. Wie bereits im Methodenteil im Kapitel 2.3 dargestellt, besteht der Vorteil dieser Methode darin, dass ein statistisches Verfahren zusätzlich noch einfach und aussagekräftig grafisch dargestellt werden kann. Auf den ersten Blick sieht man, ob zwei Verfahren als ausreichend übereinstimmend bezeichnet werden können. Systematische Fehler einzelner Auswerteverfahren lassen sich ebenfalls schnell erkennen. Weiterhin kann das Bland-Altman-Verfahren dazu verwendet werden, Aussagen über die Wiederholbarkeit von Ergebnissen zu machen. Im Bereich der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde wurde dieses Verfahren unter anderem von Gaihede und Marker (1997) benutzt, die damit die Vergleichbarkeit zweier Verfahren zur Tympanometrie untersuchten [30].

Selbstverständlich ist nicht damit zu rechnen, dass zwei unterschiedliche Verfahren genau zum selben Ergebnis kommen. Wenn der Unterschied aber so

klein ist, dass er aufgrund klinischer Erfahrung als unbedeutend gewertet wird, so kann man für die Praxis zwei ähnliche Verfahren gegeneinander austauschen. Die Festlegung der Toleranzgrenzen für diese Studie erfolgte also auch aufgrund klinischer Erfahrung. Die genauen Überlegungen, die in diesem Fall den Ausschlag gaben, sind im Kapitel 2.3 bereits ausführlich erläutert worden. Es wurde auf 10 dB für die Berechnung absoluter Werte beziehungsweise 10 % für relative Werte festgelegt.

Für dieses Kriterium mussten die meisten absoluten und fast alle relativen Auswerteverfahren als nicht ausreichend übereinstimmend bezeichnet werden. Bei den dichotomen Kriterien gab es eine Übereinstimmung nur für ein Kriterium (≥ 10 dB Verbesserung). Die Ergebnisse der meisten Studien lassen sich also nicht miteinander vergleichen.

In einigen Studien zum Hörsturz werden die Ergebnisse für mehrere Auswerteverfahren angegeben. Oft sind dies Tief-, Mittel- oder Hochton-PTAs als sekundäre Kriterien. Die Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Verfahren werden dabei aber nicht angegeben [16, 23, 25, 76].

Zwei kürzlich veröffentlichte Studien haben sich ausführlich mit einigen der bereits beschriebenen Probleme bei der Auswertung von Reinton- und Sprachaudiometrie auseinandergesetzt. Dies waren eine Studie zu Autoimmunerkrankungen des Innenohres [79] und eine Arbeit zum Hörsturz [41].

Niparko und Mitarbeiter haben den Zusammenhang zwischen den Ausgangswerten in der Reintonaudiometrie und den Veränderungen in verschiedenen sprachaudiometrischen Verfahren untersucht [79]. Sie haben hierzu den Korrelationskoeffizienten nach Pearson verwendet. Die Autoren konnten zeigen, dass nur die 6PTA eine signifikante Korrelation mit den prozentualen Veränderungen der sprachaudiometrischen Verfahren aufwies. Für Einzelfrequenzen gab es keine signifikante Korrelation.

Niparko und Mitarbeiter diskutierten ausführlich den sogenannten "ceiling effect" bei Sprachaudiogrammen, wenn Patienten anfangs nur einen niedrigen

Hörverlust in der Reintonaudiometrie aufwiesen. Dieser Effekt ist ähnlich dem bereits weiter oben beschriebenen „floor effect“, den Halpin und Rauch (2006) in Ihrer Arbeit beschrieben. Dieser beruht darauf, dass Patienten, die initial nur einen geringen Hörverlust aufweisen, auch nur wenig Raum für Verbesserung ihres Audiogrammes haben [41].

In der vorliegenden Arbeit konnte exemplarisch gezeigt werden, dass die Übereinstimmung zweier Auswerteverfahren eher abnimmt, wenn Patienten mit einem niedrigen initialen Hörverlust aus der Analyse ausgeschlossen werden.

Es ist zu vermuten, dass dies auch für die Veränderungen in der Sprachaudiometrie gilt, weil die Variabilität der absoluten und relativen Veränderungen in der Sprachaudiometrie mit höheren initialen Hörverlusten im Reintonaudiogramm entsprechend der Beobachtungen von Niparko und Mitarbeitern zunimmt [79].

Da in der vorliegenden Studie die Sprachaudiometrie nicht Gegenstand des Vergleiches ist, können hierzu keine Aussagen gemacht werden. Diese Hypothese müsste in einer weiteren Studie untersucht werden.

4.4 Auswirkungen des Auswertungsverfahrens auf die Fallzahlschätzungen

Die Fallzahlberechnung ist ein zentraler Bestandteil der Planung jeder klinischen Studie. Von ihr hängen Machbarkeit und Kosten der Studie direkt ab.

Die in Tabelle 7 aufgeführten Fallzahlen zeigen deutliche Unterschiede bei der Anzahl der für Studien benötigten Patienten. Da die Fallzahlen für die Planung weiterer Studien eine zentrale Rolle spielen, ist auch die Auswahl der Auswerteverfahren und der Definition des Therapieerfolges sehr wichtig. Da die Fallzahlschätzung von der Varianz der Daten abhängt, ergeben sich bei stark mittelnden Verfahren wie z.B. der 9PTA die kleinsten Fallzahlen. Dies bedingt jedoch auch eine kleinere mittlere Hörverbesserung.

Obwohl die in Kapitel 2.3 bereits vorgestellten dichotomen Erfolgskriterien häufig in der Literatur zu finden sind und diese Zahlen im Gespräch mit dem

Patienten hilfreich sind (z.B. 50 % der Patienten erholen sich nach einem Hörsturz um einen bestimmten Wert), so sind sie bezüglich der Stichprobengröße als primäre Zielkriterien von Nachteil. Bei der Verwendung von dichotomen Erfolgskriterien kommt es zu einem hohen Informationsverlust und damit auch zu einer Verringerung der Sensitivität. Bei der Verwendung dichotomer Kriterien steigt deshalb die Fallzahl stark an (Abb. 5). Den größten Einfluss auf die Fallzahlen hat die Auswahl des Erfolgskriteriums. Die Auswahl des Auswerteverfahrens, d.h. der verwendeten PTA, hat einen viel geringeren Einfluss, der jedoch bei der Planung klinischer Studien durchaus relevant sein kann.

5 Zusammenfassung

Zurzeit gibt es eine Vielzahl von Auswertungsverfahren, die in den publizierten Studien zur akuten idiopathischen Hörminderung Verwendung finden. Nach den hier vorgestellten Ergebnissen stimmen die Auswertungsverfahren jedoch meist nicht überein.

Die Auswahl einer Methode beeinflusst aber nicht nur das Ergebnis der Studie, sondern auch die für die Durchführung einer kontrollierten klinischen Studie notwendige Zahl an Patienten. Um eine systematische Vergleichbarkeit der vielen unterschiedlichen Behandlungsschemata und -techniken im Rahmen von Metaanalysen zu ermöglichen, ist es dringend erforderlich, einheitliche Standards für die Zielparameter zu etablieren.

Aufgrund des hier vorliegenden Vergleichs vieler Auswerteverfahren anhand einer großen Beispielpopulation lassen sich einige Vorschläge für die Planung weiterer Studien zum Hörsturz formulieren:

- 1) In Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Berliner und Mitarbeitern [5] (bei Schalleitungsschwerhörigkeit) hat die Definition von Erfolgskriterien einen größeren Einfluss auf das Therapieergebnis als die Auswahl der zu untersuchenden Frequenzen.
- 2) Eine sinnvolle Vergleichbarkeit von Studien, die unterschiedliche Auswerteverfahren benutzen, ist dennoch meist nicht gegeben.
- 3) Daher ist es nötig, sich international auf einheitliche Standards sowohl für die Auswahl der Frequenzen als auch für die Erfolgskriterien zu einigen.
- 4) Die Frequenzen, die in die Auswertung einbezogen werden, müssen mit dem audiologischen Einschlusskriterium übereinstimmen.
- 5) Bei der Planung einer Studie sind Machbarkeit und studienökonomische Aspekte von zentraler Bedeutung. Die dichotomen Erfolgskriterien

(z.B. Anteil der Patienten, die sich um mehr als einen festgelegten Wert verbessert haben) werden zwar in vielen Studien verwendet, haben jedoch den Nachteil, dass größere Fallzahlen benötigt werden. Dies sollte bei der Auswahl der Planung von Studien zum Hörsturz berücksichtigt werden.

- 6) Aus klinischer Sicht ist es empfehlenswert, das Gegenohr als Referenz in die Berechnung mit einzubeziehen. Hierfür dürfen dann aber nur Patienten in die Studie eingeschlossen werden, deren Hörvermögen vor dem Hörsturz symmetrisch gewesen ist.
- 7) Für Studien, bei denen ein symmetrisches Hören nicht sicher vorausgesetzt werden kann, sind die kontinuierlichen Erfolgskriterien den dichotomen vorzuziehen. Sie benötigen kleinere Fallzahlen und erleichtern so die Durchführbarkeit und senken die Kosten.
- 8) Obwohl dieses Verfahren in dieser Studie nicht berücksichtigt werden konnte, ist die Sprachaudiometrie wegen ihrer Relevanz für das praktische Hörvermögen der Patienten im Alltag ein sehr wichtiges Verfahren und sollte in Hörsturzstudien zumindest als sekundäres Zielkriterium mitgeführt werden.

Literaturverzeichnis

1. Alexiou C, Arnold W, Fauser C, Schratzenstaller B, Gloddek B, Fuhrmann S, Lamm K. Sudden sensorineural hearing loss: does application of glucocorticoids make sense? *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2001; 127 (3):253-258
2. Aslan I, Oysu C, Veyseller B, Baserer N. Does the addition of hyperbaric oxygen therapy to the conventional treatment modalities influence the outcome of sudden deafness? *Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2002; 126 (2):121-126
3. Banerjee A, Parnes LS. The biology of intratympanic drug administration and pharmacodynamics of round window drug absorption. *Otolaryngol.Clin.North Am.* 2004; 37 (5):1035-1051
4. Bennett MH, Kertesz T, Yeung P. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2005; (1):CD004739
5. Berliner KI, Doyle KJ, Goldenberg RA. Reporting operative hearing results in stapes surgery: does choice of outcome measure make a difference? *Am.J Otol.* 1996; 17 (4):521-528
6. Beutter P, Guinard F, Jalbert D, Marsac A, Morin R, Sauvage JP, Soudant J. Value of the administration of trimetazidine associated with hemodilution in the treatment of sudden deafness. Report of a multicenter study. *Ann.Otolaryngol.Chir Cervicofac.* 1990; 107 (5):345-350
7. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1 (8476):307-310
8. Bland JM, Altman DG. A note on the use of the intraclass correlation coefficient in the evaluation of agreement between two methods of measurement. *Comput.Biol.Med.* 1990; 20 (5):337-340
9. Boulassel MR, Deggouj N, Tomasi JP, Gersdorff M. Inner ear autoantibodies and their targets in patients with autoimmune inner ear diseases. *Acta Otolaryngol.* 2001; 121 (1):28-34
10. Brookes GB, Booth JB. Oral acetazolamide in Meniere's disease. *J.Laryngol.Otol.* 1984; 98 (11):1087-1095
11. Burschka MA, Hassan HA, Reineke T, van BL, Caird DM, Mosges R. Effect of treatment with Ginkgo biloba extract EGb 761 (oral) on unilateral idiopathic sudden hearing loss in a prospective randomized double-blind study of 106 outpatients. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2001; 258 (5):213-219
12. Byl FM, Jr. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope* 1984; 94 (5 Pt 1):647-661
13. Byl FM. Seventy-six cases of presumed sudden hearing loss occurring in 1973: prognosis and incidence. *Laryngoscope* 1977; 87 (5 Pt 1):817-825

14. Cadoni G, Fetoni AR, Agostino S, De SA, Manna R, Ottaviani F, Paludetti G. Autoimmunity in sudden sensorineural hearing loss: possible role of anti-endothelial cell autoantibodies. *Acta Otolaryngol.Suppl* 2002; (548):30-33
15. Chen CY, Halpin C, Rauch SD. Oral steroid treatment of sudden sensorineural hearing loss: a ten year retrospective analysis. *Otol Neurotol.* 2003; 24 (5):728-733
16. Cinamon U, Bendet E, Kronenberg J. Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2001; 258 (9):477-480
17. Committee. on Hearing and Equilibrium. Report of Subcommittee on Equilibrium and its Measurement. Meniere's disease: criteria for diagnosis and evaluation of therapy for reporting. *Trans.Am.Acad.Ophthalmol.Otolaryngol.* 1972; 76 (6):1462-1464
18. Committee. on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease.American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 113 (3):181-185
19. Committee. on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma). American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, INC. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 113 (3):179-180
20. Committee. on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of results of treatment of conductive hearing loss.AmericanAcademy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 113 (3):186-187
21. Corvera J, Corvera G. Long-term effect of acetazolamide and chlorthalidone on the hearing loss of Meniere's disease. *Am.J.Otol.* 1989; 10 (2):142-145
22. Dauman R, Cros AM, Poisot D. Treatment of sudden deafness: first results of a comparative study. *J.Otolaryngol.* 1985; 14 (1):49-56
23. Dauman R, Poisot D, Cros AM, Zennaro O, Bertrand B, Duclos JY, Esteben D, Milacic M, Boudey C, Bebear JP. Sudden deafness: a randomized comparative study of 2 administration modalities of hyperbaric oxygenotherapy combined with naftidrofuryl. *Rev.Laryngol.Otol.Rhinol.(Bord.)* 1993; 114 (1):53-58
24. Desloovere C, Knecht R. Infusionstherapie bei Hörsturz, Reduktion des Juckreizrisikos nach Hydroxyäthylstärke (HES) unter Erhalt des Therapieerfolges - eine prospektive randomisierte Studie 1995; 74 (8):468-472
25. Desloovere C, Meyer-Breiting E, von Ilberg C. Randomisierte Doppelblindstudie zur Hörsturztherapie: Erste Ergebnisse. *HNO* 1988; 36 (10):417-422
26. Fattori B, Berrettini S, Casani A, Nacci A, De VA, De IG. Sudden hypoacusis treated with hyperbaric oxygen therapy: a controlled study. *Ear Nose Throat J.* 2001; 80 (9):655-660

27. Fetterman BL, Saunders JE, Luxford WM. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am.J.Otol.* 1996; 17 (4):529-536
28. Friedrich G, Ott E. Prospektiv randomisierte Studie zum Wirkungsvergleich zwischen 10% HES 200/0.5 und 6% HES 200/0.5 bei Hörsturzpateinten. *Laryngorhinootologie* 1991; 70 (12):670-674
29. Fujino M, Hisashi K, Yashima N, Takeshita M, Fujiwara Y, Chujo K, Nakagawa T, Komune S, Komiyama S. Treatment of sudden sensorineural hearing loss with a continuous epidural block. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 1999; 256 Suppl 1:S18-21.:S18-S21
30. Gaihede M, Lildholdt T, Lunding J. Sequelae of secretory otitis media: changes in middle ear biomechanics. *Acta Otolaryngol.* 1997; 117 (3):382-389
31. Ganzer, U, Albegger, K. W., Arnold, W., Biesinger, E., Brusis, T., Jahnke, K., Jaumann, M. P., Klemm, E., Koch, U., Lamm, K., Lenarz, T., Michel, O., Mösges, R., Probst, R., Strutz, J., Suckfull, M., Vasseur, M., Westhofen, M., and Zenner, H. P. Leitlinie Hörsturz der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Ganzer, U. AWMF online, Nr.017/010 . 2004.
32. Garcia Callejo FJ, Marco AJ, Martinez Beneyto MP, Orts Alborch MH, Morant VA. Autoimmune identification of sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2003; 123 (2):168-171
33. Garcia-Berrococal JR, Ramirez-Camacho R, Millan I, Gorritz C, Trinidad A, Arellano B, Lobo D. Sudden presentation of immune-mediated inner ear disease: characterization and acceptance of a cochleovestibular dysfunction. *J.Laryngol.Otol.* 2003; 117 (10):775-779
34. Giger HL. Therapy des Hörsturzes mit O2/CO2 Inhalation. *HNO* 1979; 27 (3):107-109
35. Gordin A, Goldenberg D, Golz A, Netzer A, Joachims HZ. Magnesium: a new therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol.Neurotol.* 2002; 23 (4):447-451
36. Goto F, Fujita T, Kitani Y, Kanno M, Kamei T, Ishii H. Hyperbaric oxygen and stellate ganglion blocks for idiopathic sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 1979; 88 (5-6):335-342
37. Gouveris H, Selivanova O, Mann W. Intratympanic dexamethasone with hyaluronic acid in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss after failure of intravenous steroid and vasoactive therapy. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2005; 262 (2):131-134
38. Gutmann R, Mees K. Piracetam infusions in acute tinnitus and sudden deafness. *Fortschr.Med.* 1995; 113 (18):288-290
39. Guyot JP, Thielen K. Evolution of sudden deafness without treatment. *Schweiz.Med.Wochenschr.Suppl* 2000; 116:93S-96S
40. Haberkamp TJ, Tanyeri HM. Management of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am.J.Otol.* 1999; 20 (5):587-592
41. Halpin C, Rauch SD. Using audiometric thresholds and word recognition in a treatment study. *Otol.Neurotol.* 2006; 27 (1):110-116

42. Hoffmann F, Beck C, Schutz A, Offermann P. Ginkgoextrakt EGb 761 (Tebonin)/HAES versus Naftidrofuryl (Dusodril)/HAES. Eine randomisierte Studie zur Horsturztherapie. *Laryngorhinootologie* 1994; 73 (3):149-152
43. Hultcrantz E, Stenquist M, Lyttkens L. Sudden deafness: a retrospective evaluation of dextran therapy. *ORL J.Otorhinolaryngol.Relat Spec.* 1994; 56 (3):137-142
44. Jerger S, Jerger J, Lewis S. Pediatric speech intelligibility test. II. Effect of receptive language age and chronological age. *Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol.* 1981; 3 (2):101-118
45. Joachims HZ, Segal J, Golz A, Netzer A, Goldenberg D. Antioxidants in treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otol.Neurotol.* 2003; 24 (4):572-575
46. Kallinen J, Laurikainen E, Laippala P, Grenman R. Sudden deafness: a comparison of anticoagulant therapy and carbogen inhalation therapy. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 1997; 106 (1):22-26
47. Kanzaki J, Inoue Y, Ogawa K, Fukuda S, Fukushima K, Gyo K, Yanagihara N, Hoshino T, Ishitoya J, Toriyama M, Kitamura K, Murai K, Nakashima T, Niwa H, Nomura Y, Kobayashi H, Oda M, Okamoto M, Shitara T, Sakagami M, Tono T, Usami S. Effect of single-drug treatment on idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx* 2003; 30 (2):123-127
48. Klemm E, Schaarschmidt W. Epidemiologic study of labyrinth disorders. *Z.Arztl.Fortbild.(Jena)* 1986; 80 (21):905-907
49. Koehn W, Nickol HJ. Hörsturz--Altersabhängigkeit der Therapieergebnisse unter Berücksichtigung von Naftidrofuryl (Dusodril). *HNO* 1985; 33 (1):36-39
50. Kronenberg J, Almagor M, Bendet E, Kushnir D. Vasoactive therapy versus placebo in the treatment of sudden hearing loss: a double-blind clinical study. *Laryngoscope* 1992; 102 (1):65-68
51. Krzeska-Malinowska I, Podogrodzki P, Kowalska M, Niemczyk K. Transtympanic steroid application in sudden deafness. *Otolaryngol.Pol.* 2003; 57 (4):549-553
52. Kubo T, Matsunaga T, Asai H, Kawamoto K, Kusakari J, Nomura Y, Oda M, Yanagita N, Niwa H, Uemura T, . Efficacy of defibrinogenation and steroid therapies on sudden deafness. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 1988; 114 (6):649-652
53. Laird N, Wilson WR. Predicting recovery from idiopathic sudden hearing loss. *Am.J.Otolaryngol.* 1983; 4 (3):161-164
54. Lamm K, Lamm H, Arnold W. 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; 54:86-99.:86-99
55. Lamore PJ, Verweij C, Brocaar MP. Reliability of auditory function tests in severely hearing-impaired and deaf subjects. *Audiology* 1984; 23 (5):453-466

56. Laskawi R, Schrader B, Schroder M, Poser R, von der Brelie R. Zur Therapie des Hörsturzes - Naftidrofuryl (Dusodril) und Pentoxifyllin (Trental) im Vergleich. *Laryngol.Rhinol.Otol.* 1987; 66 (5):242-245
57. Lavi ES, Sklar EM. Enhancement of the eighth cranial nerve and labyrinth on MR imaging in sudden sensorineural hearing loss associated with human herpesvirus 1 infection: case report. *AJNR Am.J.Neuroradiol.* 2001; 22 (7):1380-1382
58. Lehner R, Brugger H, Maassen MM, Zenner HP. A totally implantable drug delivery system for local therapy of the middle and inner ear. *Ear Nose Throat J.* 1997; 76 (8):567-570
59. Lenarz T. Hörsturztherapie mit dem Calciumantagonisten Nimodipin. Ergebnisse einer vergleichenden Studie. *Laryngorhinootologie* 1989; 68 (11):634-637
60. Liu JM, Ma L, He WP. Therapeutic effect of puerarin therapy on sudden deafness. *Di Yi.Jun.Yi.Da.Xue.Xue.Bao.* 2002; 22 (11):1044-1045
61. Lustig LR. The history of intratympanic drug therapy in otology. *Otolaryngol.Clin.North Am.* 2004; 37 (5):1001-1017
62. Maassen MM, Pfister M, Plontke S, Koitschev A, Vogler A, Lowenheim H. Erholung der Hörschwelle bei verzögert einsetzender Therapie des Hörsturzes. *HNO* 2002; 50 (12):1062-1067
63. Mann W, Beck C, Beck C. Calcium antagonists in the treatment of sudden deafness. *Arch.Otorhinolaryngol.* 1986; 243 (3):170-173
64. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 1977; 86 (4 Pt 1):463-480
65. Meier R, Tschopp K, Podvinec M, Grossenbacher R, Ermanni D, Probst R. Ergebnisse einer prospektiven offenen Studie zur Therapie des Hörsturzes mit Flunarizin. *Laryngorhinootologie* 1993; 72 (6):291-294
66. Mentel R, Kaftan H, Wegner U, Reissmann A, Gurtler L. Are enterovirus infections a co-factor in sudden hearing loss? *J.Med.Virol.* 2004; 72 (4):625-629
67. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB, Jr. Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol.Neurotol.* 2005; 26 (2):151-160
68. Michel O, Matthias R. Plazebokontrollierte Doppelblindstudie zur Hörsturzbehandlung mit einem stabilen Prostacyclinanalog. *Laryngorhinootologie* 1991; 70 (5):255-259
69. Molini E, Serafini G, Altissimi G, Simoncelli C, Ricci G. Sudden idiopathic hearing loss. Case reports in the course of ten years. *Acta Otorhinolaryngol.Ital.* 1998; 18 (4):218-227
70. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1984; 94 (5 Pt 1):664-666
71. Murakawa T, Kosaka M, Mori Y, Fukazawa M, Misaki K. Treatment of 522 patients with sudden deafness performed oxygenation at high pressure. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2000; 103 (5):506-515
72. Nageris BI, Ulanovski D, Attias J. Magnesium treatment for sudden hearing loss. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 2004; 113 (8):672-675
73. Nakashima T, Itoh A, Misawa H, Ohno Y. Clinicoepidemiologic features of sudden deafness diagnosed and treated at university hospitals in

- Japan. Otolaryngol.Head Neck Surg. 2000; 123 (5):593-597
74. Nakashima T, Kuno K, Yanagita N. Evaluation of prostaglandin E1 therapy for sudden deafness. *Laryngoscope* 1989; 99 (5):542-546
 75. Nakashima T, Yanagita N. Outcome of sudden deafness with and without vertigo. *Laryngoscope* 1993; 103 (10):1145-1149
 76. Narozny W, Sicko Z, Przewozny T, Stankiewicz C, Kot J, Kuczkowski J. Sudden sensorineural hearing loss: a treatment protocol including glucocorticoids and hyperbaric oxygen therapy. *Otolaryngol.Pol.* 2004; 58 (4):821-830
 77. Nickisch A, Heinemann M, Gross M. Medikamentöse Therapie des Hörsturzes im Kindesalter. *Laryngol.Rhinol.Otol.(Stuttg)* 1987; 66 (12):664-666
 78. Nickisch A, Heinemann M, Gross M. Medikamentöse Therapieformen progredienter Schallempfindungsschwerhörigkeiten im Kindesalter. *Laryngol.Rhinol.Otol.(Stuttg)* 1988; 67 (10):498-500
 79. Niparko JK, Wang NY, Rauch SD, Russell GB, Espeland MA, Pierce JJ, Bowditch S, Masuda A, Gulya AJ, Gantz BJ, Hughes GB, Brookhouser PE, Hannley MT, Telian SA, Harris JP. Serial audiometry in a clinical trial of AIED treatment. *Otol.Neurotol.* 2005; 26 (5):908-917
 80. Ogawa K, Takei S, Inoue Y, Kanzaki J. Effect of prostaglandin E1 on idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a double-blinded clinical study. *Otol.Neurotol.* 2002; 23 (5):665-668
 81. Olszewski E, Kostka-Trabka E, Reron E, Grodzinska L, Turek J, mbinska-Kiec A, Bieron K, Basista M, Kedzior A, Slawinski M. Administration of prostacyclin in sudden deafness. Evaluation with the double blind method. *Otolaryngol.Pol.* 1990; 44 (1):62-65
 82. Olzowy B, Osterkorn D, Suckfull M. The incidence of sudden hearing loss is greater than previously assumed. *MMW.Fortschr.Med.* 2005; 147 (14):37-38
 83. Pilgramm M, Vestner HJ, Schumann K. Niedermolekulare Hydroxyethylstärke oder niedermolekulares Dextran bei akuten Innenohrerkrankungen ? Eine randomisierte Vergleichsstudie. *Laryngol.Rhinol.Otol.(Stuttg)* 1986; 65 (7):377-380
 84. Pitkaranta A, Julkunen I. Sudden deafness: lack of evidence for systemic viral infection. *Otolaryngol.Head Neck Surg.* 1998; 118 (3 Pt 1):397-399
 85. Plontke S. Gestörtes Hören- Konservative Verfahren. In: Beileites E, Gudziol H (Hrsg.). Köln, Germany: scientias Verlag. 2005: 1-65
 86. Plontke S. Wiederherstellende Verfahren bei gestörtem Hören: konservative Verfahren. *Laryngorhinootologie* 2005; 84 Suppl 1:1-43.:1-43
 87. Plontke S. Therapie von Innenohrerkrankungen durch topische Medikamentenapplikation 2005. *HNO* 2005; 53 (10):837-844
 88. Plontke SK, Mynatt R, Gill RM, Borgmann S, Salt AN. Concentration gradient along the scala tympani after local application of gentamicin to the round window membrane. *Laryngoscope* 2007; 117 (7):1191-1198

89. Plontke SK, Plinkert PK, Plinkert B, Koitschev A, Zenner HP, Lowenheim H. Transtympanic endoscopy for drug delivery to the inner ear using a new microendoscope. *Adv.Otorhinolaryngol.* 2002; 59:149-155
90. Plontke SK, Salt AN. Quantitative interpretation of corticosteroid pharmacokinetics in inner fluids using computer simulations. *Hear.Res.* 2003; 182 (1-2):34-42
91. Plontke SK, Zimmermann R, Zenner HP, Lowenheim H. Technical note on microcatheter implantation for local inner ear drug delivery: surgical technique and safety aspects. *Otol.Neurotol.* 2006; 27 (7):912-917
92. Poser R, Hirche H. Randomisierte Doppelblindstudie zur Horsturztherapie. Niedermolekulares Dextran + Naftidrofuryl vs. niedermolekulares Dextran + Plazebo. *HNO* 1992; 40 (10):396-399
93. Praetorius M, Limberger A, Muller M, Lehner R, Schick B, Zenner HP, Plinkert P, Knipper M. A novel microperfusion system for the long-term local supply of drugs to the inner ear: implantation and function in the rat model. *Audiol.Neurotol.* 2001; 6 (5):250-258
94. Probst R, Tschopp K, Ludin E, Kellerhals B, Podvinec M, Pfaltz CR. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 1992; 112 (3):435-443
95. Racic G, Maslovara S, Roje Z, Dogas Z, Tafra R. Hyperbaric oxygen in the treatment of sudden hearing loss. *ORL J.Otorhinolaryngol.Relat Spec.* 2003; 65 (6):317-320
96. Rahko T, Kotti V. Comparison of carbogen inhalation and intravenous heparin infusion therapies in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.Suppl* 1997; 529:86-7.:86-87
97. Redleaf MI, Bauer CA, Gantz BJ, Hoffman HT, McCabe BF. Diatrizoate and dextran treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am.J.Otol.* 1995; 16 (3):295-303
98. Reisser CH, Weidauer H. Ginkgo biloba extract EGb 761 or pentoxifylline for the treatment of sudden deafness: a randomized, reference-controlled, double-blind study. *Acta Otolaryngol.* 2001; 121 (5):579-584
99. Rudack C, Langer C, Junker R. Platelet GPIaC807T polymorphism is associated with negative outcome of sudden hearing loss. *Hear.Res.* 2004; 191 (1-2):41-48
100. Sano H, Okamoto M, Shitara T, Hirayama M. What kind of patients are suitable for evaluating the therapeutic effect of sudden deafness? *Am.J.Otol.* 1998; 19 (5):579-583
101. Scheibe F, Haupt H, Baumgartl H. Effects of experimental cochlear thrombosis on oxygenation and auditory function of the inner ear. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 1997; 254 (2):91-94

102. Scheibe F, Haupt H, Grunert H. Laser Doppler measurements of inner ear blood flow during experimental thrombosis of cochlear blood vessels in the guinea pig. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 1997; 254 (2):86-90
103. Schmitz A, Haibt-Luttke G, Albrecht G, Hagen R, Gustorf-Aeckerle R. Die Thrombose der Arteria basilaris--eine seltene Differentialdiagnose des Hörsturzes und des Vestibularisausfalls. *Laryngorhinootologie* 2000; 79 (5):253-259
104. Selivanova OA, Gouveris H, Victor A, Amedee RG, Mann W. Intratympanic dexamethasone and hyaluronic acid in patients with low-frequency and Meniere's-associated sudden sensorineural hearing loss. *Otol.Neurotol.* 2005; 26 (5):890-895
105. Shiraishi T, Kubo T, Matsunaga T. Chronological study of recovery of sudden deafness treated with defibrinogenation and steroid therapies. *Acta Otolaryngol.* 1991; 111 (5):867-871
106. Shiraishi T, Kubo T, Okumura S, Naramura H, Nishimura M, Okusa M, Matsunaga T. Hearing recovery in sudden deafness patients using a modified defibrinogenation therapy. *Acta Otolaryngol.Suppl* 1993; 501:46-50.:46-50
107. Silverstein H. Use of a new device, the MicroWick, to deliver medication to the inner ear. *Ear Nose Throat J.* 1999; 78 (8):595-8, 600
108. Stokroos RJ, Albers FW. Therapy of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. A review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol.Belg.* 1996; 50 (1):77-84
109. Suckfull M. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2002; 360 (9348):1811-1817
110. Suckfull M, Seidel D, Thiery J, Mazurek B, Jaehne M, Gronemeyer J, Reichel O, Sasama J, Kichigina S, Moller M, Beil FU, Schrameyer-Wernecke A, Kassner U, Koch M, Jaeger B, Osterkorn K, Osterkorn D. Treatment of sudden hearing loss through Fibrinogen/LDL-apheresis. A prospective, randomized multicenter trial. *Z.Kardiol.* 2003; 92 (Suppl 3):III59-III63
111. Suckfull M, Thiery J, Schorn K, Kastenbauer E, Seidel D. Clinical utility of LDL-apheresis in the treatment of sudden hearing loss: a prospective, randomized study. *Acta Otolaryngol.* 1999; 119 (7):763-766
112. Suzuki H, Furukawa M, Kumagai M, Takahashi E, Matsuura K, Katori Y, Shimomura A, Kobayashi T. Defibrinogenation therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss in comparison with high-dose steroid therapy. *Acta Otolaryngol.* 2003; 123 (1):46-50
113. Topuz E, Yigit O, Cinar U, Seven H. Should hyperbaric oxygen be added to treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss? *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2004; 261 (7):393-396
114. Tucci DL, Farmer JC, Jr., Kitch RD, Witsell DL. Treatment of sudden sensorineural hearing loss with systemic steroids and valacyclovir. *Otol.Neurotol.* 2002; 23 (3):301-308

115. Unal M, Katircioglu S, Karatay MC, Suoglu Y, Erdamar B, Aslan I. Sudden total bilateral deafness due to asymptomatic mumps infection. *Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol.* 1998; 45 (2):167-169
116. Uri N, Doweck I, Cohen-Kerem R, Greenberg E. Acyclovir in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2003; 128 (4):544-549
117. Vio MM, Holme RH. Hearing loss and tinnitus: 250 million people and a US\$10 billion potential market. *Drug Discov.Today* 2005; 10 (19):1263-1265
118. Wei BP, Mubiru S, O'Leary S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2006; (1):CD003998
119. Westerlaken BO, Stokroos RJ, Dhooge IJ, Wit HP, Albers FW. Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with antiviral therapy: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 2003; 112 (11):993-1000
120. Wilkins SA, Jr., Mattox DE, Lyles A. Evaluation of a "shotgun" regimen for sudden hearing loss. *Otolaryngol.Head Neck Surg.* 1987; 97 (5):474-480
121. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch.Otolaryngol.* 1980; 106 (12):772-776
122. Yanagita N, Nakashima T, Ohno Y, Kanzaki J, Shitara T. Estimated annual number of patients treated for sensorineural hearing loss in Japan. Results of a nationwide epidemiological survey in 1987. *Acta Otolaryngol.Suppl* 1994; 514:9-13
123. Zheng S, Jiang R, Fan M. Hemorheological disorders in patients with sudden deafness. *Sheng Wu Yi.Xue.Gong.Cheng Xue.Za Zhi.* 1997; 14 (1):11-4, 57

Anhang

Mögliche Ursachen des Hörsturzes nach der DGHNO-Leitlinie „Hörsturz“ - je nach Art der Innenohrschwerhörigkeit (IOS) (zitiert aus [31]):

Hochton-Hörverlust

Wahrscheinliche Pathogenese des Schräg- oder Steilabfalls der Tonschwelle im hohen Frequenzbereich oder der Innenohr-Hochtonsenke ist - in Abhängigkeit vom Ausmaß des Hörverlustes - eine Insuffizienz der äußeren (IOS bis ca. 50 dB Hörverlust) und/oder der inneren Haarzellen (IOS ab ca. 60 dB Hörverlust).

Tiefton-Hörverlust

Aufgrund klinischer und tierexperimenteller Daten beruht die Hörminderung im tiefen Frequenzbereich wahrscheinlich auf einem endolymphatischen Hydrops. Ebenfalls denkbar ist eine lokale Durchblutungsstörung der Lamina spiralis mit hypoxischer Gewebeschädigung und Störung der Elektrolyt-Homöostase.

Pancochleärer Hörverlust

Da alle Frequenzen betroffen sind, werden bereits geringe Hörverluste subjektiv als schwerwiegend empfunden. Als pathogenetisches Substrat kommt vor allem eine Funktionsbeeinträchtigung der Stria vascularis und/oder der zuführenden Gefäße im Sinne einer Durchblutungsstörung und Gewebe-Hypoxie infrage.

Mittelfrequenz-Hörverlust

Pathogenetische Grundlagen der seltenen wannenförmigen Senkenbildung der Tonschwelle im mittleren Frequenzbereich sind kaum untersucht. Als Ursachen werden beispielsweise lokale Durchblutungsstörungen im Bereich der Lamina

spiralis ossea mit hypoxischen Schäden des Corti-Organs sowie Gendefekte diskutiert.

Taubheit / an Taubheit grenzende Schwerhörigkeit

Diese Form des Hörsturzes ist durch das Ausmaß des Hörverlustes, der in der Regel alle Frequenzen betrifft, charakterisiert. Verantwortlich hierfür könnten ein (thrombotischer / embolischer) Verschluss der A. cochlearis communis oder der A. spiralis modioli mit hypoxischer strialer Insuffizienz sein.

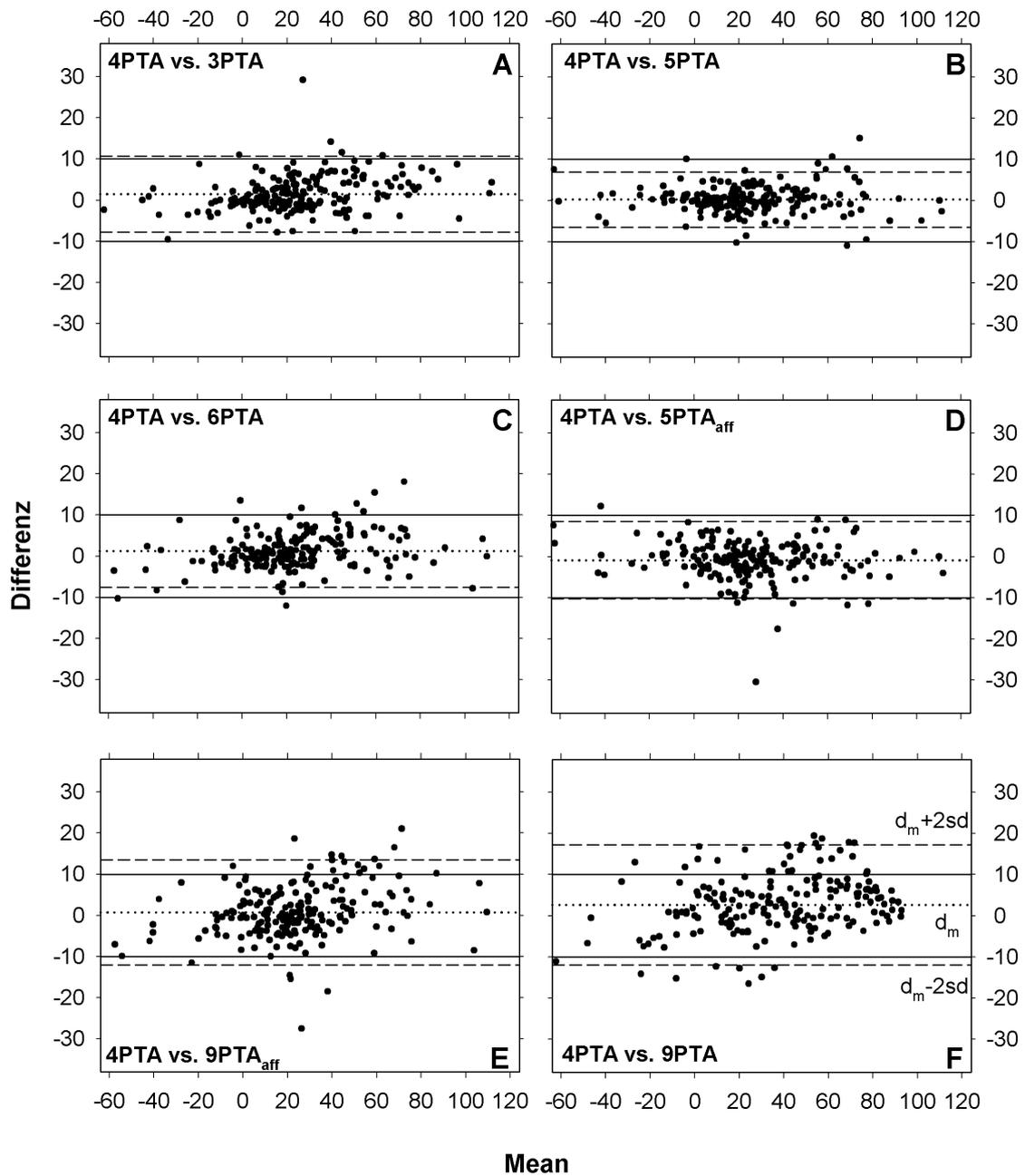
Sonstige

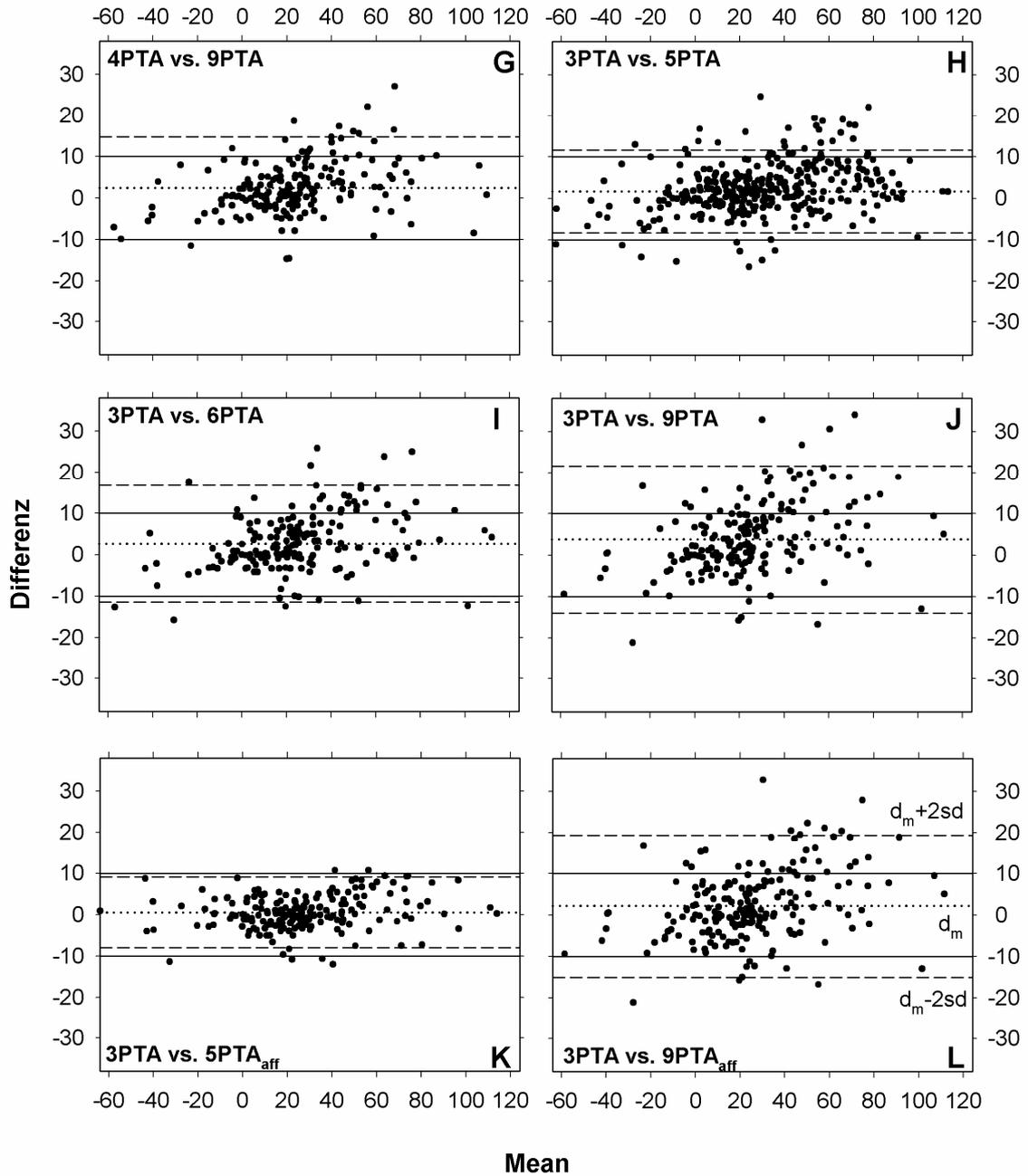
Hierunter sind Tonschwellenverläufe zu verstehen, die sich weder in die bereits genannten Gruppen einordnen noch bestimmten IOS-Typen zuordnen lassen. Ihre Ursache ist unbekannt. Im weiteren Sinne gehören in diese Gruppe auch stark fluktuierende Hörschwellen und der Hörsturz mit Progredienz der Schwerhörigkeit unter der Therapie, z.B. infolge Liquordruckänderung und/oder immunpathologischer Mechanismen.

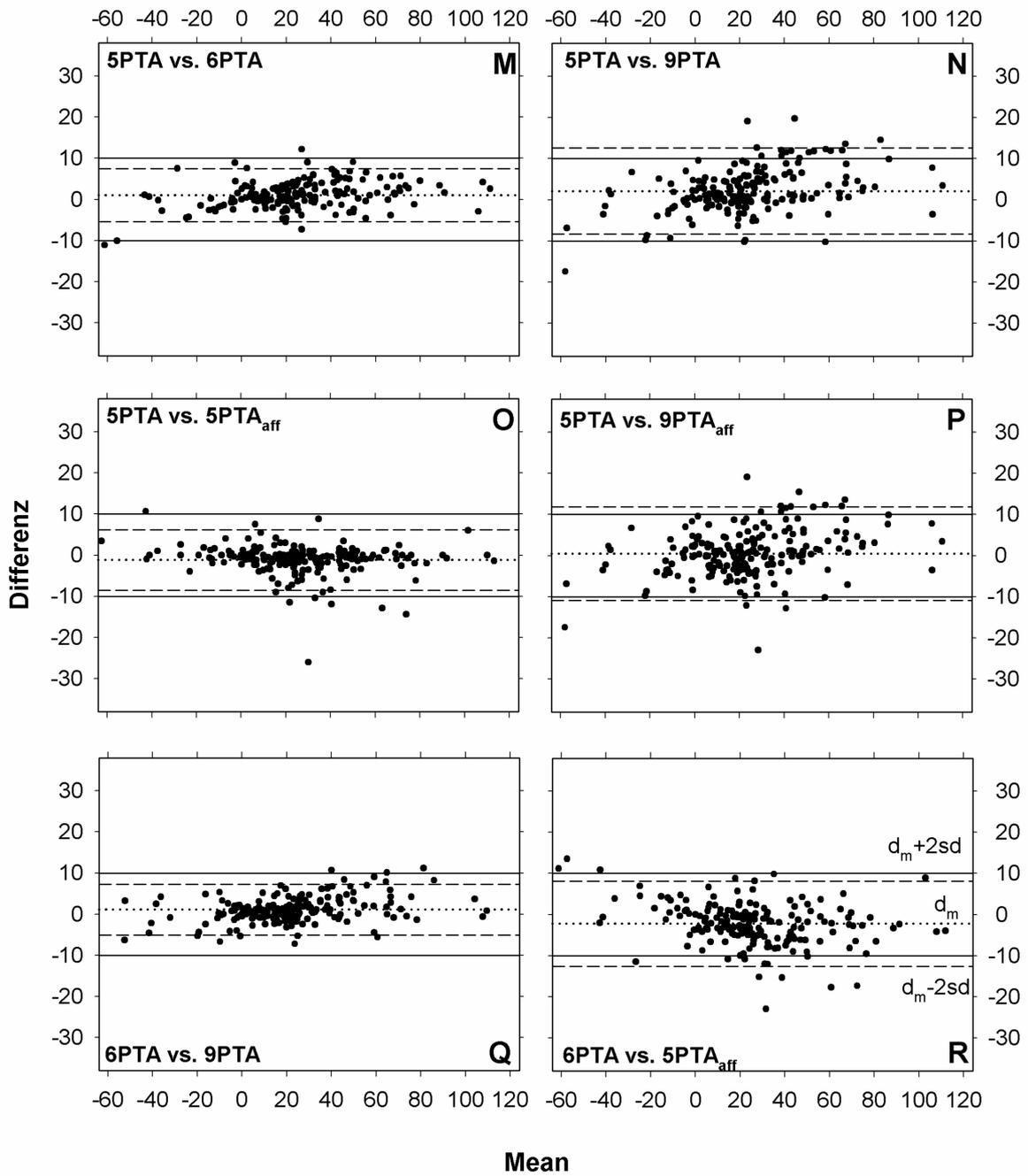
Bland-Altman-Plots zum Vergleich der absoluten Auswerteverfahren

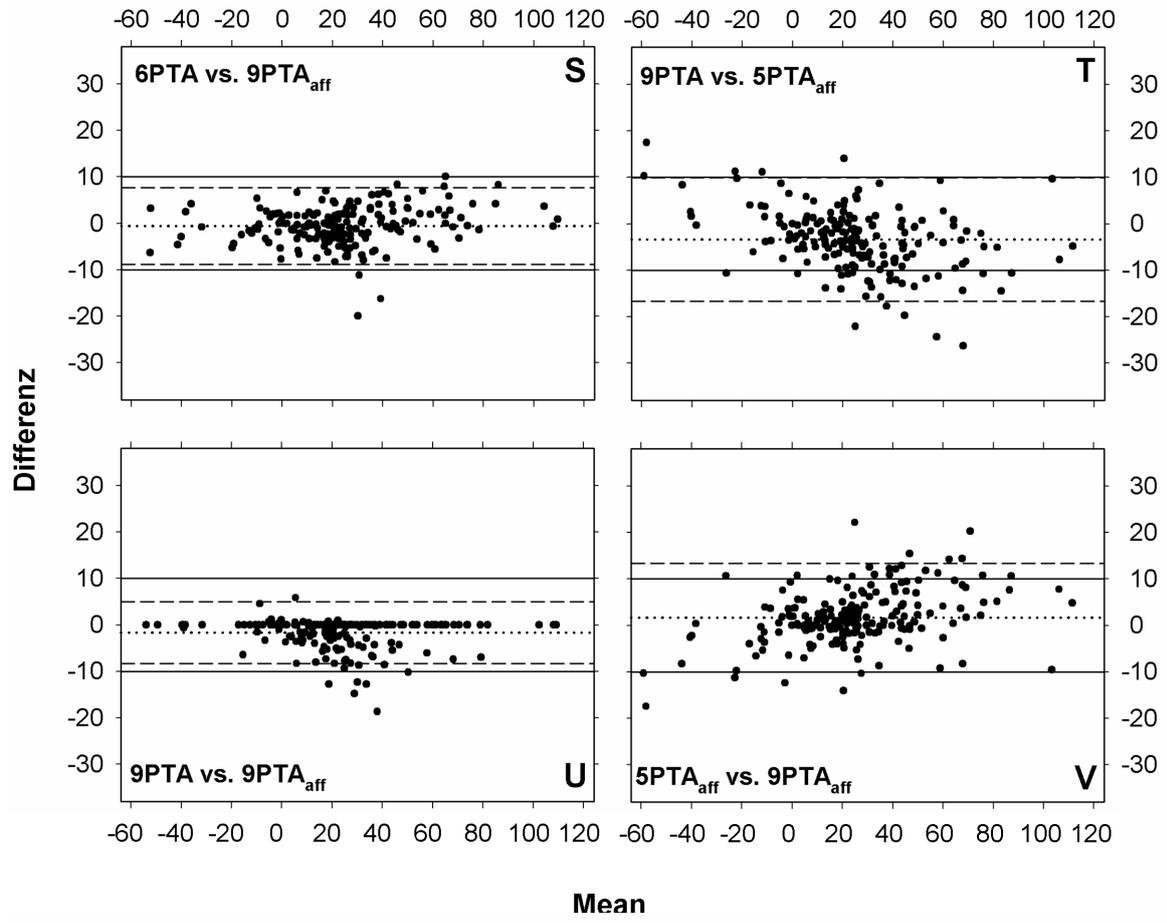
Bei diesem Verfahren wurde die Differenz der Ergebnisse zweier Auswerteverfahren gegen deren Mittelwert für jeden Patienten in einem Koordinatensystem aufgetragen (Abbildung 1). In dieses Schaubild wurde anschließend der Mittelwert der Differenzen und der Mittelwert \pm die doppelte Standardabweichung (sd) eingetragen. Im Bereich zwischen diesen beiden Geraden lagen 95 % der Differenzen.

MEAN in dB; Differenz in dB



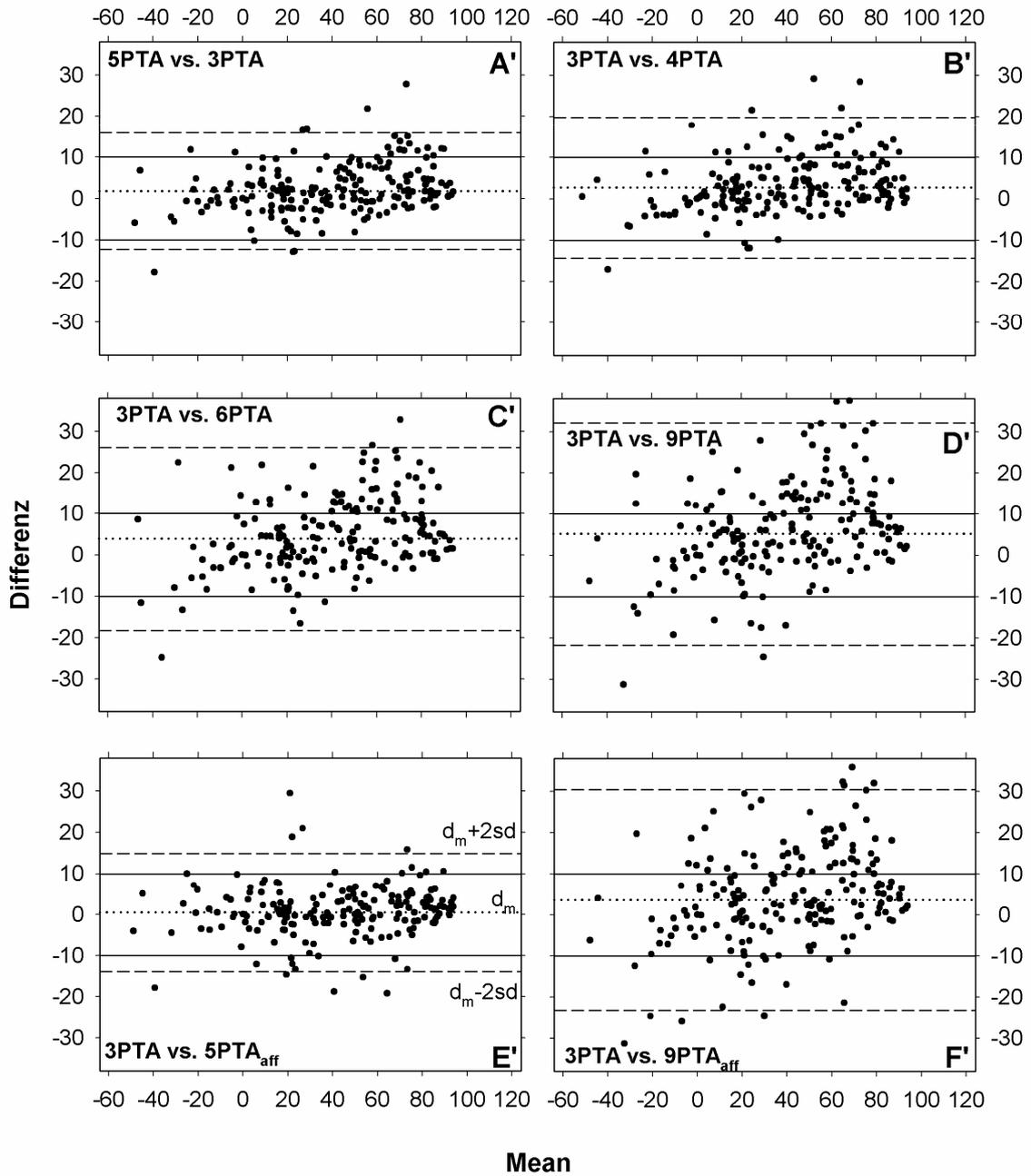


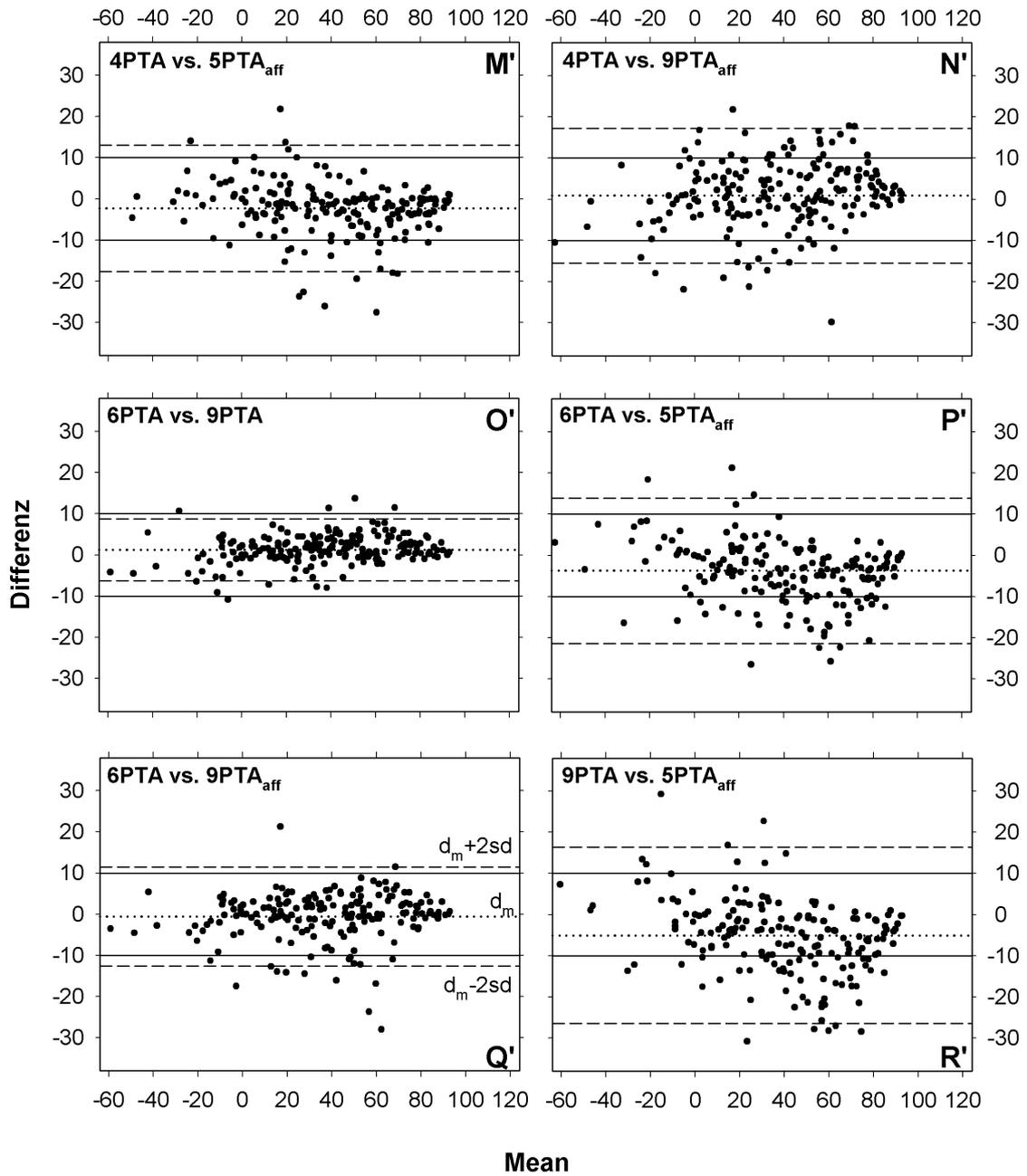


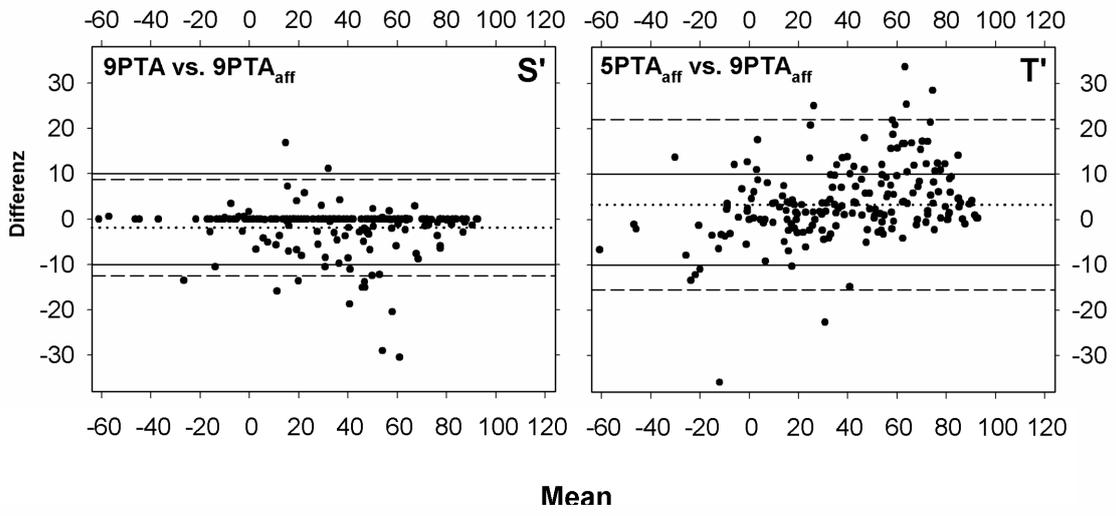


Bland-Altman-Plots zum Vergleich der relativen Auswerteverfahren

MEAN in dB; Differenz in dB







Danksagung

Vielen Dank an alle, die zum Gelingen der vorliegenden Dissertation beigetragen haben.

Herrn PD Dr. Stefan Plontke möchte ich sehr herzlich für die kompetente und freundschaftliche Betreuung danken. Während der langen gemeinsamen Arbeit hat er es stets geschafft mich zu motivieren. Stefan, vielen Dank für Deine weit über das Übliche hinausgehende Unterstützung. Danke auch an Deine Frau, die Dich an so manchem Abend entbehren musste.

Herrn Dr. Christoph Meisner danke ich für hervorragende Beratung und sehr wertvolle Hinweise zur Fallzahlschätzung.

Meinem Freund Albert Braeuning möchte ich für viele Stunden akribischen Korrekturlesens danken.

Dr. Frank Burkart, Dr. Heinz-Jochen Kellner, Dr. Leif Walther und Dr. Christian Lang danke ich herzlich für die Bereitstellung dringend benötigter Audiogramme.

Meiner Frau Bärbel danke ich für die liebevolle Unterstützung während des gesamten Studiums.

Vor allem aber möchte ich herzlichst meinen Eltern danken, ohne deren jahrelange Unterstützung das Studium und die Promotion nie möglich gewesen wären.

Nicht zuletzt danke ich dem gesamten Team der Univ.-HNO-Klinik und ihrem ärztlichen Direktor Prof. Hans-Peter Zenner für die tolle Unterstützung.

Lebenslauf

Name: Michael Marco Bauer
geboren: 12.10.1979 in Tübingen
Familienstand: verheiratet
Bekenntnis: katholisch
Eltern: Gerhard Bauer, Oberstudienrat
Ilona Kießling-Bauer, Lehrerin
Geschwister: drei Geschwister

Ausbildung:

1990- 1999 Uhland-Gymnasium Tübingen
1999 Abitur
1999- 2000 Zivildienst beim Rettungsdienst des Arbeiter-Samariter-Bundes in Tübingen
2000- 2001 Studium an der Universität Stuttgart:
zwei Semester Luft- und Raumfahrttechnik
2001- 2007 Studium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen:
Humanmedizin
2003 ärztliche Vorprüfung
30.10.2007 Zweite Ärztliche Prüfung
20.12.2007 Approbation
Seit 1.2.2008 Assistenzarzt in der Klinik für Anaesthesiologie
und Intensivmedizin, Tübingen