

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung ... 2	4.1	Fibrinogenabsenkung durch Apherese ... 22
2	Medikamentöse Verfahren I: systemische Therapie ... 2	4.2	Magnetstimulation ... 23
2.1	Glukokortikoide ... 2	4.3	Elektrische Stimulation ... 24
2.2	Rheologische Therapie ... 3	4.4	Akustische Stimulation ... 24
2.2.1	Dextran ... 4	4.5	Verhaltensmedizinische Therapie bei Tinnitus ... 25
2.2.2	Hydroxyethylstärke ... 4	4.6	Hörtraining und Klangtherapie ... 26
2.2.3	Pentoxifyllin und Naftidrofuryl ... 4	5	Konservative Behandlung verschiedener Hörstörungen ... 26
2.3	Gefäßerweiternde Substanzen ... 4	5.1	Hörsturz ... 26
2.4	Ionotrope Therapie ... 4	5.1.1	Spontanheilung und Behandlung mit Placebo ... 26
2.5	Reduktion des Endolymphvolumens ... 9	5.1.2	Klinische Studien zur Therapie des Hörsturzes ... 28
2.6	Antioxidanzien ... 9	5.1.3	Leitlinie Hörsturz der DGHNO ... 30
2.7	Thrombozytenaggregationshemmung ... 10	5.2	Akutes akustisches Trauma ... 30
2.8	Medikamentöse Fibrinogenabsenkung ... 10	5.3	Virus-assoziierte und entzündlich-toxische Innenohrschwerhörigkeit ... 30
2.9	Hyperbare Sauerstofftherapie ... 10	5.4	Immunologisch bedingte Hörstörungen ... 31
2.10	Antivirale Therapie ... 11	5.5	Hörstörungen durch ototoxische Pharmaka ... 32
2.11	NMDA-Rezeptor-Antagonisten ... 11	5.6	Hörstörungen als Begleitsymptome systemischer Erkrankungen ... 32
2.12	Weitere Medikamente ... 11	5.7	Chronische Innenohrschwerhörigkeit ... 32
2.13	Präklinisch-experimentelle Therapieformen ... 12	5.7.1	Syndromale und nichtsyndromale hereditäre Innenohrschwerhörigkeit ... 32
2.13.1	Wachstumsfaktoren ... 12	5.7.2	Innenohrschwerhörigkeit bei Otosklerose ... 33
2.13.2	Apoptoseinhibitoren ... 12	5.7.3	Presbyakusis ... 33
2.13.3	Genherapie, Regeneration und Stammzelltherapie ... 13	5.8	Hörstörungen bei Morbus Menière ... 33
3	Medikamentöse Verfahren II: lokale Medikamentenapplikation ... 14	5.9	Tinnitus ... 33
3.1	Einführung ... 14	5.9.1	Vorbemerkungen und Übersichten zum Thema Tinnitustherapie ... 33
3.2	Pharmakokinetische Aspekte der lokalen Medikamentenapplikation am Innenohr ... 15	5.9.2	Objektiver und subjektiver Tinnitus ... 33
3.2.1	Allgemeine Prinzipien der Substanzverteilung im Innenohr ... 15	5.9.3	Akuter Tinnitus ... 34
3.2.2	Präklinische Studien zur Pharmakokinetik im Innenohr ... 15	5.9.4	Subakuter Tinnitus ... 34
3.2.3	Konzentrationsgradienten im Innenohr bei lokaler Medikamentenapplikation ... 17	5.9.5	Chronischer, kompensierter Tinnitus ... 34
3.2.4	Medikamentenapplikationssysteme ... 18	5.9.6	Chronischer, dekomensierter Tinnitus ... 35
3.2.5	Schlussfolgerungen für die klinische Anwendung ... 19	5.10	Hyperakusis ... 35
3.3	Klinische Studien mit lokaler Medikamentenapplikation an das Innenohr ... 20	6	Fazit und Ausblick ... 35
4	Nichtmedikamentöse Therapieverfahren ... 22		Literatur (Hinweis: erscheint nur in der Online-Ausgabe)

Institutsangaben

Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. H. P. Zenner)

Korrespondenzadresse

Dr. med. Stefan Plontke · Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde am Universitätsklinikum Tübingen ·
Elfriede-Aulhorn-Straße 5 · 72076 Tübingen · E-mail: Stefan.Plontke@uni-tuebingen.de

Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol 2005; 84 Supplement 1: 1–36 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 0935-8943 · DOI 10.1055/s-2005-861140

Zusammenfassung

Für Therapie und Rehabilitation bei Hörstörungen stehen vielfältige Möglichkeiten zur Verfügung. Dazu zählen medikamentöse, akustische, elektrische, chirurgische, radiologische, verhaltensmedizinisch orientierte und so genannte „alternative“ Strategien. Auffällig ist jedoch die weite Spanne zwischen viel versprechenden tierexperimentellen Ergebnissen bis hin zur Regeneration und Stammzelltransplantation einerseits und der Mangel an klinischen Studien mit hohem Evidenzniveau selbst bei seit Jahrzehnten etablierten Therapieverfahren andererseits. In dieser Übersicht werden zum einen der gegenwärtige Stand und die Vielfalt der konservativen Therapiemöglichkeiten und Therapieversuche bei Hörstörungen dargestellt. Dabei soll die Übersicht und Kommentierung durchgeführter klinischer Studien dem Leser ein eigenes Urteil über die Wirksamkeit verschiedener, insbesondere medikamentöser Behandlungen und damit die Entscheidungshilfe bei der Therapie erleichtern. Zum anderen wird ein Ausblick auf zukünftige Therapiestrategien, insbesondere auch der lokalen Medikamentapplikation an das Innenohr, gegeben.

Schlüsselwörter

Innenohr · klinische Studien · Pharmakokinetik · Placebo · randomisiert · Schwerhörigkeit · Therapie · Tierversuche · Tinnitus

Verzeichnis der Abkürzungen

ADANO	Arbeitsgemeinschaft deutschsprachiger Audiologen und Neurootologen
AIED	„autoimmune inner ear disease“
AUC	„Area under the curve“ (Fläche unter der Kurve)
C _{max}	Spitzenkonzentration
CI	Cochlear implant
dB	Dezibel
DGHNO	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
HBO	Hyperbare Sauerstofftherapie/hyperbare Oxygenierung
IOS	Innenohrschwerhörigkeit
ITT-Analyse	„Intent-to-treat“-Analyse
kHz	Kilo-Hertz
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PP-Analyse	„Per-Protocol“-Analyse
PTA	Pure tone average (durchschnittliche Hörschwelle)
RCT	„Randomized Controlled Trial“, (prospektive) randomisierte, kontrollierte Studie
RFM	Rundfenstermembran
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
(s)UE	(schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis
TRT	Tinnitus-Retraining-Therapie
TDT	Tinnitus-Desensibilisierungs-Therapie
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

Hörstörungen gehören weltweit zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Für die Therapie von Hörstörungen und die Rehabilitation stehen vielfältige Möglichkeiten zur Verfügung. Dazu zählen medikamentöse, akustische, elektrische, chirurgische, radiologische, verhaltensmedizinisch orientierte und so genannte „alternative“ Strategien. Optimierte Therapieergebnisse sind bereits heute häufig nur durch eine Kombination zweier oder mehrerer der oben genannten Therapiemodalitäten zu erreichen. Da die Therapieergebnisse insbesondere bei chronischen Hörstörungen zum Teil immer noch unbefriedigend sind, existieren neben klinisch etablierten auch zahlreiche experimentelle Ansätze. Die folgende Übersicht fokussiert auf *konservative* Therapien und Therapieansätze, während vorwiegend chirurgische und apparative Behandlungsmethoden mit Hörgeräten und Implantaten in weiteren Arbeiten dieses Bandes beschrieben werden. Nicht eingegangen wird im Rahmen dieses Referates auf die Therapie auditiver Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen. Ziel des Referates ist es zum einen, den gegenwärtigen Stand und die Vielfalt der konservativen Therapiemöglichkeiten und Therapieversuche bei Hörstörungen darzustellen. Dabei soll die Übersicht und Kommentierung durchgeführter klinischer Studien dem Leser ein eigenes Urteil über die Wirksamkeit verschiedener, insbesondere medikamentöser Behandlungen und damit die Entscheidungshilfe bei der Therapie erleichtern. Zum anderen sollen ein Ausblick auf zukünftige Therapiestrategien und Anregungen für notwendige klinische Prüfungen gegeben werden. In Anbetracht der Tatsache, dass im wissenschaftlichen Schrifttum allein zu den klinischen Aspekten der medikamentösen Therapie von Hörstörungen mehrere tausend Veröffentlichungen existieren, bleibt anzumerken, dass in der vorliegenden Arbeit nur auf eine – naturgemäß subjektiv beeinflusste – Auswahl eingegangen werden kann. Zunächst werden verschiedene medikamentöse Strategien zur Therapie von Hörstörungen mit ihren Wirkprinzipien, bzw. den rationellen Hintergründen ihrer Anwendung dargestellt, da diese bei der Therapie unterschiedlichster Hörstörungen immer wieder zur Anwendung kommen und bei der Diskussion der Behandlung spezifischer Krankheitsbilder Wiederholungen vermieden werden sollen. Der lokalen Medikamentapplikation an das Innenohr ist ein gesondertes Kapitel gewidmet. Nach der Darstellung nicht-medikamentöser Therapieverfahren wird schließlich auf die konservative Therapie verschiedener Hörstörungen eingegangen. Aus der kritischen Analyse – insbesondere der vorliegenden klinischen Studien – werden Schlussfolgerungen für die zukünftige konservative Therapie von Hörstörungen gezogen.

2 Medikamentöse Verfahren I: systemische Therapie

2.1 Glukokortikoide

Glukokortikoide weisen vielfältige Wirkungen in nahezu allen Organen auf. Die Glukokortikoideeffekte lassen sich zum einen über eine verzögerte, DNA-vermittelte Induktion der *Proteinbiosynthese* nach Transformation eines intrazellulären Glukokortikoid-Rezeptors und zum anderen durch bisher unbekannte Mechanismen mit sofortigem Wirkeintritt erklären. Neben den üblichen Effekten in physiologischen Konzentrationen kommen bei vermehrter Sekretion in Stress-Situationen sowie bei *therapeuti-*

scher Anwendung in höherer Dosierung folgende Effekte hinzu: *antiproliferative Wirkung* (durch Unterdrückung der Kollagensynthese und der Fibroblastenbildung), *antiphlogistische Wirkung* (durch Blockade proinflammatorischer Mediatoren), *immunsuppressive Wirkung* (z. B. durch Hemmung der Aktivierung von T-Lymphozyten), *Verbesserung der Mikrozirkulation im Schock* (durch erhöhtes Ansprechen der Gefäße auf Katecholamine), *Zunahme der Thrombozytenzahl im Blut*, *gesteigerte Erregbarkeit des Gehirns*, *Senkung der Krampfschwelle* und *eine psychotrope, euphorisierende, u. U. auch depressive Wirkung* [1].

Die Blockade entzündlicher Prozesse (antiphlogistische Wirkung) durch Glukokortikoide erfolgt unabhängig davon, ob diese auf bakterielle, virale, immunpathologische, chemische, physikalische oder ischämisch-hypoxische Ursachen zurückzuführen sind. Hierin besteht eine rationale Grundlage der universellen Anwendung von Glukokortikoiden bei verschiedenen kochleo-vestibulären Erkrankungen wie Hörsturz, autoimmun-assoziierten Hörverlusten, Morbus Menière, Tinnitus und beim akustischem Trauma unabhängig davon, durch welche spezifischen Pathomechanismen sie ausgelöst werden. Eine umfangreiche Übersicht zur Wirkung von Glukokortikoiden im kochleo-vestibulären System und über relevante Studien findet sich bei Lamm und Arnold (1999) [2].

Im Innenohr existieren sowohl Rezeptoren für Glukokortikoide als auch für die andere Gruppe der Kortikosteroide, die Mineralokortikoide [3–5]. Die Wirkungen der Glukokortikoide erfolgen über beide Rezeptoren. Häufig angewandte Glukokortikoide weisen relative Mineralokortikoidwirkungen im Vergleich zu Kortisol von 1,0 (Hydrokortison) oder 0,6 (Prednison oder Prednisolon) auf. Andere, wie Methylprednisolon, Dexamethason oder Betametason zeigen keine relevante mineralokortikoide Wirkung bei verstärkter antiphlogistischer Wirkung im Vergleich zum Kortisol [1]. Die Tatsache der Beeinflussung kochleo-vestibulärer Strukturen, insbesondere der Stria vascularis, durch Mineralokortikoide, ist bei der Beurteilung tierexperimenteller und klinischer Studien mit unterschiedlichen Glukokortikoiden zu berücksichtigen.

Die Aufrechterhaltung des Na/K-Gleichgewichts in den Innenohrflüssigkeiten über die Regelung der Na/K-ATPase ist von großer Bedeutung für die normale Funktion des Innenohres. Diese Balance kann bei verschiedenen Innenohrpathologien gestört sein, was über den Natrium-, Kalzium- und Chlorid-assoziierten Wassereinstrom zu Zellschwellung und elektrophysiologisch messbaren Funktionsverlusten führen kann. Die Beeinflussung des Ionentransports über die Stria vascularis wird als ein wichtiger Aspekt der therapeutischen Wirkung von Glukokortikoiden diskutiert und ist Gegenstand aktueller Forschung (siehe hier z. B. die Arbeiten von Wangemann u. Mitarb. [6]). Ein direkter Effekt von Glukokortikoiden auf die Expression von Na/K-ATPase wurde von Curtis u. Mitarb. (1993) vermutet [7]. Aktuellere Untersuchungen mit Glukokortikoid-Rezeptor-knock-out-Mäusen haben jedoch keine Änderung der Verteilungsmuster dieses Ionentransporters finden können [8].

Neben der Na/K-ATPase spielen auch Aquaporine („Wasserkanäle“) eine wichtige Rolle für die Homöostase der Innenohrflüssigkeiten. Die Ergebnisse aktueller tierexperimenteller Arbeiten

zeigen die Hochregulation von Aquaporin 1- bzw. 3-mRNA in der Cochlea bzw. im endolymphatischen Sack der Ratte nach intratympanaler bzw. intraperitonealer Applikation von Glukokortikoiden. Dies legt einen Wirkmechanismus von Glukokortikoiden bei der Wasserregulation im Innenohr mittels Aquaporinen und damit einen Ansatzpunkt für die lokale und systemische Therapie von solchen Innenohrerkrankungen mit Dysregulation des Flüssigkeitsvolumens (z. B. M. Menière) nahe [9,10].

Neben den hier beschriebenen experimentellen Untersuchungen zu Effekten von Glukokortikoiden im Innenohr liegen klinische Studien vor, die auf eine therapeutische Wirksamkeit auch beim Menschen weisen. Die wenigen klinischen Studien, die die Wirksamkeit von Glukokortikoiden bei der akuten idiopathischen Hörminderung (Hörsturz) gegen Placebo oder Nulltherapie vergleichen, kommen zu uneinheitlichen Ergebnissen.

Mattox und Simmons (1977) berichten, dass bei Patienten, die auch mit Glukokortikoiden behandelt wurden, 25 von 45 (56%) eine „gute“ oder Vollremission erreichten. Eine ähnliche Erholungsrate wiesen aber auch Patienten ohne Therapie auf (16 von 28, 57%) [11]. Allerdings sind die Angaben zur medikamentösen Therapie in dieser sonst sehr detaillierten und systematischen Abhandlung eher sparsam, was die Beurteilung erschwert. Wilson u. Mitarb. zeigten dagegen in ihrer doppelblinden, randomisierten Studie, eine Remissionsrate von 61% bei der Therapie mit Glukokortikoiden (Dexamethason oder Methylprednisolon) im Vergleich zur Placebo- (32%) oder Nulltherapie (56%). Die Methylprednisolon-Gruppe wies anteilig deutlich mehr Patienten mit Remissionen auf als die Dexamethason-Gruppe [12]. Moskowitz u. Mitarb. erreichten bei 24 von 27 Patienten (88%) mit Dexamethason-Gabe eine Hörerholung, wobei dies bei nur 4 von 9 Patienten (44%) ohne Therapie zu beobachten war [13]. Veldmann u. Mitarb. beobachteten eine Erholung des Hörvermögens bei der Hälfte der 12 mit Prednison behandelten Patienten im Gegensatz zu 6 von 19 Patienten (32%), bei denen eine Erholung ohne Therapie beobachtet wurde [14]. Die bisher umfangreichste kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von Glukokortikoiden stammt von Alexiou et al. (2001). Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie (siehe Kap. 5.1.2) fanden die Autoren, dass die Therapie mit Prednisolon zusätzlich zu einer intravenösen rheologischen Therapie mit einer signifikant besseren Hörerholung im Frequenzbereich ≤ 2000 Hz einhergeht oder wenn der Hörverlust pancochleär war [15].

Zusammengefasst sind die Beobachtungen aus den bisherigen klinisch kontrollierten Studien hinweisend auf eine Wirksamkeit von Glukokortikoiden beim Hörsturz. Eine Metaanalyse der Cochrane-Collaboration zum Thema „*Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss*“ ist in Bearbeitung. Das Ergebnis stand zum Zeitpunkt der Drucklegung noch aus.

2.2 Rheologische Therapie

Für die optimale Versorgung des Innenohres mit Sauerstoff und Energieträgern sowie für den Abtransport von Stoffwechselprodukten ist eine intakte Mikrozirkulation erforderlich. Ziel einer therapeutischen Verbesserung der Mikrozirkulation bei Innenohrerkrankungen ist die Verbesserung des *Fließverhaltens* des Blutes. Das Fließverhalten wird bestimmt durch die Fließbedingungen und die Fließigenschaften des Blutes. Während die

Fließeigenschaften durch rheologische Parameter, insbesondere Plasmaviskosität aber auch Erythrozytenrigidität u.a., definiert sind, werden die *Fließbedingungen* des Blutes von der Angioarchitektur, dem Perfusionsdruck und funktionellen Gefäßfaktoren bestimmt. Eine Übersicht und Begriffsbestimmung unter besonderer Berücksichtigung der Situation beim Innenohr findet sich bei Lamm und Arnold, 1993 (weitere Zitate siehe dort) [16].

2.2.1 Dextran

Dextranpräparate (α -glykosidisch verknüpfte Polysaccharide mit Glukose als Monomer) besitzen einen ausgeprägten Volumeneffekt und sind deshalb z.B. bei Herzinsuffizienz kontraindiziert. „Niedermolekulares Dextran“ (Dextran 40) ist in der Lage, die Mikrozirkulation zu verbessern. Erythrozyten- und Thrombozytenaggregationen werden vermindert. Bei der *hypervolämischen Hämodilution* durch Infusion mit Dextran und anderen kolloidalen Lösungen (z.B. HES, s. u.) werden der Hämatokrit und damit die Blutviskosität erniedrigt. Allerdings werden nach Dextranapplikation anaphylaktische Reaktionen mit einer Häufigkeit von 0,03% beobachtet, die durch Vorbehandlung mit Dextran 1 (mittleres Molekulargewicht 1000), dem so genannten Hapten-Dextran (Promit®), welches die Dextran-reaktiven Antikörper vom IgG-Typ blockiert, vermieden werden können.

Probst u. Mitarb. fanden weder bei akustischem Trauma noch bei Hörsturz einen Unterschied bezüglich des relativen Hörgewinns, wenn die Patienten mit Dextran und Pentoxifyllin, NaCl 0,9% und Pentoxifyllin oder mit NaCl 0,9% und Placebo behandelt wurden [17]. Für weitere klinische Studien bei der Hörsturztherapie unter Verwendung von Dextran siehe Tab. 1. Mögliche schwere Nebenwirkungen, die auch bei der Hörsturztherapie berichtet wurden, müssen beachtet und gegen den möglichen Nutzen einer intravenösen Therapie abgewogen werden [18, 19].

2.2.2 Hydroxyethylstärke

Hydroxyethylstärkelösungen (HES) entsprechen in ihren pharmakologischen Eigenschaften annähernd den Dextranlösungen. Der Einfluss auf die Blutgerinnung ist jedoch weniger ausgeprägt und schwere anaphylaktische Reaktionen treten seltener auf. Kritisch muss jedoch die Nebenwirkung von dosisabhängigem, in einer hohen Anzahl von mit HES behandelten Patienten auftretendem, lang anhaltendem und therapieresistentem Juckreiz durch in die Haut eingelagerte HES-Moleküle betrachtet werden [20–24]. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie mit HES sollte deshalb sorgfältig abgewogen werden. (Für klinische Studien siehe Tab. 1 und Kap. 5).

2.2.3 Pentoxifyllin und Naftidrofuryl

Bei diesen vor allem zur Therapie peripherer Durchblutungsstörungen eingesetzten Substanzen sind die *nicht primär vasodilatierenden Effekte* von entscheidender Bedeutung. Diese sind vor allem die Erniedrigung der Blutviskosität, Verbesserung der Erythrozytenfluidität, eine Desaggregation von Thrombozytenaggregaten und ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt. Probst u. Mitarb. (1992) fanden in einer prospektiven, randomisierten Studie allerdings keine Überlegenheit der Therapie mit Pentoxifyllin in NaCl 0,9% gegenüber Placebo in NaCl 0,9% bei der Therapie von Hörsturz und akustischem Trauma [17]. Zu weiteren Studien unter Verwendung dieser Medikamente siehe Tab. 1.

2.3 Gefäßerweiternde Substanzen

Die *systemische Therapie mit primär gefäßerweiternden Substanzen bei akuten Innenohrerkrankungen* ist entsprechend des gegenwärtigen Wissensstandes *kontraindiziert*. Bei Verwendung von vor allem vasodilatierend wirkenden Medikamenten kann durch vaskuläre „Steal-Effekte“ die arterielle Durchblutung des Innenohres sogar verschlechtert werden [25, 26]. In den gegenwärtig dennoch angewandten therapeutischen Dosen gehören zu diesen Substanzen u.a. Kalziumkanal-Blocker und in hoher Dosierung auch Prostaglandine und andere Derivate des Arachidonsäurestoffwechsels.

Kalziumkanalblocker vom 1,4-Dihydropyridin-Typ (z.B. **Nifedipin**, **Nimodipin**), vom **Verapamil**-Typ oder vom **Diltiazem**-Typ führen neben ihrer negativ inotropen Wirkung am Herzmuskel zur Erniedrigung des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur und damit zur Vasodilatation. In zwei prospektiven, randomisierten Therapievergleichsstudien waren die Therapie mit den Kalziumkanalblockern Nimodipin bzw. Nifedipin den Vergleichstherapien mit Naftidrofuryl in HES bzw. Naftidrofuryl in physiologischer Kochsalzlösung gleichwertig [27, 28].

Auch **Prostaglandine (PG E1)** und **Prostacyclin (PG I2)** bzw. entsprechende Analoga wurden bei der Hörsturztherapie in klinischen Studien geprüft. Während Nakashima et al. (1989, PG E1), Michel und Matthias (1991, Prostacyclinanalogon) und Ogawa et al. (2002, PG E1) keinen Nutzen dieser Medikamente in placebo-kontrollierten oder Therapievergleichsstudien fanden, berichten Olszewski u. Mitarb. (1990) über eine deutliche Überlegenheit der Therapie mit Prostacyclin (PG I2) gegenüber Placebo [29, 32]. Angemerkt werden muss hier, dass insbesondere PG I2 auch eine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung aufweist.

Eine Metaanalyse der Cochrane-Collaboration zum Thema „*Vasodilator-agents for sudden hearing loss*“ ist in Bearbeitung. Das Ergebnis stand zum Zeitpunkt der Drucklegung noch aus.

Von besonderem Interesse sind Forschungsansätze mit dem Ziel einer spezifischen Beeinflussung intracochleärer Gefäße z.B. der Modiolus-Arterie. Aktuelle *In-vitro*-Experimente von Scherer und Wangemann u. Mitarb. (z.B. 2002) fanden in der *Rho-Kinase* einen möglichen Ansatzpunkt für die gezielte Beeinflussung Endothelin-vermittelter Vasospasmen der Modiolus-Arterie bei Rennmäusen [33].

2.4 Ionotrope Therapie

Die Behandlung von Innenohrerkrankungen und ihren Symptomen mit Lokalanästhetika wie **Lidocain** wurde schon vor vielen Jahrzehnten vorgeschlagen (siehe z.B. Bárány 1935, [34]). Insbesondere bei der Tinnitus- aber auch in der Hörsturztherapie wurde sie seit dem immer wieder angewandt. Der Wirkmechanismus, auf dessen Grundlage insbesondere Tinnitus vermindert werden kann, ist letztendlich unbekannt. In Frage kommen Effekte aufgrund (a) der inhibitorischen Wirkung am Na⁺-Kanal, (b) der Beeinflussung von Ca²⁺, Mg²⁺-ATPase und des aktiven Ca²⁺/Na⁺-Austausches in Synaptosomen und (c) der Wirkung auf K⁺-Kanäle [35]. Verschiedene tierexperimentelle und klinische Untersuchungen mit Messung cochleärer Mikrofonpotenziale, von Summenaktionspotenzialen, von Interpeaklatenzen in der Hirnstammaudiometrie und der Aktivität Tinnitus-assoziiierter

Tab. 1 Kontrollierte klinische Studien zur Therapie des Hörsturzes (systemische Medikamentenapplikation)

Autor/Jahr	Medikament/Verfahren	Ergebnisse	Bemerkungen, Audiologische Evaluation
Placebokontrollierte Studien und Vergleich mit Nulltherapie[‡]			
Mattox und Simmons 1977, [11]	TG 1 (n = 8): Histamin TG 2 (n = 5): Histamin + „Steroid“ , TG 3 (n = 23): „Steroid“ , TG 4 (n = 17): „Steroid + Vasodilatator“ , TG 5 (n = 27): „Vasodilatator“ , Kontrolle (n = 28): „keine Therapie“	Vollremission (< 10 dB Resthörschwelle)/ Vollremission + „gute“ Besserung (< 40 dB Resthörschwelle oder + 50 dB Besserung), (aus Tab. 3 in [11]): TG 1: 0 (0%)/ 0 (0%), TG 2: 1 (20%)/2 (40%), TG 3: 8 (35%)/13 (57%), TG 4: 3 (18%)/10 (59%), TG 5: 11 (41%)/18 (67%), keine Therapie: 10 (36%)/16 (57%), beste Ergebnisse für tiefe Frequenzen	prospektive, kontrollierte Studie mit zentrums-basierter Randomisierung, Evaluation: 3-PTA, absolute Hörverbesserung, Angaben zur Therapie ungenau, (Vollremission + „gute“ Besserung ohne Therapie: 57% in Tab. 3 und [65]% im Text in [11])
*Wilson et al. 1980, [12]	TG 1 (n = 11): Dexamethason , TG 2 (n = 22): Methylprednisolon , Kontrolle (n = 34): Placebo, Kontrolle 2 (n = 52): keine Therapie	Besserung: TG 1: 4 (36%) TG 2: 16 (73%), TG 1 + 2: 62%, Placebo: 11 (32%) keine Therapie: 29 (56%) Nutzen der Steroidtherapie statistisch signifikant	Evaluation: Erholung im Sprachaudiogramm oder Tonaudiogramm, je nach Audiogramm- form Kontrolle 2 (keine Therapie): kein Einverständnis
*Moskowitz et al. 1984, [13]	TG (n = 27): Dexamethason , Kontrolle (n = 9): keine Therapie	> 50% „Hörgewinn“: TG: 24 (89%), Kontrolle: 4 (44%)	retrospektive (?) Studie (nicht näher angegeben), Evaluation: Reintonaudiogramm (gemittelte Frequenzen nicht angegeben), Sprachaudio- gramm, „prozentualer Hörgewinn“ (Berech- nung nicht angegeben)
*Desloovere et al. 1988, [234]	TG (n = 54): HES + Pentoxifyllin , Kontrolle (n = 48): NaCl 0,9%	Durchschnittliche Hörverbesserung: TG: 16,6 ± 3,2 dB, Kontrolle: 12,8 ± 2,8 dB, Unterschied statistisch nicht signifikant, Nutzen der Therapie wenn Hb > 14 g/l	RCT, placebokontrolliert, doppelblind; Evaluation: 4-PTA (0,5 – 4 kHz), Tiefton-3-PTA (0,25 – 1 kHz), Hochton-3-PTA (2 – 8 kHz), absolute und relative Hörverbesserung
*Olszewski et al. 1990, [32]	TG (n = 15): Prostacyclin (PGI₂) , Kontrolle: Placebo	Vollremission: TG: 87%, Placebo: 6%	RCT, placebokontrolliert, doppelblind; Evaluation: 4-PTA
*Michel und Matthias 1991, [29]	TG (n = 11): Taprosten in 25 – 30 ml NaCl 0,9%, Kontrolle (n = 11): 30 mg Mannitol in 25 – 30 ml NaCl 0,9%	kein Nutzen durch Therapie mit Prosta- cycclin-Analog gegenüber der Kontrolle, vollständige Remission in beiden Gruppen ca. 70%	RCT, placebokontrolliert, doppelblind; Evaluation: absolute Hörverbesserung 7-PTA (0,125 – 8 kHz), Nebenwirkungen! (Die ge- ringe Menge Mannitol wurde von den Auto- ren als unwirksames Placebo bewertet.)
*Kronenberg et al. 1992, [37]	TG (n = 13): i. v. Procain 2% in NaCl 0,9%, Dextran 40 Kontrolle (n = 14): i. v. NaCl 0,9%	Hörverbesserung: TG: 11 dB, Kontrolle: 25 dB, Unterschiede statistisch nicht signifikant	RCT, placebokontrolliert; Evaluation: 3-PTA (0,5 – 2 kHz) und ausge- wählte Einzelfrequenzen, Sprachaudiometrie, absolute und relative Hörverbesserung
*Probst et al. 1992, [17]	Kontrollgruppe (n = 67): NaCl 0,9% + Placebo, TG 1 (n = 53): NaCl 0,9% + Pentoxifyllin , TG 2 (n = 64): Dextran 40 + Pentoxifyllin	absoluter Hörgewinn: Kontrolle: 22,7 dB (95% CI: 18,4; 27,1), TG 1: 15,6 dB (95% CI: 11,2; 19,9), TG 2: 19,7 (95% CI: 15,1; 24,4), keine Unterschiede zwischen den Therapiegruppen	RCT, placebokontrolliert, doppelblind; Evaluation: 6-PTA (0,5 – 8 kHz), absolute und relative Hörverbesserung
Cinamon et al. 2001, [235]	TG 1 (n = 11): Carbogen-Inhalation , TG 2 (n = 10): Prednison p. o. , Kontrolle 1 (n = 9): Raumluft- inhalation, Kontrolle 2 (n = 11): Placebo-Tbl.	binäre Auswertung: kein Unterschied zwischen den Gruppen; parametrische Auswertung: Tendenz zur Überlegenheit der Placebo-Therapie (keine Standardabweichungen oder Konfidenzintervalle angegeben)	RCT, placebokontrolliert, teils doppelblind; Evaluation: 3-PTA (0,5 – 2 kHz), 6-PTA (0,25 – 8 kHz) und Hochton-PTA (4 – 6 kHz), „Hörverbesserung“ definiert als ≥ 15 dB
Chen et al 2003, [230]	TG (n = 266): „Steroide“ p. o. Kontrolle (n = 52): keine Therapie	absoluter Hörgewinn: TG: 16,2 ± 30 dB Kontrolle: 11,7 ± 18 dB, Unterschiede statistisch nicht signifikant, statistisch signifikanter Nutzen der Glukokortikoidtherapie nur in Subgruppe ohne Tieftonschwerhörigkeit und mit 4-PTA ≥ 60 dB, TG _{sub ≥ 60 dB} (n = 139): 28 ± 24 dB Kontrolle _{sub ≥ 60 dB} (n = 22): 13 ± 23 dB	retrospektive Studie; Evaluation: 4-PTA (0,5 – 4 kHz), Sprachaudiogramm (Einsilber), „Spontanremission“ mit 32 bis 55 % angegeben, je nach Art der audiologischen Evaluation

Fortsetzung nächste Seite

Tab. 1 1. Fortsetzung

Autor/Jahr	Medikament/Verfahren	Ergebnisse	Bemerkungen, Audiologische Evaluation
„Add-on“-Studien			
*Koehn und Nickol 1985, [302]	TG 1 (n = 50): Dextran + Diazepam + Vitamin A, B, C, E; TG 2 (n = 50): wie TG 1 + Naftidrofuryl	relativer Hörgewinn: TG 1: 62%, TG 2: 77% dB, Unterschiede statistisch nicht signifikant (außer bei Subgruppe der 30- bis 60-jährigen), hier: TG 2 überlegen	Evaluation: 5-PTA (0,25 – 6 kHz), absolute und relative Hörverbesserung unter Berücksichtigung des Gegenohres bzw. der „Altersnorm“, Kategorien der Hörverbesserung, keine Standardabweichungen oder Konfidenzintervalle angegeben
Nickisch et al. 1987 und 1988, [303, 304]	TG 1 (n = 40): Prednisolon + Pentoxifyllin TG 2 (n = 26): wie Gruppe 1 + Piracetam (Kinder)	Hörverbesserung > 20 dB in mindestens zwei Frequenzen: TG 1: 52%, TG 2: 58%, kein Nutzen durch zusätzliche Gabe von Piracetam	Vergleich der Ergebnisse zweier unkontrollierte Studien (1987 und 1988), quasi „Add-on“-Studie, Evaluation: klassifiziert nach absoluter Hörverbesserung, binäre Auswertung
*Beutter et al. 1990, [305]	TG 1 (n = 22): Trimetazidine + Hämodilution; TG 2 (n = 20): Hämodilution + Placebo	möglicher Nutzen durch zusätzliche Therapie mit Trimetazidine (statistisch nicht signifikant), hier: TG 2 überlegen Vollremission: TG 1: 63%; TG 2: 47%	RCT, doppelblind, Evaluation: relative Hörverbesserung Vollremission: TG 1: 63%; TG 2: 47%
*Poser und Hirche 1992, [306]	TG 1 (n = 40): Dextran 10% + Naftidrofuryl ; TG 2 (n = 40): Dextran 10% + Placebo	Hörverbesserung: TG 1: 21 dB; TG 2: 13 dB, Überlegenheit der zusätzlichen Therapie mit Naftidrofuryl gegenüber der Monotherapie mit Dextran bezüglich Hörschwelle und Tinnitus	RCT, doppelblind, Evaluation: 4/6-PTA (0,5 – 4/6 kHz), absolute und relative Hörverbesserung
*Daumann et al. 1993, [307]	TG 1 (n = 20): HBO × 1/d + Naftidrofuryl + Betamethason + Xylocain + isovolämische Hämodilution; TG 2 (n = 20): wie TG 1 aber HBO × 2/d	Wirksamkeit und Nebenwirkungen in beiden Gruppen ähnlich (keine Standardabweichungen oder Konfidenzintervalle angegeben)	RCT; Evaluation: 4-PTA (0,5 – 4 kHz), Tiefton-3PTA (0,25 – 1 kHz), Hochton 2-PTA (4 + 8 kHz), absolute Hörverbesserung
*Sano et al. 1998, [308]	TG 1 (n = 22): Glukokortikoid, Vasodilatator, Vitamin B; TG 2 (n = 29): wie Gruppe 1 + HBO und/oder Stellatum-Blockade	kein Unterschied zwischen den Gruppen	Einschlusskriterium: durchschnittliche Hörschwelle > 100 dB HL; Evaluation: 5-PTA,
*Fujino et al. 1999, [309]	TG 1 (n = 10): Epiduralblock TG 2 (n = 10): Stellatumblockade	TG 1: 70% „Hörverbesserung“; TG 2: 30%, Unterschiede statistisch nicht signifikant	RCT, Evaluation: 5-PTA
Alexiou et al. 2001, [15]	TG 1 (n = 301): NaCl 0,9% + Pentoxifyllin oder HES 6% + Vit. B; TG 2. (n = 302): wie Gruppe 1 + Prednisolon	statistisch signifikanter Nutzen im tiefen und mittleren Frequenzbereich durch zusätzliche Prednisolon-Therapie	retrospektive („nonconcurrent“) Kohorten-Studie, retrospektive Zuteilung zu den TGn entsprechend der für den Therapiezeitpunkt ortsüblichen „Standardtherapie“, Evaluation: Einzelfrequenzen, absolute Hörverbesserung, Anteil der Patienten mit Hörverbesserung > 10 dB in Prozent
Aslan et al 2002, [67]	TG 1 (n = 25): Betahistin + Prednison + Stellatumblockade; TG 2 (n = 25): wie TG 1 + HBO	absolute Hörverbesserung: TG 1: 38 ± 24 dB, TG 2: 20 ± 20 dB, (p < 0,006) besonderer Nutzen einer zusätzlichen HBO-Therapie für Pat. < 50 Jahre, kein Nutzen für Pat. > 60 Jahre	retrospektive Studie; Evaluation: 5-PTA (0,25 – 4 kHz), absolute Hörverbesserung
Gordin et al. 2002, [310]	TG 1 (n = 60): Carbogen; TG 2 (n = 73): wie TG 1 + i. v. Magnesium (MgSO₄)	relative Hörverbesserung: TG 1: 49,9%; TG 2: 66,4% (p < 0,01), PP-Analyse [§] , „follow up“ < 50%	RCT; Evaluation: 6-PTA (0,25 – 8 kHz), relative Hörverbesserung unter Berücksichtigung des Gegenohres, Aussagekraft eingeschränkt: initial je TG 139 Pat. randomisiert (hohe „Drop-out“- bzw. „lost-to-follow-up-Raten“!)
Ogawa et al. 2002, [31]	TG 1 (n = 29): Hydrokortison + Prostaglandin E1 ; TG 2 (n = 28): Hydrokortison + Placebo	Hörverbesserung: TG 1: 18 (66,7%); TG 2: 18 (64,3%), Unterschied statistisch nicht signifikant	RCT, doppelblind; Evaluation: Kategorien nach 4-PTA (absolute und relative Hörverbesserung)
Tucci et al. 2002, [271]	TG 1 (n = 42): Prednison + Valaciclovir , TG 2 (n = 42): Prednison + Placebo	kein Nutzen durch zusätzliche Valaciclovir-Gabe bezüglich Hörverbesserung, Tinnitus, Schwindel oder Lebensqualität	RCT, doppelblind; Evaluation: 3-PTA (0,5 – 2 kHz), absolute und relative Hörverbesserung mit und ohne Berücksichtigung des Gegenohres, Sprachaudiometrie

Fortsetzung nächste Seite

Tab. 1 2. Fortsetzung

Autor/Jahr	Medikament/Verfahren	Ergebnisse	Bemerkungen, Audiologische Evaluation
*Joachims et al. 2003, [311]	TG 1 (n = 33): Prednison + Magnesium + Carbogen + Vitamin E TG 2 (n = 33): Prednison + Magnesium + Carbogen + Placebo	Hörverbesserung > „75%“: bei 26 (79%) Patienten mit zusätzlicher Gabe von Vitamin E im Vergleich zu 15 (45%) bei Standardtherapie (p < 0,05), Vollremissionsraten ähnlich in beiden Gruppen	RCT; Evaluation: 7-PTA (0,25 – 4 kHz), absolute und relative Hörverbesserung
Uri et al. 2003, [272]	TG 1 (n = 31): Hydrokortison; TG 2 (n = 29): wie TG 1 + i. v. Aciclovir	relative Hörverbesserung: TG 1: 77,4%, TG 2: 78,6% kein Nutzen durch zusätzliche Aciclovir-Gabe bezüglich Hörverbesserung	RCT; Evaluation: Einzelfrequenzauswertung und 6-PTA (0,25 – 8 kHz), relative Hörverbesserung, Sprachaudiometrie
Westerlaken et al. 2003, [269]	TG 1 (n = 37): i. v. Prednisolon + i. v. Aciclovir TG 2 (n = 33): i. v. Prednisolon + Placebo	kein Nutzen durch zusätzliche Aciclovir-Gabe bezüglich Hörverbesserung, Tinnitus oder Schwindel	RCT, multizentrisch, doppelblind; Evaluation: 4-PTA (0,5 – 4 kHz), Sprachaudiometrie, CAVE: TG 2 zeigte signifikant schlechtere initiale Hörschwelle als TG 1, ⁹ PP-Analyse
Nageris et al. 2004, [259]	TG 1 (n = 14): „Steroide“ + Magnesium-aspartat p. o. TG 2 (n = 14): „Steroide“ + Placebo (Natriumaspartat)	Nutzen durch zusätzliche Therapie mit Magnesiumaspartat, keine Werte für absolute Hörverbesserung angegeben	RCT, doppelblind; Evaluation: Einzelfrequenzen, „Besserung“ definiert als Hörverbesserung > 10 dB
Topuz et al. 2004, [68]	TG 1 (n = 21): Prednison, Dextran, Diazepam, Pentoxifyllin + salzarme Diät; TG 2 (n = 30): wie TG1 + HBO	Hörverbesserung: TG 1: 17 ± 4 dB, TG 2: 34 ± 3 dB, (p < 0,05) Nutzen zusätzlicher HBO-Therapie insbesondere bei höhergradigen Hörverlusten und bei Pat. < 50 Jahre	RCT; Evaluation: 5-PTA (0,25 – 4 kHz), absolute Hörverbesserung und Einzelfrequenzauswertung
Therapievergleichsstudien			
Giger 1979, [312]	TG 1 (n = 29): Carbogen Inhalation ; TG 2 (n = 17): Dextran + Prednisolon + Heparin + Papaverin	durchschnittliche Hörverbesserung nach 1 Jahr: TG 1: 30,0 ± 22,1 dB, TG 2: 16,6 ± 15,6 dB (p < 0,05)	RCT, Evaluation: 3-PTA (0,5 – 2 kHz), absolute Hörverbesserung, Ausschluss Taubheit und an Taubheit grenzende Hörverluste
Goto et al. 1979, [313]	TG 1 (n = 22): Dexamethason, Vit. B, Kallikrein ; TG 2 (n = 49): Stellatum-Blockade + HBO ; TG 3 (n = 20): wie TG 1 + TG 2	Hörverbesserung > 10 dB HL bei Therapiebeginn innerhalb 1 Woche: TG 1: 69%, TG 2: 83%, TG 3: 100%	Evaluation: 5-PTA (0,5 – 4 kHz), „Besserung“ definiert als absolute Hörverbesserung > 10 dB
*Daumann et al 1985, [314]	TG 1 (n = 12): Piribedil i. v. + Betamethason ; TG 2 (n = 14): isovolämische Hämodilution ; TG 3 (n = 10): HBO	absolute Hörverbesserung: TG 1: 25 ± 21,5 dB, TG 2: 24,3 ± 20,5 dB, TG 3: 39 ± 29,2 dB; Unterschied statistisch nicht signifikant	Evaluation: 4-PTA (0,5 – 4 kHz), absolute und relative Hörverbesserung
*Mann et al. 1986, [28]	TG 1 (n = 25): Nifedipin (p. o.) + NaCl 0,9% TG 2 (n = 25): Naftidrofuryl in NaCl 0,9% + Vit. A + E + Zink	absolute Hörverbesserung: TG 1: 11,8 ± 10,8 dB; TG 2: 17,1 ± 18,9 dB, Unterschied statistisch nicht signifikant	RCT, Evaluation: 3-PTA (0,5 – 2 kHz), absolute Hörverbesserung
*Pilgramm et al. 1986, [315]	TG 1 (n = 10): Dextran 40 + Naftidrofuryl + Vit. B ; TG 2 (n = 10): HES 6% + Naftidrofuryl + Vit. B	durchschnittliche Hörverbesserung: TG 1: 24 dB, TG 2: 21 dB, Unterschied statistisch nicht signifikant	RCT, Evaluation: 10-PTA (0,125 – 8 kHz), absolute Hörverbesserung
*Laskawi et al. 1987, [316]	TG 1 (n = 72): Naftidrofuryl + Prednisolon + Dextran ; TG 2 (n = 79): Pentoxifyllin + Cortison + Dextran	relative Hörverbesserung (4-PTA): TG 1: 43%, TG 2: 43%	RCT, Evaluation: alle „betroffenen“ Frequenzen und 4-PTA (0,5 – 4 kHz), absolute und relative Hörverbesserung
*Kubo et al 1988, [55]	TG 1 (n = 82): Batroxobin i. v. + Placebo p. o.; TG 2 (n = 80): Bethamethason i. v. + p. o.	Hörverbesserung: TG 1: 47 (57%); TG 2: 31 (39%) Überlegenheit der Defibrinogenisierung gegenüber der Betamethasontherapie statistisch signifikant	RCT, multizentrisch, Einschluss nur wenn PTA > 55 dB Evaluation: 5-PTA, Kategorien der Besserung
*Lenarz 1989, [27]	TG 1 (n = 40): Nimodipin ; TG 2 (n = 40): Naftidrofuryl in HES	absolute Hörverbesserung: TG 1: 16,5 ± 11,3 dB; TG 2: 18,6 ± 10,2 dB, Unterschied statistisch nicht signifikant	RCT; Evaluation: 5-PTA (0,5 – 4 kHz), absolute Hörverbesserung

Fortsetzung nächste Seite

Tab. 1 3. Fortsetzung

Autor/Jahr	Medikament/Verfahren	Ergebnisse	Bemerkungen, Audiologische Evaluation
*Nakashima et al. 1989, [30]	TG 1 (n = 51): i.v. Prostaglandin E1 ; TG 2 (n = 362): Vitamin B	kein Unterschied zwischen beiden Gruppen unabhängig von der Art der Auswertung	retrospektive Kohortenstudie, Evaluation: 5-PTA (0,5–4 kHz), absolute und relative Hörverbesserung unter Berücksichtigung des Gegenohres, Kategorien der Besserung
*Friedrich und Ott 1991, [317]	TG 1 (n = 20): 10% HES + Naftidrofuryl, Vit. A + E ; TG 2 (n = 20): wie TG 1 aber 6% HES	Hörverbesserung: TG 1: 18,4 ± 4,3 dB; TG 2: 17 ± 5,7 dB, Unterschied statistisch nicht signifikant	RCT; Evaluation: 5-PTA (0,5–8 kHz), absolute und relative Hörverbesserung unter Einbeziehung des Gegenohres, Cave: Therapiebeginn: 16 ± 12 (TG 1) bzw. 19 ± 12 (TG 2) Tage nach Hörsturz
*Shiraishi et al. 1991, [57]	TG 1 (n = 82): Batroxobin ; TG 2 (n = 86): Bethametason ;	Hörverbesserung: TG 1: 32,2 dB; TG 2: 26,5 dB, Unterschied zwischen beiden Gruppen statistisch nicht signifikant	RCT, doppelblind; Einschluss vor allem bei hochgradiger Schwerhörigkeit Evaluation: 5-PTA (0,25–4 kHz), absolute Hörverbesserung
*Hoffmann et al. 1994, [88]	TG 1 (n = 40): Ginkgo + HES TG 2 (n = 40): Naftidrofuryl + HES	Tendenz zur Überlegenheit der Ginkgo-Therapie; höhere Vollremissionsrate; weniger UEs bei Ginkgo-Therapie	RCT; Evaluation: 7-PTA (0,25–8 kHz), absoluter und relativer Hörgewinn unter Berücksichtigung des Gegenohres
*Desloovere und Knecht 1995, [22]	TG 1 (n = 100): HES 10%, 250 ml ; TG 2 (n = 100): HES 10%, 500 ml	Voll-/ Teilremission: TG 1: 50/26 %; TG 2: 49/21 %, kein Unterschied zwischen beiden Gruppen, UE: dosisabhängiger Pruritus (bis 38 % in TG 2)	RCT; (Einschlusskriterium: Hk > 44 % und/oder Hb > 14 g/dl), Evaluation: 4-PTA (0,5–4 kHz), absolute und relative Hörverbesserung
*Gutmann und Mees 1995 [85]	TG 1 (n = 18): Naftidrofuryl/HES 6% ; TG 2 (n = 21): Piracetam/HES 6% ;	relative Hörverbesserung: TG 1: 50 %; TG 2: 57 %, Unterschied statistisch nicht signifikant	RCT, einfachblind, Evaluation: absolute und relative Hörverbesserung (?-PTA)
*Kallinen et al. 1997, [83]	TG 1 (n = 56): Heparin + Coumadin + Betahistin ; TG 2 (n = 56): Heparin + Coumadin + Betahistin + Carbogen ; TG 3 (n = 56): Carbogen + Betahistin	Tiefenschwerhörigkeit: Überlegenheit der Antikoagulation ohne Carbogen (TG 1); Hochschwerhörigkeit: Überlegenheit der Carbogininhalation ohne Antikoagulation (TG 3)	RCT; Evaluation: 6-PTA (0,25–8 kHz), Analyse nach Audiogrammform
Rahko und Kotti 1997, [84]	TG 1 (n = 44): Heparin ; TG 2 (n = 43): Carbogen	absolute Hörverbesserung: TG 1: 28 dB TG 2: 23 dB kein Unterschied zwischen den Gruppen	Evaluation: 3-PTA (0,5–2 kHz), absolute Hörverbesserung
*Suckfüll M et al. (1999), [195]	TG 1a (n = 10): H.E.L.P.-Apherese , TG 1b (n = 8): H.E.L.P.-Apherese + Dextran + Pentoxifyllin + Prednisolon TG 2 (n = 9): Dextran + Pentoxifyllin + Prednisolon	Hörschwellenverbesserung (7-PTA) 24 h/6 Wochen nach H.E.L.P.-Apherese: TG 1a+b: 17,5 ± 29/32,7 ± 32 dB, TG 2: 0,3 ± 8/11 ± 9 dB, (aus Abb. 1 in [195]) Unterschiede statistisch nicht signifikant	RCT, Evaluation: primärer Endpunkt 24 h nach Therapie, 7-PTA (0,125–8 kHz) und Hörschwelle für Einsilber (50 %)
Burschka et al. 2001, [90]	TG 1 (n =): 2 × 120 mg Ginkgo-biloba ; TG 2 (n =): 2 × 12 mg Ginkgo-biloba ;	höhere Dosis erhöht Chance auf „Heilung“ (statistisch signifikant)	RCT, doppelblind, multizentrisch; keine hochgradigen Hörverluste Evaluation: Mittelung ausgewählter Frequenzen (nur wenn mindestens 15 dB schlechter als Gegenseite)
Fattori et al. 2001, [65]	TG 1 (n = 30): HBO TG 2 (n = 20): i.v. Buflomedil	relative Hörverbesserung: TG 1: 61 % ± 34 % TG 2: 24 % ± 22 %, (p = 0,005), Überlegenheit der HBO-Therapie	RCT, Evaluation: 4-PTA (0,5–4 kHz), relative Hörverbesserung, Kategorien der Verbesserung
Reisser und Weidauer 2001, [89]	TG 1 (n = 37): Ginkgo-biloba + Dextran ; TG 2 (n = 35): Pentoxifyllin + Dextran	Hörverbesserung: TG 1: 13,4 dB TG 2: 12,4 dB Unterschiede statistisch nicht signifikant	RCT, doppelblind; Evaluation: 9-PTA (0,25–6 kHz), absolute Hörverbesserung
Liu et al. 2002, [95]	TG 1 (n = 40): Puerarin ; TG 2 (n = 32): Anisodamin	Überlegenheit der Puerarintherapie (berichtete „Erfolgs“-Rate: 90 %)	RCT
*Suckfüll et al. 2002, [196]	TG 1 (n = 122): H.E.L.P.-Apherese , TG 2 (n = 61): Prednisolon + HES 6% + Pentoxifyllin	Tonaudiometrie: Vorteil für Apherese-Gruppe (statistisch nicht signifikant), Sprachaudiometrie: Vorteil für Apherese-Gruppe, statistisch signifikant nach 48 h, nicht nach 6 Wochen, Apherese besonders wirksam bei Fibrinogen-Plasmaspiegeln > 295 mg/dl	RCT, multizentrisch, Evaluation: primärer Endpunkt 48 h nach Therapie, 9-PTA (0,125–8 kHz), relative Hörverbesserung und Hörschwelle für Zahlwörter (50 %)

Fortsetzung nächste Seite

Tab. 1 4. Fortsetzung

Autor/Jahr	Medikament/Verfahren	Ergebnisse	Bemerkungen, Audiologische Evaluation
Kanzaki et al. 2003, [318]	TG 1 (n = 63): i. v. ATP TG 2 (n = 69): i. v. Alprostadil (PGE1) TG 3 (n = 58): i. v. Hydrokortison TG 4 (n = 57): i. v. Amidotrizoate TG 5 (n = 41): p. o. Beraprost (PGI2) TG 6 (n = 34): p. o. Betamethason	keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Medikamenten, höchste Besserungsrate für Amidotrizoate	RCT, multizentrisch; Evaluation: 5-PTA (0,5 – 4 kHz), absolute und relative Hörverbesserung unter Berücksichtigung des Gegenohres; CAVE: keine ITT-Analyse [§] , „follow-up“: 322 von 464 (< 70%)
Racic et al. 2003, [66]	TG 1 (n = 51): HBO ; TG 2 (n = 64): i. v. Pentoxifyllin	Hörverbesserung: TG 1: 46 ± 19 dB, TG 2: 21 ± 14 dB, (p < 0,001); Vollremission: TG 1: 47%, TG 2: 6%, HBO zeigt einen statistisch signifikanten Therapievorteil gegenüber Pentoxifyllin	retrospektiv, quasi zentrumsbasierte Randomisierung; Evaluation: 5-PTA (0,25 – 4 kHz), absolute Hörverbesserung
Suzuki et al. 2003, [56]	TG 1 (n = 48): Batroxobin TG 2 (n = 40): Prednisolon + HES 6%	prozentuale Hörverbesserung: kein Unterschied zwischen den Gruppen: TG 1: 51%, TG 2: 54%	retrospektive Kohortenstudie, Einschluss wenn 5-PTA > dB 40; Evaluation: 5-PTA (0,25 – 4 kHz), absolute und relative Hörverbesserung, Kategorien für Besserung

Die Hörverbesserung wird entweder als absolute Hörverbesserung in dB (= PTAprä – PTApst) oder als relative Hörverbesserung in Prozent angegeben. Bei Angabe der relativen Hörverbesserung wird diese im Allgemeinen wie folgt berechnet: Hörverbesserung [%] = (durchschnittliche Hörschwellenverbesserung in dB/ durchschnittliche Hörschwelle in dB vor Therapie) × 100 = [(PTAprä – PTApst)/ PTAprä] × 100 und bei Berücksichtigung der Hörschwelle des Gegenohres: Hörverbesserung [%] = (durchschnittliche Hörschwellenverbesserung/ Differenz zum Gegenohr vor Therapie) × 100 = [(PTAprä – PTApst)/ (PTAprä – PTAKontra)] × 100.

[‡] Anmerkung: NaCl 0,9% als Placebo-Medikation wird in Abschnitt 5.1.1 diskutiert.

[§] Im Gegensatz zur „Intent-to-treat“-Analyse, bei der alle randomisierten Patienten in die statistische Auswertung einbezogen werden, werden bei der „Per-Protocol“-Analyse nur die Patienten ausgewertet, die die Studie entsprechend des Prüfplans beendet haben. Dabei kann ein nicht unerheblicher Bias in der statistischen Auswertung entstehen. Die Aussagekraft wird deutlich eingeschränkt, wenn die „Follow-up“-Rate unter 80% liegt.

* Die mit einem Stern gekennzeichneten Studien sind im „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ aufgeführt. In drei separaten Protokollen der „Cochrane ENT-Group“ werden im Rahmen von Metaanalysen gegenwärtig die Wirksamkeit von Glukokortikoiden, „Vasodilatoren“ und HBO beim Hörsturz untersucht. Die Ergebnisse dieser Metaanalysen standen zum Zeitpunkt der Drucklegung noch aus.

Hb: Hämoglobin, HES: Hydroxethylstärke, Hk: Hämatokrit, IOS: Innenohrschwerhörigkeit, ITT-Analyse: „Intent-to-treat“-Analyse, PP-Analyse: „Per-Protocol“-Analyse, PTA: „pure tone average“ = durchschnittlicher Hörverlust im Reintonaudiogramm über 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Frequenzen (3-PTA, 4-PTA...) unter Erfassung unterschiedlicher Frequenzbereiche, RCT: „Randomized Controlled Trial“ (prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie), TG: Therapiegruppe, UE: unerwünschtes Ereignis.

kortikaler Bezirke lassen vermuten, dass die Lokalanästhetika an mehreren Abschnitten des Hörsystems Effekte erzielen: an den äußeren und inneren Haarsinneszellen, am Hörnerven und in höheren Abschnitten der Hörbahn [35,36]. Eine placebo-kontrollierte Studie zur Therapie des Hörsturzes mit i. v. Procain in Dextranlösung (allerdings bei einem kleinen Patientenkollektiv) zeigte keinen Nutzen dieser Therapie [37].

Prinzipiell ist die pharmakologische Intervention mit **Kalziumkanalblockern** z. B. bei akustischer Überstimulation mit übermäßiger Glutamatausschüttung und nachfolgender Exzitotoxizität denkbar. Moduliert werden könnte z. B. der Kalzium-Einstrom durch spannungsgesteuerte Kalzium-Kanäle, der die Exozytose von Glutamat auslöst [38]. Diese Ca-Kanäle gehören zu über 90% zu den Klasse-D-L-Typ-Ca-Kanälen [39, 40]. Da die Sensitivität der Ca-Kanäle der inneren Haarsinneszelle gegenüber bekannten L-Typ-Ca-Kanalblockern (Nimodipin, Nifedipin, Verapamil, Diltiazem) im Vergleich zu den üblichen therapeutischen Blutplasmaspiegeln viel zu gering ist und selektive Antagonisten für Klasse-D-Ca-Kanäle bisher nicht bekannt sind, ist eine pharmakologische Intervention auf dieser Ebene im Moment nicht möglich. Dies wird auch durch Tierexperimente bestätigt, in denen kein Schutz vor Lärmschädigung durch Nimodipin-Gabe gefunden werden konnte [41].

2.5 Reduktion des Endolymphvolumens

Klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass akute Tieftonhörverluste – insbesondere mit elektrophysiologischen Indikatoren für einen wahrscheinlichen endolymphatischen Hydrops – mittels einer dehydrierenden Therapie besser zu behandeln sind als mit einer primär rheologischen Therapie [42]. Wesentlicher Bestandteil der Dehydratationstherapie nach Vollrath ist der Zuckeralkohol Mannit. Dieses Osmodiuretikum wird glomerulär filtriert, aber tubulär nicht oder inkomplett resorbiert, wodurch Wasser in den Nierentubuli zurückgehalten wird und zur Diurese führt. Zusätzlich zur intravenösen Mannitol-Therapie erfolgt eine orale Gabe des Carboanhydrasehemmers Acetazolamid. Als Nebenwirkungen müssen hier insbesondere die Hypokaliämie und die Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichts (metabolische Azidose) beachtet werden.

2.6 Antioxidanzien

Verschiedene Ursachen – Schalltrauma, Hypoxie/Ischämie, ototoxische Medikamente und Chemikalien – können in der Cochlea zu Störungen des Gleichgewichts zwischen Bildung reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen und endogenen antioxidativen Systemen und damit zu *oxidativem Stress* führen [43 – 46]. Im Tierexperiment können durch oxidativen Stress verursachte cochleäre Schäden durch die Anwendung von Antioxidanzien verhindert oder zumindest abgeschwächt werden. Zu den

möglichen, in der Anwendung bei akuten Schäden im Zentralnervensystem sinnvollen Antioxidanzien gehören z. B. Vitamine (z. B. Beta-Carotin als Vorstufe des Vitamin A, Vitamin C, E), Coenzym Q₁₀, Melatonin, α -Liponsäure, Ebselen, Superoxid-Dismutase und Superoxid-Dismutase ähnliche Moleküle, N-Acetyl-Cystein, Glutathion, Metallionen-Chelatoren, Lazarole, Harnsäure, Kreatin, Nicaraven u. a. Obwohl einige dieser Verbindungen potenziellen Nutzen im Tierexperiment zeigten, haben die meisten von ihnen die Erwartungen im Rahmen von klinischen Studien nicht erfüllt [47]. Da das Fehlen von Beweisen für eine Wirksamkeit noch kein Beweis der Unwirksamkeit ist, sind diese Substanzen für die Anwendung zur Therapie von insbesondere akuten Innenohrstörungen weiterhin von großem Interesse.

In einer prospektiven, randomisierten Studie verglichen Joachims u. Mitarb. (2003) die Effektivität der zusätzlichen Gabe von **Vitamin E** mit ihrer Standardtherapie beim Hörsturz (Prednison, Magnesium, Carbogen). Eine mehr als 75%ige Verbesserung der Hörschwelle erreichten in der Vitamin-E-Gruppe 26 von 33 Patienten und in der Standardtherapie-Gruppe nur 15 von 33 Patienten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die Zahl der Vollremissionen war in beiden Gruppen nahezu gleich. Eine aktuelle Metaanalyse randomisierter Studien über die Verwendung von Vitamin E (Gesamtzahl 81788 Patienten) und Beta-Carotin (Gesamtzahl 138113 Patienten) zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen kam zu dem Schluss, dass von der Anwendung von Beta-Carotin im Rahmen von Nahrungsergänzungs-Präparaten wegen zusätzlicher Risiken (leicht erhöhte Mortalität) eher abgesehen werden sollte. Die Verwendung von Vitamin E brachte ebenfalls keinen Nutzen bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte [48,49]. Die Anwendung und die klinische Prüfung von Vitamin A und E als Antioxidanzien bei der Therapie von akuten Hörstörungen im Rahmen großer klinischer Studien sollten deshalb kritisch diskutiert werden.

Thioctsäure (α -Liponsäure) wurde früher zu den Vitaminen gerechnet. Heute zählt diese Substanz nicht mehr dazu, da Mangelerscheinungen nicht bekannt sind. Die α -Liponsäure wird intrazellulär über verschiedene Enzyme reduziert und beeinflusst so eine Reihe intrazellulärer Prozesse durch seine Wirkung als Radikalfänger, Unterstützung des Recycling anderer Antioxidanzien, Verstärkung der Glutathion-Synthese und Modulation von Transkriptionsfaktoren, insbesondere NF κ B [50]. Eine aktuelle Metaanalyse randomisierter Studien (1258 Patienten) bestätigte die klinische Erfahrung, dass durch Zufuhr von hohen Dosen von α -Liponsäure eine diabetische Neuropathie günstig beeinflusst werden kann [51]. Damit steht ein zugelassenes – wenn auch derzeit nicht von den gesetzlichen Krankenkassen erstattetes – potentes Antioxidans zur Verfügung. In tierexperimentellen Studien wurde die Effektivität von α -Liponsäure bei der Protektion der Cochlea bei oxidativem Stress durch ototoxische Medikamente nachgewiesen [52,53]. Die therapeutische Wirksamkeit bei akuten Innenohrereignissen, wie Hörsturz oder Schalltrauma muss nun in klinischen Studien überprüft werden.

2.7 Thrombozytenaggregationshemmung

Prinzipiell ist der Einsatz der bei kardiovaskulären Erkrankungen im Rahmen der Akuttherapie und der Prävention eingesetzten Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Acetylsalicylsäure) auch bei der Therapie von akuten Innenohrkrankungen unter

dem Verdacht einer vaskulären Ursache denkbar. Auch andere Medikamente wie z. B. Prostaglandine und verwandte Produkte des Arachidonsäurestoffwechsels hemmen die Thrombozytenaggregation. Weinaug (1988) berichtet von der Therapie von 34 Hörsturz-Patienten mit Acetylsalicylsäure und Meklofenoxat (einem Nootropikum, s. u.) und fand keinen Vorteil dieser Therapie bezüglich des Hörgewinns im Vergleich zu früheren Ergebnissen unter Nulltherapie [54]. Bei den Prostaglandinen muss die gefäß-erweiternde Wirkung mit möglichen „Steal-Effekten“ beachtet werden (siehe Kap. 2.3).

2.8 Medikamentöse Fibrinogenabsenkung

Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes besteht in einer Senkung der Plasmaviskosität durch Herabsetzen der Fibrinogenkonzentration. Die im Rahmen klinischer Studien in ihrer Wirksamkeit belegte extrakorporale Elimination pathogener Proteine durch **Apherese** wird im Kapitel 4.1 behandelt. Bei der **medikamentösen Defibrinogenisierung** kommen Schlangengifte wie z. B. *Batroxobin* von der süd-amerikanischen Lanzenotter *Bothrops atrox* zur Anwendung, welches als Protease Fibrinopeptid A aus Fibrinogen abspaltet. Klinisch kontrollierte Studien zur Therapie des Hörsturzes kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Während Kubo u. Mitarb. (1988) in einer randomisierten Therapievergleichsstudie eine Überlegenheit der Batroxobintherapie im Vergleich zur Therapie mit Betamethason zeigten, fanden Shiraishi u. Mitarb. (1991) keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Hörerholung [55,57]. Suzuki u. Mitarb. (2003) demonstrieren in einer retrospektiven Kohortenstudie sogar die Überlegenheit der Glukokortikoidtherapie (Prednisolon) gegenüber der medikamentösen Defibrinogenisierung [56].

Ausgehend von der Hypothese, dass insbesondere ausgeprägte akute Hörverluste durch Mikrothromben im Versorgungsbereich der A. labyrinthi hervorgerufen werden, wurde die Therapie des Hörsturzes mit **Fibrinolytika** vorgeschlagen. Neben der Auflösung eines Thrombus führt diese Behandlung auch zur Herabsetzung der Blutviskosität durch Senkung des Fibrinogenspiegels. Für Pilotstudien zu dieser Therapiestrategie siehe z. B. Klemm u. Mitarb. (1984, Streptokinase) und Hagen (1991, Gewebepelminogenaktivator) [58,59]. Unter anderem aufgrund eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses ist diese Medikamentengruppe bei Innenohrkrankungen nicht weiter untersucht worden.

2.9 Hyperbare Sauerstofftherapie

Bei der Therapie mit hyperbarem Sauerstoff (**hyperbare Oxygenierung**, HBO) atmet der Patient reinen Sauerstoff bei einem erhöhten Umgebungsdruck in einer Druckkammer ein. Dadurch steigt der Sauerstoffpartialdruck im Blut und mehr Sauerstoff kann pro Zeiteinheit in das Gewebe diffundieren.

In Tierexperimenten wurde gezeigt, dass der Sauerstoffpartialdruck nach hyperbarer Oxygenierung auch in der Perilymphe im Vergleich zum Initialwert auf mehrere hundert Prozent sowohl beim gesunden Innenohr als auch nach Lärmschädigung mit Breitbandrauschen und nach Knalltrauma ansteigt und noch eine Stunde nach Beendigung der hyperbaren Oxygenierung erhöhte Werte zeigt. Bei oxidativem Stress der Zellen des Sinnesepithels und der Hörnervenfasern in der Cochlea führt die aufgrund des erhöhten Sauerstoffpartialdruckes erhöhte Dif-

fusionsstrecke zu einer erhöhten Sauerstoffversorgung dieser Strukturen und fördert damit die Erholung von Schädigungen verschiedener Art. Im Gegensatz dazu führt eine **isobare Oxygenierung** (normaler Umgebungsdruck) zu viel geringeren Anstiegen des Sauerstoffpartialdruckes in der Perilymphe. Zu grundlegenden tierexperimentellen Arbeiten auf diesem Gebiet siehe die Arbeiten von C. Lamm, H. Lamm, K. Lamm u. Mitarb. [60,61,62].

Die Therapie von akuten und auch chronischen Innenohrkrankungen mit hyperbarer Oxygenierung (HBO) wird inzwischen seit fast vier Jahrzehnten eingesetzt. Eine umfangreiche Übersicht und Analyse klinischer Studien mit in der Summe mehreren Tausend Patienten findet sich z. B. bei Lamm et al. 1998 [63]. Nur relativ wenige Publikationen berichten von der Anwendung der hyperbaren Sauerstofftherapie im Rahmen einer *primären Therapie* von Innenohrstörungen. Diese Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Kestler et al. (2001) verglichen z. B. die Ergebnisse einer *Hörsturz*-Therapie mit HBO mit denen der Therapie mit Prednisolon, Dextran und Pentoxifyllin und fanden die HBO-Therapie der Letzteren unterlegen [64]. Im Gegensatz dazu fanden Fattori u. Mitarb. beim Vergleich der primären HBO-Therapie mit einer intravenösen rheologischen Therapie mit Buflomedil (gleiche Medikamentengruppe wie Pentoxifyllin und Naftidrofuryl) eine statistisch signifikant höhere Remissionsrate nach HBO-Therapie [65]. Diese Ergebnisse werden bestärkt durch die Ergebnisse von Racic u. Mitarb. (2003), die eine statistisch signifikant höhere absolute Hörverbesserung bzw. Remissionsrate bei HBO-Therapie im Vergleich zur rheologischen Therapie mit Pentoxifyllin fanden [66]. Aslan und Mitarbeiter kommen zu dem Schluss, dass die zusätzliche Therapie mit HBO ihrer alleinigen Standardtherapie mit Prednison, Stellatumblockaden und Betahistin überlegen ist [67]. Einen Nutzen der HBO-Therapie zusätzlich zu Prednison, Dextran und Diazepam bei der Hörsturz-Therapie fanden auch Topuz et al. (2004) [68].

Die Mehrzahl der klinischen Untersuchungen bezieht sich auf die *sekundäre Therapie* bei anderweitig erfolglos behandelten Fällen. Untersuchungen bei der Hörsturz-Therapie implizieren hier einen Nutzen der hyperbaren Sauerstofftherapie als sinnvolle Sekundärtherapie (siehe z. B.: [69 – 72]). Eine Metaanalyse der Cochrane-Collaboration zum Thema „*Hyperbaric Oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus*“ ist in Bearbeitung.

2.10 Antivirale Therapie

Verschiedene Virusinfektionen können zu Hörverlusten mit und ohne Gleichgewichtsstörungen und Tinnitus führen. Zu den Viruserkrankungen, die mit Hörstörungen assoziiert sein können, gehören u. a. Infektionen mit: Röteln-, Mumps-, Masern-, Varizella-Zoster-, Herpes-Simplex-, Epstein-Barr-, Cytomegalie-, Hepatitis-, Adeno-, Influenza-, Parainfluenza-, Coxsackie-, FSME-Viren. Es wird zwischen angeborenen und erworbenen Virusbedingten Hörstörungen unterschieden.

Während bei den meisten dieser Virusinfektionen die Prävention – insbesondere die Impfung – im Vordergrund steht, existieren für einige spezifische antivirale Medikamente, die z. B. bei Herpesinfektionen (Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir, Brivudin), Cytomegalievirus(CMV)-Infektionen (Ganciclovir, Cidofovir, Fos-

carnet, cave: häufige unerwünschte Wirkungen), Influenza (Amantadin, Zanamivir, Oseltamir) und natürlich zahlreiche antiretrovirale Medikamente für HIV-infizierte Patienten. Auch die Anwendung von Interferonen als Virostatikum (und Immunmodulator) zur Therapie von Virusbedingten Hörstörungen ist denkbar, bisher aber nur in unkontrollierten Beobachtungen bei schwerer akuter Hörminderung beschrieben [73]. Zur antiviralen Therapie von Hörstörungen siehe Kapitel 5.3.

2.11 NMDA-Rezeptor-Antagonisten

Einer der wichtigen pathophysiologischen Mechanismen, welche zu Hörverlusten und wahrscheinlich auch zur Entstehung von Tinnitus beitragen, ist die Exzitotoxizität. Wenn der hauptsächlich Neurotransmitter an der afferenten Synapse der inneren Haarsinneszelle – Glutamat – übermäßig in den synaptischen Spalt ausgeschüttet wird, kommt es zu neurotoxischen Effekten, die als Exzitotoxizität bezeichnet werden [74]. Für aktuelle Übersichten siehe z. B. Oestreicher et al. (2002) und Puel et al. (2002), [75, 76]. Aus therapeutischer Sicht sind hier insbesondere der N-methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor-Blocker wie z. B. **Memantin** und **Caroverin** von Interesse [77, 78]. In Tierexperimenten haben neben **Caroverin** auch **MK 801**, **Carbamathion** oder **Riluzole** eine protektive Wirkung bei überlauter Schallexposition gezeigt. Für eine Übersicht siehe hierfür Plontke und Zenner (2004), [79].

Auch die Beeinflussung des NMDA-Rezeptors durch **Magnesium-Ionen** stellt eine interessante therapeutische Option dar. Durch sie soll der übermäßige Kalziumeinstrom im Rahmen der Exzitotoxizität verhindert werden. In Tierexperimenten konnte die Protektion durch prä-, para- oder postexpositionelle Magnesium-Gabe beim Schalltrauma gezeigt werden; siehe hierzu vor allem die Experimente der Arbeitsgruppe um Scheibe und Haupt sowie Joachims u. Mitarb. [80 – 82]. Für die klinische Anwendung bei Schalltrauma und Hörsturz siehe Kap. 5.2.

2.12 Weitere Medikamente

Antikoagulanzen dienen wie die Thrombozytenaggregationshemmer der Prophylaxe und Therapie thrombembolischer Prozesse. Deshalb sind diese Medikamente auch in der Behandlung des Hörsturzes eingesetzt aber nur in vereinzelten Studien untersucht worden, ohne dass hier eine signifikante Überlegenheit gegenüber den Vergleichstherapien gefunden wurde [83, 84].

Nootropika wie z. B. **Piracetam** sollen die Vigilanz und die intellektuellen Fähigkeiten bei Demenzkranken aufgrund einer „Verbesserung der Mikrozirkulation und der Stoffwechselforgänge im Gehirn“ steigern, ohne dass die Wirkmechanismen näher geklärt sind. Auch diese Medikamente wurden bei der Behandlung des Hörsturzes und bei Tinnitus angewandt. Für keine der genannten Indikationen ist die hinreichende Sicherung der Wirksamkeit erfolgt. In einer randomisierten Therapievergleichsstudie mit Piracetam in HES 6% fanden Gutmann und Mees keinen Unterschied bezüglich der Hörerholung im Vergleich zur Therapie mit Naftidrofuryl in HES 6% [85].

Die auch als Nootropika eingesetzten phytotherapeutischen **Ginkgo-biloba**-Präparate gehören zu den mit am häufigsten bei Hörsturz und Tinnitus angewandten Medikamenten. Eine Wirksamkeit bei der Verbesserung kognitiver Funktionen bei Patien-

ten mit Demenzerkrankungen wurde in mehreren Studien nachgewiesen. Für eine Metaanalyse siehe Birks et al. (2002), [86]. Als Hauptwirkungsmechanismen werden eine rheologische und eine antioxidative Wirkung angesehen. Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch unbekannt [87]. Es existieren auch einige randomisierte, kontrollierte Studien zur Anwendung von Ginkgo biloba bei Hörsturz und Tinnitus. Beim Hörsturz berichteten Hoffman u. Mitarb. (1994) von einer höheren Vollremissionsrate durch Behandlung mit Ginkgoextrakt und HES im Vergleich zur Therapie mit Naftidrofuryl und HES [88]. Reisser und Weidauer (2001) fanden keinen Vorteil der Behandlung mit Ginkgo und Dextran im Vergleich zur Therapie mit Pentoxifyllin und Dextran [89]. Verschiedene Dosen von Ginkgo biloba wurden von Burschka u. Mitarb. (2001) verglichen. Im Ergebnis kommen die Autoren zu dem Schluss, dass eine Therapie mit hohen Dosen von Ginkgo biloba in „leichten“ Fällen von Hörsturz ohne Tinnitus aufgrund der geringen Nebenwirkungen anderen Therapien vorzuziehen ist [90]. Eine aktuelle Metaanalyse zeigte jedoch *keinen Nachweis der Wirksamkeit von Ginkgo biloba bei Tinnitus* als primärem Zielparame-ter [91].

Die bei oxidativem Stress auftretende Kalzium-Überladung von Zellen soll durch **Cinnarizin** oder sein fluoriertes Analogon **Flunarizin** blockiert werden. Für diese Substanzen ist auch eine Verbesserung der Erythrozytenfluidität beschrieben worden. Eine Wirksamkeit dieser Medikamente bei der Behandlung von Innenohrerkrankungen ist in klinischen Studien bisher jedoch nicht nachgewiesen worden. Meier et al. (1993) verglichen den relativen Hörgewinn nach Flunarizingabe bei Hörsturzpatienten mit dem nach einer Placebogabe (im Rahmen einer anderen klinischen Studie) und fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen [92].

Bei der Behandlung von Hörverlusten im Rahmen von Autoimmunerkrankungen werden **Immunsuppressiva** eingesetzt. Bei den Immunsuppressiva werden zytotoxische (Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat), T-Lymphozyten-Aktivierungshemmende, nicht zytotoxische (z. B. Glukokortikoide) sowie Antikörper und Rezeptoren (z. B. Infliximab und Etanercept) unterschieden. Während die Therapie bei nicht-organ-spezifischen Autoimmunerkrankungen im Allgemeinen durch die vorherrschenden Organmanifestationen bestimmt wird, ist die Dauertherapie der primären Autoimmunerkrankheit des Innenohres (AIED) z. B. mit Methotrexat aufgrund mangelnder Wirksamkeit bei z. T. schweren unerwünschten Wirkungen nicht angezeigt (siehe Kap. 5.4 [93]).

Natrium-Fluorid, Kalzium, Zytokine und **Bisphosphonate** werden als konservative medikamentöse Versuche zur Therapie der Otosklerose vorgeschlagen [94]. Während Fluorid in den Knochen eingelagert wird, indem im Hydroxylapatit F^- gegen OH^- ausgetauscht und somit unter hoher Dosierung das Knochenwachstum stimuliert wird, hemmen Bisphosphonate spezifisch die resorptive Aktivität von Osteoklasten, wobei die höchste Wirksamkeit für die dritte Generation von Bisphosphonaten beschrieben ist. Ein Wirksamkeitsnachweis für diese Medikamente im Rahmen der Otosklerose in klinisch kontrollierten Studien fehlt bisher (siehe Kap. 5.7.2).

Auch bei den zahlreichen medikamentösen und nicht-medikamentösen Heilmethoden im Rahmen der **traditionellen chinesischen Medizin** gibt es kontrollierte klinische Studien bei Hörstörungen. In einer aktuellen Arbeit wurde z. B. die therapeutische Wirkung des Phytotherapeutikums Puerarin (einem Extrakt von Pueraria thomsanii) mit der von Anisodamin bei der Hörsturztherapie verglichen und als überlegen dargestellt [95]. Beiden Medikamenten werden gefäßerweiternde (siehe 2.3) und thrombozytenaggregationshemmende Wirkungen zugeschrieben.

2.13 Präklinisch-experimentelle Therapieformen

2.13.1 Wachstumsfaktoren

Wachstumsfaktoren wie GDNF, BDNF oder NT-3 gehören zu den klinisch bisher nur tierexperimentell untersuchten Substanzen bei Protektion und Therapie des Innenohres. Als Modelle werden vor allem Schädigung durch Lärm oder ototoxische Medikamente verwendet. Allgemein spielen Wachstumsfaktoren eine Rolle für die Entwicklung, Zelldifferenzierung, Zellüberleben und gerichtete axonale Regeneration (Übersicht in [96]). Von besonderem Interesse könnte die Anwendung von Wachstumsfaktoren im Rahmen der Cochlear-Implant-Versorgung werden. Durch die Applikation von Neurotrophen zum Zeitpunkt und einige Wochen nach der Implantation kann möglicherweise die Signalübertragung auf den Hörnerven verbessert werden. Dies soll durch eine Verhinderung der Degeneration der Hörnervenfasern und der Spiralganglien und die Initiierung eines gerichteten Wachstums afferenter Nervenfasern zu Implant-Elektroden erreicht werden. Dazu können entweder Katheter-basierte Applikationssysteme (z. B. durch einen separaten Kanal in der Cochlear-Implant-Elektrode [97]) oder mit Bio-Polymeren beschichtete Elektroden Verwendung finden. Dieser Aufgabe hat sich u. a. eine internationale Gruppe von Naturwissenschaftlern, Ingenieuren und Ärzten im Rahmen des von der Europäischen Union geförderten Projektes „EUBioEar“ (www.uta.fi/projektit/eubioear) gestellt.

2.13.2 Apoptoseinhibitoren

Oxidativer Stress, z. B. durch Ischämie, Lärm, ototoxische Medikamente und Chemikalien kann im Innenohr zur Initiierung von Signalkaskaden des programmierten Zelltodes (Apoptose) führen. Verschiedene Proteasen spielen hierbei eine Rolle. Die Hemmung der Aktivität dieser Proteasen stellt deshalb eine grundsätzliche Möglichkeit der Intervention zur Verhinderung des apoptotischen Absterbens von Zellen im Innenohr nach einem traumatischen Insult dar. Folgende Therapiestrategien werden derzeit untersucht. Hemmung von Caspasen, Hemmung von Calpain, Hemmung der JNK-Signalkaskade und Hochregulierung antiapoptotischer Gene (Bcl2). Erste präklinische Erfolge wurden durch Protektion bei akustischem Trauma und Ototoxizität erzielt [98 – 100]. In der Zukunft ist es ebenfalls denkbar, Apoptoseinhibitoren im Rahmen der Implantation von Cochlear-Implant-Elektroden zur Vermeidung der durch das Insertionstrauma initiierten apoptotischen Signalkaskaden anzuwenden [101]. Diese könnten über Applikationssysteme wie in Kapitel 2.13.1 und 3.2.4 beschrieben in das Innenohr appliziert werden und damit den ungewünschten Zelltod verhindern.

2.13.3 Gentherapie, Regeneration und Stammzelltherapie

Die häufigste Hörstörung ist die chronische Schallempfindungsschwerhörigkeit. Ein grundlegendes Problem bei dieser Erkrankung ist die mangelnde spontane oder traumainduzierte Regenerationsfähigkeit der Haarsinneszellen und Spiralganglienzellen in der Cochlea des Säugetieres. Aktuelle Ergebnisse *tierexperimenteller* Untersuchungen auf dem Gebiet der Regenerationsmedizin und Stammzelltherapie lassen jedoch Möglichkeiten für die zukünftige Anwendung dieser Methoden bei der Therapie der Innenohrschwerhörigkeit erkennen. Einige Aspekte dieser möglichen zukünftigen Therapieformen seien deshalb hier kurz angesprochen.

Die **Gentherapie** ist eine experimentelle Behandlungsform bei der durch die Einführung eines definierten fremden Gens in die Erbsubstanz des Empfängers pathologische Veränderungen kompensiert werden sollen. Hierbei wird zwischen der *somatischen Gentherapie*, der Korrektur genetischer Defekte in Körperzellen und der *Keimbahn-Gentherapie*, die in Zellen der Keimbahn vorgenommen wird und die Vererbung der eingeführten Veränderungen in den folgenden Generation einschließt, unterschieden. Dies kann als *Substitutionstherapie* (Korrektur fehlender oder gestörter Genfunktion), *Suppressionstherapie* (Unterdrückung pathogener Genaktivitäten) oder *Additionstherapie* (Stärkung vorhandener physiologischer Prozesse) erfolgen (nach: [102]).

Die prinzipiellen Ziele der Gentherapie bei Hörstörungen bestehen:

- in der gezielten Stärkung endogener, protektiver Systeme wie Inhibitoren apoptotischer Signalkaskaden, antioxidativer Systeme oder der Überexpression von Neurotrophinen,
- in der spezifischen Genkorrektur von Mutationen bei dominanten oder der spezifischen Genüberexpression bei rezessiven hereditären Schwerhörigkeiten sowie
- in der Beeinflussung der Genexpression mit dem Ziel, fehlende Zellen des Innenohres (insbesondere Haarsinneszellen und Spiralganglienzellen) zu ersetzen (Regeneration).

Seine geringe Dimension und relative Isolation machen das Innenohr zu einem vorteilhaften Studienobjekt für die Gentherapie. Hauptsächlich werden Gene mit viralen Vektoren zum Zielort gebracht. Aber auch non-virale Vektoren sind aufgrund technologischer Vorteile, geringer Toxizität und geringer Immunogenität trotz ihrer relativ geringen Effizienz von Bedeutung. Zwei eindrucksvolle Beispiele verdeutlichen die prinzipiellen Möglichkeiten der Gentherapie am Innenohr und verstärken die Hoffnungen, dass auf diese Weise eines Tages vielleicht auch hereditäre Schwerhörigkeiten therapiert werden können. Bei der „Shaker2“-Maus, einem Tiermodell mit neuroepithelialen Innenohrdefekten, konnten durch die Einführung des Wild-Typ-Gens sowohl Hör- als auch Gleichgewichtsstörungen korrigiert werden [103]. Ähnliches ist kürzlich auch für die „Whirler“-Maus gelungen [104]. Für Übersichten zu aktuellen Aspekten der Gentherapie siehe z.B. Avraham und Raphael (2003), Lalwani et al. (2002), Minoda et al. (2004), Pfister und Löwenheim (2002), [105 – 108].

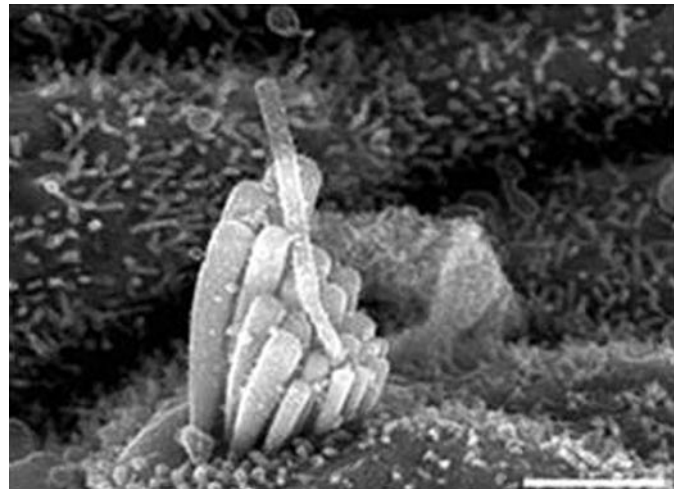


Abb. 1 Ektope, neu generierte Haarsinneszellen in der Säugetier-Cochlea nach Math1-Gentransfer. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme nach In-vivo-Inokulation eines Adenovirus-Vektors mit dem Math1-Gen (Ad. Math1. 11D). Das Bild zeigt eine ektop gelegene, neu generierte Haarsinneszelle im Bereich der Interdentalzellen des Limbus in der Cochlea des Meerschweinchens. Die Sinneszelle weist ein gut ausgebildetes Stereozilienbündel auf. Selbst wenn Haarsinneszellen an mikromechanisch suboptimalen Stellen im Innenohr entstehen, könnte dies zu einer – wenn auch nur teilweisen – Wiederherstellung des Hörvermögens führen (siehe Text). Skalierungsbalken: 2 µm. Aus: Kawamoto et al. 2003, mit freundlicher Genehmigung von Autoren und Verlag, Copyright 2003 by the Society of Neuroscience.

Regenerationsprozesse im Innenohr von *Vögeln* sind seit nunmehr fast zwei Jahrzehnten bekannt. Für Übersichten zu Zellzyklus und *In-vivo-Regeneration* siehe Cotanche (1999), Smolders (1999), Löwenheim (2002) und Ryan (2003), [109 – 112]. Die derzeit viel versprechendsten Ansätze zur *In-vivo*-Regeneration beim *Säugetier* bestehen in der Verwendung von *Math1*. Dieses Gen ist für die Ausbildung von Haarsinneszellen in der Cochlea und im Vestibularorgan erforderlich [113]. Das in die cochleäre Endolymphe des Meerschweinchens gebrachte *Math1*-Gen (inkorporiert in einen Adeno-Virus-Vektor) führt zur Ausbildung ektoper Haarsinneszellen in der Cochlea (Abb. 1), [114]. Auch die Verwendung des menschlichen Homologs *Hath1* zeigt die – im Vergleich zu früheren Berichten [115,116] – deutliche verstärkte Generierung neuer Haarsinneszellen in der Macula utriculi der Ratte [117]. Somit konnte mit Hilfe des Transfers von *Math1* und *Hath1* mittels eines viralen Vektors zum einen gezeigt werden, dass die Generierung einer signifikanten Anzahl neuer Haarsinneszellen im Säugerinnenohr möglich ist [117]. In ganz aktuell veröffentlichten Experimenten konnte gezeigt werden, dass nach ototoxischem Haarsinneszellverlust die Gentherapie mit *Math1* durch Umbildung von Stützzellen in Haarsinneszellen zu einer deutlichen Hörschwellenverbesserung beim Meerschweinchen führt [321]. Eine weitere Strategie ist die kürzlich auch beim Säugetier (Maus) demonstrierte Neubildung funktioneller Haarsinneszellen durch Mitose terminal differenzierter Haarsinneszellen, die durch Ausschaltung des Retinoblastomproteins wieder in den Zellzyklus eintreten können [322].

Der Ersatz von Körpergeweben mit Hilfe von **Stammzellen** birgt (neben den ethischen Problemen im Umgang insbesondere mit humanen embryonalen Stammzellen) große Hoffnungen für die Medizin der kommenden Jahrzehnte. Erste Erfolge bei der

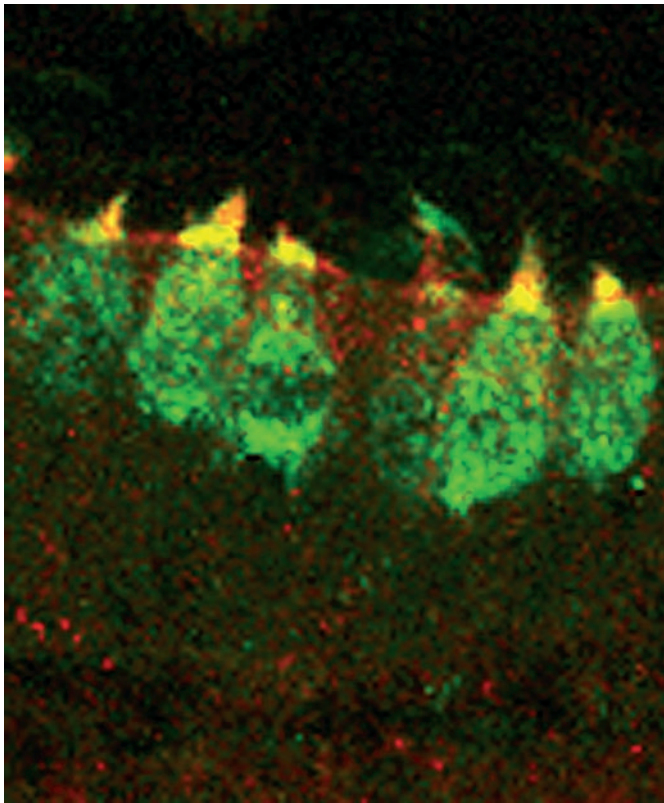


Abb. 2 Generation von Haarsinneszellen aus embryonalen Stammzellen. Transplantierte Vorläuferzellen von Haarsinneszellen werden in das Sinnesepithel integriert und differenzieren sich zu Haarsinneszellen. Die zylindrischen Haarsinneszellen (hier im Längsschnitt, grün) zeigen Bündel von Stereozilienbündel (gelb, F-Aktin und Epsin, übereinandergelagerte konfokale Bilder), aus Li et al. 2003, PNAS, mit freundlicher Genehmigung von Autoren und Verlag, Copyright 2003 National Academy of Sciences, USA.

Stammzell-basierten Generierung von hochspezialisierten Zellen für die Therapie degenerativer Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Herzerkrankungen und Diabetes mellitus haben auch die Forschung mit Stammzellen auf dem Gebiet des Innenohres angestoßen (für Übersichten siehe z. B. Li et al. [2004] und Parker und Cotanche [2004], [118,119]). Embryonale Stammzellen sind pluripotent und haben damit die größte Differenzierungskapazität. In aktuellen Experimenten konnte die Arbeitsgruppe um Stefan Heller in Boston Vorläuferzellen von Haarsinneszellen aus *embryonalen* Stammzellen der Maus generieren. Diese Vorläuferzellen exprimieren eine Reihe von Markergenen, wie sie für sensorische Areale des Innenohres im Rahmen der Entwicklung gefunden werden. Die *in vitro* generierten Vorläuferzellen integrieren sich nach Implantation in das sich entwickelnde Innenohr von Hühner-Embryos. *In vivo* konnte dann an diesen Zellen nicht nur die Expression von Haarsinneszell-typischen Markern nachgewiesen werden, es bildeten sich auch Stereozilienbündel (Abb. 2), [120].

Von der gleichen Arbeitsgruppe wurden auch *adulte* Stammzellen aus dem Innenohr der Maus isoliert und ihre Differenzierung in zumindest Haarsinneszell-ähnliche Zellen anhand typischer Markerexpression nachgewiesen [121]. Im Zusammenhang mit Regeneration und Stammzelltherapie wird immer wieder ins Feld geführt, dass es nicht genüge, sensorische Zellen zu (re-)ge-

nerieren, sondern dass vielmehr die komplexe Architektur des Corti-Organs zum einen und die spezifische Innervation zum anderen eine grundlegende Rolle für die Wiedererlangung der Hörfunktion bilden. Demgegenüber wird die Hypothese gestellt, dass es dafür vielleicht gar nicht der Wiederherstellung der hochorganisierten Form eines Corti-Organs bedürfe. Jegliche Form der Anordnung von Zellen mit der Eigenschaft der mechano-elektrischen Transduktion könne ausreichen, solange die Sinneszellen Kontakt zu afferenten Nervenfasern haben und außerdem durch Schall erzeugte mechanische Schwingungen über eine Tectorialmembran oder eine ähnliche Struktur auch effektiv auf Mechanosensoren der Sinneszellen übertragen werden [118]. Ein regeneriertes Innenohr beim Säugetier könnte dann ähnlich wie das bei Vögeln oder Reptilien aussehen. Unter Berücksichtigung der erstaunlichen Plastizität der zentralen Abschnitte der Hörbahn könnte dann trotzdem eine suffiziente Hörfunktion entstehen. Diesbezüglich denke man auch an die Erfolge hinsichtlich des Sprachverstehens nach Implantation von Cochlear Implant-Elektroden mit nur wenigen Stimulationskanälen.

Ein zweites Argument für den Versuch der Regeneration von Haarsinneszellen auch ohne vollständige Wiederherstellung der Architektur des Corti-Organs ist die Produktion neurotropher Faktoren durch die neu generierten Haarsinneszellen, welche sich positiv auf den Erhalt afferenter Nervenfasern auswirken könnte. Ein Erhalt der Nervenfasern würde wiederum die Effektivität einer nachfolgenden Cochlear Implant-Versorgung erhöhen.

3 Medikamentöse Verfahren II. lokale Medikamentenapplikation

3.1 Einführung

In den letzten Jahren wurde ein wachsendes Interesse an der Behandlung von Innenohrerkrankungen durch lokale Medikamentenapplikation an Stelle von systemischer deutlich. Substanzen werden intratympanal appliziert unter der Prämisse, dass sie durch die Rundfenstermembran in die Scala tympani diffundieren und sich von dort aus in den Innenohrflüssigkeiten verteilen [122]. Die Idee der topischen Medikamentenapplikation an das Innenohr ist nicht neu. Lokalanästhetika und Aminoglykoside wurden bereits vor Jahrzehnten durch das Trommelfell in die Paukenhöhle appliziert, um Innenohrerkrankungen zu behandeln [123,124,182].

Die am häufigsten angewandte lokale Therapieform am Innenohr ist die Injektion von Gentamicin in das Mittelohr zur selektiven chemischen Labyrinthablation beim Morbus Menière (siehe hierfür das Referat von Walther in diesem Band). Vom großen aktuellen Interesse zeugt die wachsende Anzahl klinischer Studien z. B. bezüglich der lokalen Applikation von Glukokortikoiden beim Hörsturz [125–132,193,194], bei der Menièreschen Erkrankung [133–136] oder bei Tinnitus [137–141]. Auch andere Substanzen, wie Lokalanästhetika und Neurotransmitter (-antagonisten) wurden bereits am Menschen erprobt [142,143]. Aktuell stehen verschiedene Medikamentenklassen wie Wachstumsfaktoren, Neurotransmitter, Neurotransmitterantagonisten, Antioxidanzien, Apoptoseinhibitoren und Antisenseoligonukleotide im Zentrum der Forschung. Zahlreiche tierexperimentelle Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse z. B. bezüglich der Oto-

protektion [100, 144–149]. Für eine Übersicht siehe auch Plontke und Zenner (2004) [79]. Von besonderem Interesse sind auch der lokale virale und non-virale Gentransfer zur Behandlung von Innenohrerkrankungen [150–153]. Hier stellt in besonderem Maße die lokale Applikation eine vorteilhafte Alternative zur systemischen Therapie dar. Es sollte jedoch beachtet werden, dass weltweit noch kein einziges Medikament für die lokale Applikation zur Therapie von Innenohrerkrankungen zugelassen ist.

Die lokale Medikamentenapplikation basiert auf dem rationalen Ansatz, dass topisch an die Rundfenstermembran applizierte Medikamente trotz niedrigerer Dosis zu höheren Wirkstoffspiegeln in den Innenohrflüssigkeiten führen als bei systemischer Applikation. Aktuelle pharmakokinetische Studien haben diese Hypothese bestätigt [132, 154–158]. Durch die topische Applikation können potenzielle systemische Nebenwirkungen und Komplikationen einer länger andauernden systemischen Hochdosis-Therapie (z. B. einer Hochdosis-Glukokortikoid-Therapie [159]) vermieden werden. Lokal in niedriger Dosis applizierte Substanzen können meist auch dann verabreicht werden, wenn für die systemische Applikation starke Einschränkungen oder gar Kontraindikationen bestehen.

Abgesehen von der Auswahl einer geeigneten Substanz stellen sich im Rahmen der klinischen Anwendungen folgende weitere Fragen:

- Welches sind die Prinzipien der Substanzverteilung in den Innenohrflüssigkeiten, insbesondere nach lokaler Pharmakaapplikation und zu welchen Zielstrukturen im Innenohr gelangen lokal applizierte Substanzen?
- Wie verlässlich sind experimentelle Ergebnisse präklinischer Studien?
- Welche Dosis, welche Applikationsmethode und welches Applikationsprotokoll sollten verwendet werden?
- Welche Medikamentenspiegel werden bei Menschen in den Innenohrflüssigkeiten erreicht?
- Welches sind die Hauptfaktoren, die zu den zum Teil sehr unterschiedlichen beobachteten Wirkungen nach lokaler Therapie führen?

Derzeit sind die applizierten Dosen, die Applikationsprotokolle und Applikationssysteme hauptsächlich empirisch begründet. Als ein aktuelles Beispiel für die Unsicherheit, die bezüglich der Applikationsstrategien herrscht, seien die unterschiedlichen Ergebnisse bei der Therapie des Morbus Menière durch intratympanale Gentamicin-Applikation genannt. Während einige Autoren durch empirisch basierte Titrationsstrategien kaum Hörverluste und keine Ertaubungen als unerwünschte Wirkungen beobachten [160], zeigen andere Untersucher Ertaubungsraten infolge der intratympanalen Gentamicin-Applikation von über 20% [161] oder sogar 80% [162]. Deshalb ist es notwendig, ein Verständnis über die quantitative Substanzverteilung in Innenohrflüssigkeiten nach lokaler Medikamentenapplikation zu gewinnen.

3.2 Pharmakokinetische Aspekte der lokalen Medikamentenapplikation am Innenohr

3.2.1 Allgemeine Prinzipien der Substanzverteilung im Innenohr

Da die Innenohrflüssigkeiten anders als im zirkulierenden Blut nicht aktiv verteilt und damit „durchmischt“ werden, ist zu berücksichtigen, dass bei einer lokalen Applikation die Substanz sich *nicht* schnell gleichmäßig im gesamten Innenohr verteilt. Deshalb ist es nicht ausreichend, das Volumen der Flüssigkeitsräume des Innenohres und die Menge des applizierten Medikamentes zu kennen, um die Konzentration der Substanz im Innenohr zu berechnen. Vielmehr handelt es sich beim Innenohr um ein **geometrisch komplexes Multikompartmentmodell** mit zahlreichen Grenzflächen zwischen den Kompartimenten und zwischen Innenohr und „Außenwelt“ – dem systemischen Blutkreislauf. In den einzelnen Kompartimenten und zwischen den Kompartimenten verteilen sich lokal applizierte Substanzen entsprechend physikalischer Gesetze. **Diffusion** scheint der hauptsächlichste Prozess der Substanzverteilung von Partikeln in den cochleären Flüssigkeiten zu sein [163, 164]. Der Diffusionskoeffizient ist u. a. abhängig von der Viskosität der Flüssigkeit, in der die Diffusion stattfindet und von zahlreichen Details der Struktur des diffundierenden Partikels/Moleküls, wobei das Molekulargewicht in Dalton eine gute Annäherung bietet [165].

Der Übergang von intratympanal an die Rundfenstermembran (RFM) applizierten Substanzen in die Scala tympani des Innenohres scheint ebenfalls ein hauptsächlich passiver (Diffusions-) Prozess zu sein. Aktive Transportprozesse werden vor allen Dingen für große Moleküle bzw. Partikel angenommen, konnten aber bisher noch nicht eindeutig gezeigt werden [122]. Die Geschwindigkeit, mit der Medikamente über die Rundfenstermembran an das Innenohr übertreten, hängt vor allem von der histologischen Beschaffenheit der RFM und ihrer Größe und Lage ab. Tierexperimente haben gezeigt, dass sich die Rundfenstermembran trotz ihrer Dreischichtigkeit wie eine semipermeable Membran verhält. Antibiotika (insbesondere Aminoglykoside), Arachidonsäuremetaboliten, Lokalanästhetika, bakterielle Endo- und Exotoxine, Albumin, Glukokortikoide, Antioxidanzien, Neurotransmitter(-antagonisten), Neurotrophine, Viren u. a. wurden an die RFM appliziert und ihr Übertritt in die Scala tympani entweder histomorphologisch, quantitativ durch Messung der Substanzkonzentration oder indirekt aufgrund der Messung ihrer physiologischen Auswirkungen z. B. auf die Hörschwelle nachgewiesen (Übersichten in: Goycoolea 2001, Plontke und Salt 2003, [122, 166]). Die **Permeabilität der Rundfenstermembran** kann durch gleichzeitige Gabe von anderen Substanzen beeinflusst werden [167, 168]. Obwohl die Permeabilität der RFM ein wichtiger Parameter für den Eintritt von Substanzen in die Scala tympani der Cochlea ist, ist es wichtig zu bedenken, dass hierdurch nur die Menge des in das Innenohr gelangenden Medikamentes beeinflusst wird, nicht aber dessen relative Verteilung in den nachfolgenden Kompartimenten des Innenohres (Erläuterung siehe unten).

Die allgemeinen Prozesse der Substanzverteilung wurden von Salt als „**longitudinale**“ und „**radiale**“ Prozesse bezeichnet (Abb. 3) [164, 169, 170]. Zu den **longitudinalen Prozessen** werden neben dem Übergang von Medikamenten aus dem Mittelohr in die Scala tympani durch die RFM und die Diffusion von Sub-

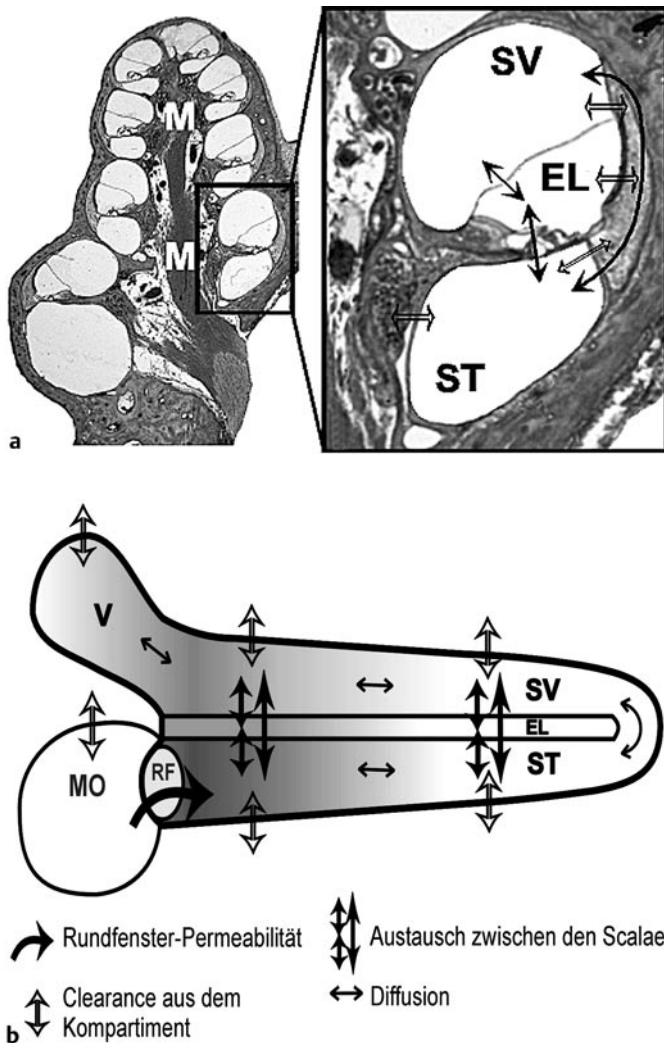


Abb. 3 Prinzipien der Substanzverteilung im Innenohr. **a** Querschnitt durch die Meerschweinchencochlea und Ausschnitt einer Windung. M: Modiolus, ST: Scala tympani, SV: Scala vestibuli, EL: Endolymphraum. Die in den 1D- und 3D-Computermodellen berücksichtigten „radialen Prozesse“ umfassen den Austausch zwischen den verschiedenen Kompartimenten (Scalae) und die Clearance aus den Scalae/Vestibulum in den Blutkreislauf des Körpers oder in den Modiolus. **b** Schema von Cochlea und Vestibulum „aufgerollt“. Zu den „longitudinalen Prozessen“ gehören die geometrischen Dimensionen der Scalae, Diffusion entlang der Scalae, über das Helikotrema und in das Vestibulum (V) und bei lokaler Applikation in das Mittelohr (MO) der Eintritt der Substanz über die Rundfenstermembran (RF) (nach Plontke et al. 2004 und 2002, © Elsevier [a] und Otology & Neurology, Inc. [b], mit freundlicher Genehmigung der Verlage).

stanzen entlang den Scalae auch die Kommunikation zwischen Scala vestibuli und Scala tympani über das Helikotrema am Apex cochleae sowie der Übertritt von Medikamenten aus dem basalen Abschnitt der Scala vestibuli in das Vestibulum gezählt. Zusätzlich wird der Substanztransport vom „Fluss“ der Endolympe und Perilymphe beeinflusst. In der normalen, nicht eröffneten Cochlea sind jedoch die *Flussraten von Endolympe und Perilymphe extrem klein*, so dass ihre Auswirkung auf die Substanzverteilung im Innenohr im Vergleich zur Diffusion vernachlässigt werden kann [169,171].

Der wichtigste **radiale Substanzverteilungsprozess** ist die **Clearance**. Im engeren Sinne ist hier der Übergang von applizierten Substanzen aus den cochleären Flüssigkeiten in die Umgebung durch Austausch mit dem systemischen Blutkreislauf in der lateralen Wand und im Modiolus gemeint. Im weiteren Sinne umfasst die Clearance alle Prozesse, die zur Reduktion der Substanzmenge in den cochleären Flüssigkeiten führt, das heißt neben dem Austausch mit dem systemischen Blutkreislauf auch die Aufnahme in die Flüssigkeitsräume des Modiolus, die Aufnahme in Interzellularräume sowie Inaktivierung der applizierten Substanz durch Metabolismus oder Bindung. Sowohl Clearance aus dem Mittelohr als auch Clearance aus den verschiedenen Flüssigkeitsräumen des Innenohres müssen berücksichtigt werden. Das Wechselspiel von Diffusion innerhalb der Flüssigkeitsräume des Innenohres und Clearance aus den Flüssigkeitsräumen des Innenohres sind die entscheidenden Faktoren für die Verteilung einer lokal an die Rundfenstermembran applizierten Substanz.

Weitere „radiale“ Substanzverteilungsprozesse sind Kommunikationen zwischen den verschiedenen Kompartimenten (Abb. 3 a). Eine besonders ungehinderte Kommunikation herrscht zwischen Scala tympani und Scala vestibuli über die laterale Wand [170,172,173].

3.2.2 Präklinische Studien zur Pharmakokinetik im Innenohr

Die Entwicklung und Zulassung von Medikamenten und Medikamenten-Applikationssystemen erfordert die Untersuchung der Pharmakokinetik, der Toxizität und der Wirksamkeit lokal an die RFM applizierter Medikamente. Präklinische tierexperimentelle Studien bilden damit die Grundlage für die Einführung dieser Therapieform in die klinische Praxis. Nur wenige Studien untersuchten die Substanzkonzentration in den Innenohrflüssigkeiten auch quantitativ [132,154–157,174,175,192]. Daten zweier dieser Studien implizieren jedoch sehr unterschiedliche Perilymphkonzentrationen bei ähnlichen Applikationsparadigmata [132,154]. Große Abweichungen bei den pharmakokinetischen Profilen im Tierexperiment schränken allerdings die Nutzbarkeit der Erkenntnisse aus den Tierexperimenten für den Kliniker stark ein (Abb. 4). Deshalb soll auch auf die **Probleme präklinischer, pharmakokinetischer Untersuchungen am Innenohr** kurz eingegangen werden.

Aufgrund der ausgesprochen kleinen Volumina in den Flüssigkeitsräumen des Innenohres stellt die Entnahme und Analyse von Proben aus dem Innenohr eine technische Herausforderung dar. Das gesamte Perilymphvolumen in der Hörschnecke des Meerschweinchens z.B. beträgt weniger als 10 µl [176]. Zur Gewinnung ausreichender Probenvolumina für die Analytik von Pharmaka wurde deshalb bei den bisher vorliegenden Untersuchungen (siehe oben) fast immer ein Probenvolumen aus dem Innenohr entnommen, welches dem cochleären Perilymphvolumen entspricht oder dieses sogar übersteigt. Die Bestimmung pharmakokinetischer Profile (Konzentrations-Zeit-Kurven) in der Perilymphe auf der Grundlage von Probenentnahmen aus der Cochlea birgt deshalb eine große Gefahr der Fehlinterpretation. Die Ursache dafür bildet die Beobachtung, dass die Probenentnahme selbst die Substanzkonzentration in der Perilymphe maßgeblich beeinflusst. Bei Entnahmen großer Probenvolumina wird die entnommene Perilymphe verdünnt durch zerebrospi-

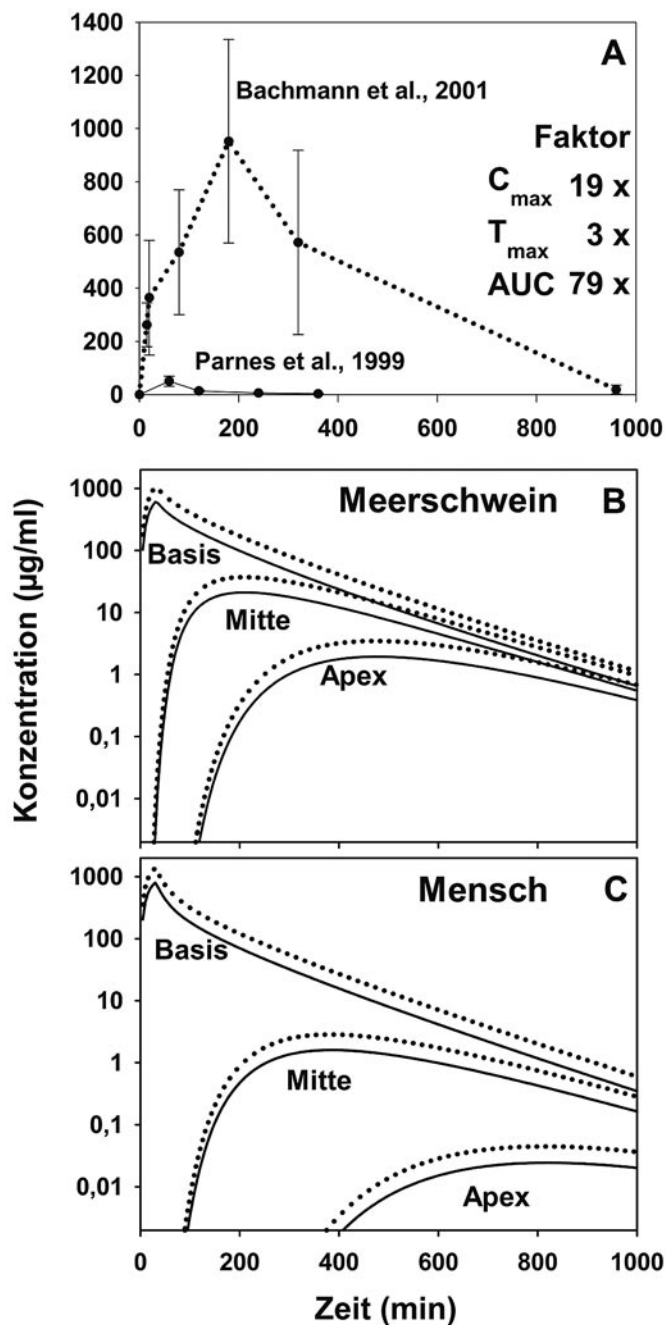


Abb. 4 Glukokortikoid-Konzentrationen in der Cochlea in tierexperimentellen Studien. (A) Daten zweier ähnlicher tierexperimenteller Studien implizieren große Unterschiede in den Perilymph-Konzentrationen lokal applizierter Glukokortikoide (Bachmann et al. 2001 und Parnes et al. 1999, [132, 154]). Dadurch ist die Nutzbarkeit dieser Erkenntnisse für den Kliniker stark eingeschränkt. (B) Nach Berücksichtigung der experimentellen Unterschiede zwischen den beiden Studien – insbesondere der Artefakte durch die Probenentnahmetechniken – in der Computersimulation, konnten die pharmakokinetischen Profile aus den beiden Studien nahezu in Übereinstimmung gebracht werden (Plontke und Salt 2003, [166]). Entprechend der Modellvorhersagen erscheinen die Konzentrationen in der basalen Windung beim Meerschweinchen (B) denen in der basalen Windung der menschlichen Cochlea (C) ähnlich, da sich Durchmesser der basalen Windung und Größe der Rundfenstermembran nur wenig unterscheiden. Aufgrund der größeren Länge der menschlichen Cochlea werden beim Menschen in Mitte und Apex jedoch weitaus geringere Konzentrationen erwartet (C).

nale Flüssigkeit, welche durch den Aquaeductus cochlearis in die Perilymphe nachströmt [166,177–179]. Dadurch sind auf diesem Wege gewonnene Ergebnisse artefaktbehaftet. Deshalb ist es wichtig, bei der Interpretation von publizierten präklinischen pharmakokinetischen Studien zur lokalen Medikamentenapplikation an das Innenohr zu beurteilen, ob es sich um tatsächliche Perilymphkonzentrationen oder um „Perilymph-Proben-Konzentrationen“ handelt. Solche Artefakte können z. B. vermieden werden durch die Anwendung ionenselektiver Elektroden [171] oder radioaktiver Tracer [175], wobei sich diese Methoden nicht für alle zu untersuchenden Pharmaka eignen. Da direkte pharmakokinetische Untersuchungen am Innenohr des Menschen (im Rahmen der Phase I der klinischen Prüfung) nicht ohne weiteres möglich sind, können Computersimulationen hilfreich sein für die Anwendung am Menschen im Rahmen der Phase II klinischer Prüfungen. Durch die quantitative Interpretation publizierter experimenteller Daten mit Hilfe eines Finite-Elemente-Computermodells (<http://oto.wustl.edu/cochlea/model.htm>), welches die Anatomie des Innenohres, allgemeine pharmakokinetische Prinzipien und Verteilungsprozesse sowie Probenentnahmetechniken berücksichtigt, können die Ergebnisse besser interpretiert und durch die Probenentnahme erzeugte Artefakte korrigiert werden. Nach detaillierter Analyse präklinischer, pharmakokinetischer Studien konnte gezeigt werden, dass die von Parnes et al. (1999) berichteten Konzentrations-Zeit-Kurven von Methylprednisolon in der Scala tympani, welche in aktuellen klinischen Publikationen als Grundlage für die Wahl des verwendeten Medikaments und der Dosierung genannt werden, die tatsächlichen Perilymphkonzentrationen erheblich zu unterschätzen scheinen (Abb. 4). Um die Artefakte durch Probenentnahmen möglichst klein zu halten, wurden in jüngster Zeit moderne Probenentnahmetechniken angewandt, welche die Artefaktentstehung nicht gänzlich unterdrücken, aber deutlich minimieren können [156,180].

3.2.3 Konzentrationsgradienten im Innenohr bei lokaler Medikamentenapplikation

Der möglicherweise wichtigste Aspekt bei der lokalen Medikamentenapplikation an das Innenohr ist, dass es sich um ein Multikompartimentmodell mit nahezu stationären Flüssigkeiten handelt. Da applizierte Medikamente aus der Cochlea durch Clearance entfernt werden, arbeiten bei der Substanzverteilung quasi zwei Prozesse „gegeneinander“. Zum einen die (longitudinale) Diffusion entlang eines Kompartimentes (z. B. die Scala tympani) und zum anderen die (radiale) Clearance aus diesem Kompartiment (Abb. 3).

Aus den Ergebnissen präklinischer Experimente und Interpretation der Daten mittels Computersimulationen lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen [163,166,172]:

- Topisch an die Rundfenstermembran applizierte Substanzen verteilen sich nicht gleichförmig im Innenohr.
- Substanzkonzentrationen weisen longitudinale Gradienten entlang der cochleären Scalae auf. Basale Abschnitte der Cochlea sind einer weitaus größeren Dosis ausgesetzt als apikale Abschnitte der Cochlea (Abb. 5).
- Weiterhin bestehen Konzentrationsunterschiede zwischen den verschiedenen Flüssigkeitskompartimenten.

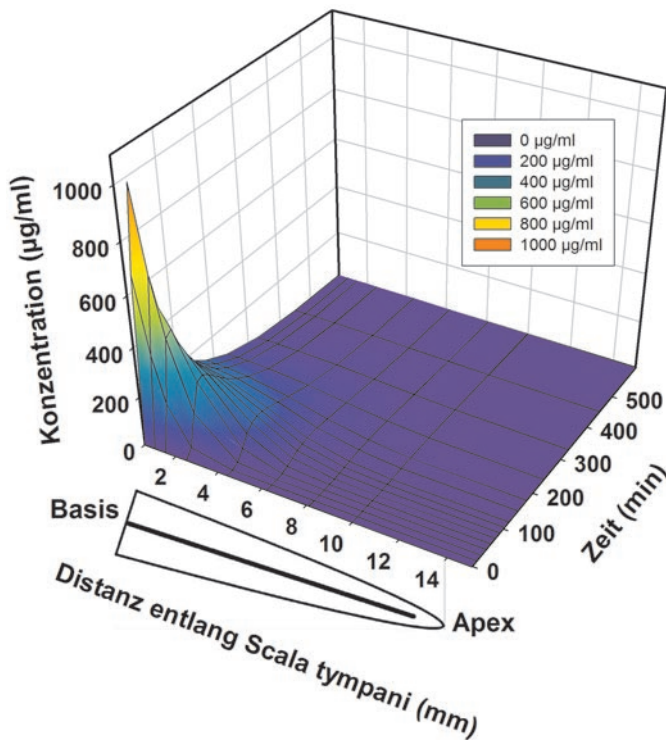
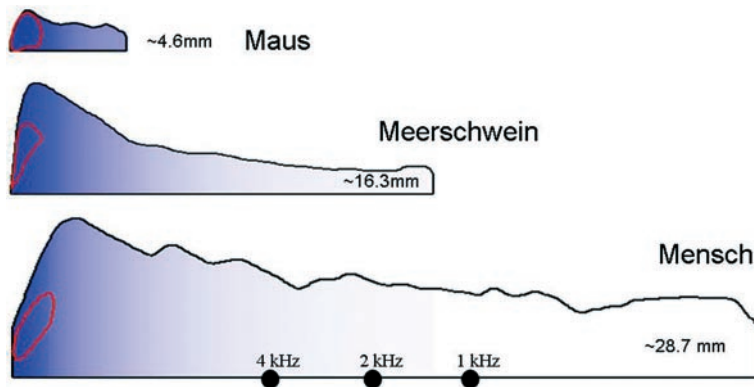


Abb. 5 Orts- und zeitabhängige Methyl-Prednisolon-Konzentration in der Scala tympani nach intratympanaler Applikation. Die Berechnung der Methyl-Prednisolon-Konzentration in der Scala tympani der Meerschweinchen-Cochlea nach einmaliger Applikation ohne Volumenstabilisation zeigt hohe Spitzenkonzentrationen frühzeitig nach Beginn der Applikation. Deutlich erkennbar ist der ausgeprägte baso-apikale Konzentrationsgradient. Eine gleichmäßige Konzentrationsverteilung in der Cochlea wird erst sehr spät und auf sehr niedrigem Niveau (blau) im Vergleich zur Spitzenkonzentration (rot) erreicht. Die Zielstruktur in der Cochlea, die relative Vestibulo-Kochleo-Toxizität und die therapeutische Breite des Medikamentes müssen deshalb bei der lokalen Medikamentenapplikation an die Rundfenstermembran besonders berücksichtigt werden (Daten nach Plontke und Salt 2003, [166]).

- Da die Substanzverteilung entlang der Scalae vor allem durch Diffusion und Clearance bestimmt wird, sind Konzentrationsgradienten in größeren Cochleae auch stärker ausgeprägt (Abb. 6).



3.2.4 Medikamentenapplikationssysteme Einzelne oder wiederholte intratympanale Injektion mit oder ohne Visualisierung der Rundfenstermembran

Die am häufigsten angewandte und älteste Methode intratympanaler Medikamentenapplikation ist die transtympanale Injektion einer Medikamentenlösung [123,124,142,181,182]. Der Nachteil dieser Methode ist die Tatsache, dass dabei die Menge des Medikamentes und die Dauer des Kontaktes mit der Rundfenstermembran nicht gut kontrolliert werden. Üblicherweise liegt der Patient während und nach der Injektion für eine gewisse Zeit auf der dem Ohr abgewandten Körperseite. Die Menge und der Zeitpunkt des Abflusses der Lösung über die Eustach'sche Tube oder die Resorption über die Mittelohrschleimhaut sind im Allgemeinen unbestimmt. Um den unkontrollierten Volumenverlust des Medikamentes z.B. über die Eustach'sche Tube zu verhindern, wurden Wege gesucht, um das applizierte Volumen im Mittelohr zu stabilisieren. Hier sind im Tierversuch z.B. Fibrinkleber [157] und beim Menschen Hyaluronsäure [124,127,183,184] oder resorbierbare „Schwämmchen“ [185] versucht worden. Trotzdem sind die für ein bestimmtes therapeutisches Ziel erforderlichen Dosen, Dosierungsintervalle und Therapiedauern nur schwer vorhersagbar. Zu den vielfältigen Einflussfaktoren können unter anderem auch anatomische Hindernisse gehören wie Binde- oder Fettgewebspfropfen oder so genannte falsche Membranen der Rundfensternische, die bei ca. jedem dritten Patienten zur Obstruktion der Rundfenstermembran führen sollen, wie histologische Studien an über 200 menschlichen Felsenbeinpräparaten zeigten [186]. Deshalb ist es bei allen transtympanalen Injektionstechniken sinnvoll, die Rundfenstermembran vor der Medikamentenapplikation genauestens zu inspizieren. Um eine Tympanoskopie in diesem Fall zu vermeiden, wurde ein Mikrootoskop (explorent® GmbH, Tuttlingen, Deutschland) entwickelt, mit welchem im Rahmen eines minimal-invasiven Vorgehens (Durchmesser des Endoskops 1,1 mm) die Rundfensternische inspiziert werden kann. Bei unauffälliger anatomischer Situation kann dann in der gleichen Sitzung die gezielte Applikation einer definierten Medikamentenmenge durch den Arbeitskanal des Mikroendoskopes direkt in die Rundfensternische erfolgen [187].

Eine andere Form der transtympanalen Medikamentenapplikation ist der von Silverstein vorgeschlagene „Microwick“ [188]. Über ein Paukenröhrchen wird ein „Docht“ in die Rundfensterni-

Abb. 6 Baso-apikale Konzentrationsgradienten für unterschiedliche Spezies. Da die longitudinale Substanzverteilung im Wesentlichen von Diffusion und Clearance bestimmt wird, hängen die Konzentrationsgradienten von der Länge der Diffusionsstrecke, also von der Länge der cochleären Scalae, ab. Deshalb ist davon auszugehen, dass Konzentrationsgradienten in größeren Cochleae auch stärker ausgeprägt sind. Dieser Fakt muss berücksichtigt werden, wenn die Ergebnisse aus Tierexperimenten in verschiedenen Spezies auf die Situation beim Menschen übertragen werden sollen. So ist es durchaus denkbar, dass eine an die Rundfenstermembran des Innenohres der Maus applizierte Substanz ohne weiteres in apiko-cochleäre Bereiche gelangt, während beim Menschen mit dem gleichen Applikationsprotokoll wirksame Medikamentenspiegel möglicherweise nur im baso-cochleären Bereich erreicht werden.

sche vorgeschoben. Das äußere Ende des Doctes befindet sich dann im Gehörgang. Dadurch kann der Patient im Rahmen einer Selbstmedikation intermittierend Medikamente in den Gehörgang applizieren, die dann über den Docht in die Rundfenster-nische gelangen sollen. Aufgrund physikalischer Überlegungen wäre eine Applikation in den Gehörgang nur dann sinnvoll, wenn der Docht vollständig trocken ist. Nur so kann das Medikament aufgrund der Kapillarwirkung der Dochtfasern von außen nach innen zur Rundfensternische transportiert werden. Im Mittelohr muss der Docht möglichst direkten Kontakt mit der Rundfenster-membran haben, damit ein Konzentrationsgradient zwischen Docht und Perilymphe in der Scala tympani über die Rundfenster-membran entstehen kann. Die Kapillarwirkung kann aber nur bei einem vollständig trockenen Docht eintreten. Bei einem feuchten Docht wäre der Substanztransport vom Gehörgang in das Mittelohr von der Diffusion abhängig. Eine effektive Medikamentenapplikation an das Innenohr ist hier aufgrund der sehr langen Diffusionstrecke als eher unwahrscheinlich anzusehen.

Diskontinuierliche Medikamentenapplikation über teil- oder vollimplantierbare Pumpensysteme

Ein im Tierversuch eingesetztes, aber nicht für den Menschen zugelassenes Gerät ist z.B. das TI-DDS® (Totally Implantable Drug-Delivery-System), [189,190]. Die manuell bediente Pumpe gibt ein definiertes Volumen z.B. 5 oder 10 µl auf Druck frei. Ein subkutan implantiertes Reservoir kann transkutan aufgefüllt werden. Solche Systeme sind speziell für die Behandlung von Hörstörungen geeignet, die die chronische Medikamentenapplikation über einen längeren Zeitraum erfordern. Durch intracochleäre Katheter-basierte Applikationssysteme könnten zukünftig Medikamente diskontinuierlich oder kontinuierlich auch direkt in das Innenohr gebracht werden. Mittels multipler Austrittspunkte für das Medikament könnten dann im Gegensatz zur Applikation an die Rundfenstermembran intracochleäre Konzentrationsgradienten vermieden oder bewusst eingesetzt werden. Besonders aktuell erscheint dieses Prinzip im Rahmen der Cochlear-Implant-Versorgung z.B. durch einen separaten Kanal in der CI-Elektrode [97] (siehe Kap. 2.13.1, „EUBioEar“).

Bioabbaubare Polymere

Eine weitere Möglichkeit der kontrollierten Applikation stellen Materialien zur kontrollierten Medikamentenfreisetzung dar. Neben den bereits oben erwähnten Materialien (Fibrinkleber und Hyaluronsäure), welche neben der Volumenstabilisierung wahrscheinlich auch eine Modifizierung der Substanzfreisetzung hervorrufen, sind hier z.B. bioabbaubare Polymere gemeint [191,192]. In eigenen Experimenten konnte hier z.B. die kontinuierliche Freisetzung einer Markersubstanz aus bioabbaubaren Polymer-Kügelchen (Durchmesser 1 µm) über einen Zeitraum von 24 Stunden beobachtet werden (unpublizierte Ergebnisse). Interessant ist auch die Beschichtung von Cochlea-Implant-Elektroden mit bioabbaubaren Trägersubstanzen für Medikamente. Hier könnten z.B. Glukokortikoide, Antioxidanzien, Apoptoseinhibitoren oder Neurotrophine zur Anwendung kommen, um schädigenden Effekten des Insertionstraumas entgegenzuwirken, das Überleben von Spiralganglien zu sichern oder das Wachstum von Neuriten zur Kontaktierung der CI-Elektroden anzuregen [101].

Kontinuierliche Medikamentenapplikation

Die sicherste Möglichkeit, einen konstanten definierten Medikamentenspiegel an der Rundfenstermembran zu erreichen, stellt die kontinuierliche Substanzapplikation über teil- oder vollimplantierte Kathetersysteme und Pumpen dar. Obwohl verschiedene Kathetersysteme verwendet werden können, stellt der Rundfenster-Mikrokatheter der Firma DURECT (RWµCath™, DURECT™, Co., Cupertino, USA) das wohl bekannteste und einzige, für diese Anwendung zugelassene System dar [130,131,143,161,193]. Wahrscheinlich aufgrund des hohen Preises, aus Mangel an überzeugenden klinischen Studien, aufgrund fehlender zugelassener Medikamente für die lokale Medikamentenapplikation an die Rundfenstermembran und möglicherweise aufgrund des eher geringen Interesses der Pharmaindustrie an diesem Indikationsgebiet, ist der Katheter jedoch seit 2004 nicht mehr auf dem Markt erhältlich.

Einfluss des Applikationssystems auf die Pharmakokinetik bei Rundfensterapplikation

Bezüglich des Einflusses verschiedener Applikationssysteme und Dosierungsschemata auf Medikamentenspiegel im Innenohr lassen sich aufgrund der detaillierten Analyse tierexperimenteller Studien zur Pharmakokinetik im Innenohr folgende Schlussfolgerungen ziehen:

- Die Wahl des Applikationssystems ist von hoher Bedeutung für *absolute* Medikamentenspiegel im Innenohr.
- Entscheidend ist die Zeit, die das Medikament im Mittelohr bzw. im Kontakt mit der Rundfenstermembran verbleibt.
- Die höchsten intracochleären Medikamentenspiegel werden erwartungsgemäß durch kontinuierliche Applikation an die Rundfenstermembran erreicht.
- Die relative Verteilung der Substanzen im Innenohr scheint im Wesentlichen vom Verhältnis der Applikationsdauer zur Clearance abhängig zu sein (Abb. 7).

3.2.5 Schlussfolgerungen für die klinische Anwendung

Die oben erwähnten und im Detail beschriebenen Aspekte haben eine große Bedeutung für die klinische Anwendung der lokalen Medikamentenapplikation an das Innenohr. Zum Beispiel werden im Vergleich zum Versuchstier beim Menschen wahrscheinlich höhere Medikamentenspiegel in der basalen Windung benötigt, um die gleiche Wirkdosis im Vestibulum zu erreichen. Dies ist von besonderer Bedeutung bei der Therapie des Morbus Menière durch intratympanale Medikamentenapplikation, bei welcher die Einschätzung der relativen vestibulo-cochleären Toxizität einer Therapieform zu berücksichtigen ist.

Weiterhin ist es wichtig, Applikationsmethoden zu entwickeln, mit denen die Substanzmenge im Mittelohr und die Applikationsdauer möglichst sicher kontrolliert werden können.

Auch die baso-apikalen Konzentrationsgradienten in der Cochlea sind von klinischem Interesse. Die hohen basalen Medikamentenspiegel (Hochfrequenzbereich) im Vergleich zu niedrigen Medikamentenspiegeln im apikalen Bereich der Cochlea können von therapeutischem Nutzen bei der Behandlung von Innenohrstörungen sein. Hier sind von besonderem Interesse der hochfrequente Tinnitus und hochfrequente Innenohrstörungen, wie z.B. Hörverluste durch Lärmexposition. Im Gegensatz dazu wird es möglicherweise nicht oder nur schwer möglich sein, Hörstörungen

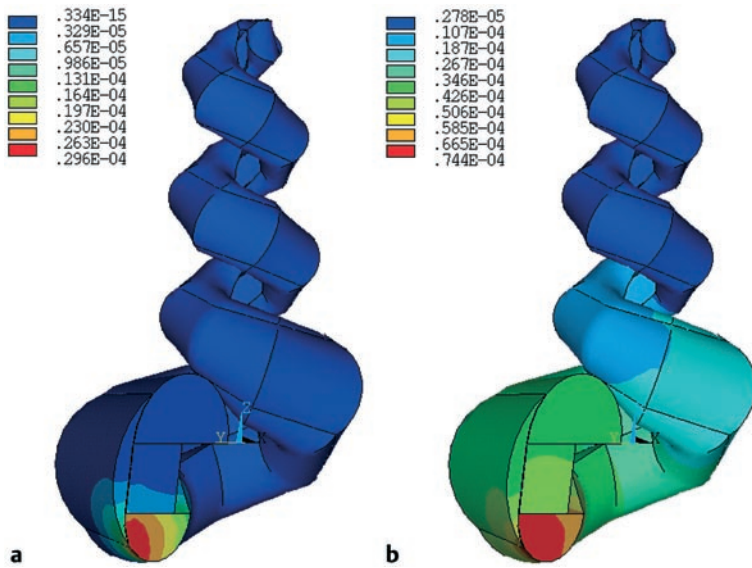


Abb. 7 Konzentrationsgradienten in der Cochlea für zwei unterschiedliche Applikationsstrategien. Entsprechend der Beispielberechnungen mit einem 3D-Computermodell zur Substanzverteilung im Innenohr zeigt die kurzzeitige Applikation für 30 Minuten (a) deutlich größere Konzentrationsgradienten zwischen basalen Abschnitten der Cochlea und apikalen Abschnitten als die kontinuierliche Medikamentenapplikation an die Rundfenstermembran im Sättigungsreich (b). Zusätzlich zeigt sich ein Konzentrationsprofil in der Querschnittsfläche, welche in einem 1D-Modell nicht erfasst werden kann. Copyright 2004 by Elsevier, mit freundlicher Genehmigung.

gen im mittleren und tieferen Frequenzbereich mittels einer intratympanalen Medikamentenapplikation zu behandeln, wenn Medikamente Anwendung finden sollten, die eine nur geringe therapeutische Breite aufweisen. Therapeutische Wirkstoffspiegel in den apikalen Windungen der Gehörschnecke würden dann möglicherweise toxische Wirkstoffkonzentrationen in den basalen Abschnitten und im Gleichgewichtsorgan zur Folge haben.

3.3 Klinische Studien mit lokaler Medikamentenapplikation an das Innenohr

In den letzten Jahren ist eine deutliche Zunahme der Anzahl von Berichten über die klinische Anwendung der lokalen Medikamentenapplikation an das Innenohr zur Therapie von akuten Hörminderungen und Ohrgeräuschen zu verzeichnen. Eine Auswahl dieser Studien ist in Tab. 2 dargestellt. Hauptsächlich wurden Glukokortikoide (vor allem Methylprednisolon und Dexamethason) angewandt. In der Tabelle wird deutlich, dass es sich hauptsächlich um Fallserien, das heißt Ergebnisse mit geringer klinischer Evidenz handelt. Ein Vergleich der Behandlungsergebnisse mit Kontrollgruppen ist nur bei wenigen Studien zu finden.

Die Zusammenschau der Ergebnisse der verschiedenen in Tab. 2 aufgeführten Studien lässt vermuten, dass die intratympanale Applikation von Glukokortikoiden bei bestimmten Indikationen, wie z. B. bei Nicht-Ansprechen der initialen, leitliniengerechten, systemischen Therapie eine sinnvolle Therapiealternative darstellt. Hierzu liegen allerdings nur die Ergebnisse einer randomisierten Therapievergleichsstudie [128] und einer retrospektiven Kohortenstudie [193] vor. Aufgrund der pharmakologisch-pharmakokinetischen Erwägungen und der bisherigen Erfahrungen scheint diese Therapieform auch bei der Initialtherapie akuter Hörverluste sinnvoll. Eine mit dieser Fragestellung durchgeführte Kohortenstudie (zusätzliche intratympanale Glukokortikoidgabe zur systemischen Behandlung) konnte diese Hypothese jedoch nicht bestätigen [194].

In eigenen Untersuchungen wurde Patienten mit akutem, hochgradigem, sensorineuralem Hörverlust oder akuter Ertaubung und Versagen der initialen, leitliniengerechten, systemischen Therapie eine nachfolgende lokale Therapie angeboten. Wenn im Rahmen einer Tympanoskopie eine Perilymphfistel ausgeschlossen werden konnte, wurde in der gleichen Sitzung ein RW μ Cath™ (s. o.) implantiert. Über eine externe, am Körper getragene Medikamentenpumpe (Panomat C5, Disetronic Medical Systems, Burgdorf/Schweiz) wurde dann über zwei bis vier Wochen entweder Methylprednisolon-hydrogensuccinat (Urbason Solubile®, Aventis Pharma, Bad Soden, BRD) mit einer Konzentration von 40 mg/ml und einer Flussrate von 10 μ l/h (entspricht 9,6 mg/Tag) oder Dexamethason-dihydrogenphosphat (Fortecortin Injekt®, Merck, Darmstadt, BRD) mit einer Konzentration von 4 mg/ml und einer Flussrate von 5 μ l/h (entspricht 0,48 mg/Tag) kontinuierlich in die Rundfensternische appliziert. Die Ergebnisse der Hörerholung wurden mit den Ergebnissen einer historischen Kontrollgruppe ohne „Rettungstherapie“ verglichen. Im Rahmen einer Subgruppenanalyse zur Identifikation geeigneter Patientenkollektive für prospektive randomisierte klinische Studien zeigte sich nach Ausschluss der Patienten mit vollständigem Hörverlust, das heißt mit nicht messbarer Hörschwelle im Reintonaudiogramm, eine stärkere Verbesserung der durchschnittlichen Hörschwelle (Hörschwelle bei [0,5+1+2+3 kHz]/4) in der Interventionsgruppe (lokale Innenohrtherapie) um im Mittel 19 dB (95% CI: 6, 32) von 87 dB (95% CI: 78, 96) auf 68 dB (95% CI: 53, 83) im Vergleich zur Verbesserung der Hörschwelle in der historischen Kontrollgruppe um im Mittel 5 dB (95% CI: -2,11) von 86 dB (95% CI: 76,95) auf 81 dB (95% CI: 67,96), (je Gruppe n = 14, p < 0,05). Berichte anderer Autoren zeigen ausgeprägtere Effekte der lokalen Glukokortikoid-Applikation bei ähnlicher Indikation. Eine Kontrollgruppe fehlt bei diesen Fallserien jedoch [127,130,131]. Angemerkt aber nicht weiter ausgeführt sei an dieser Stelle auch die Tatsache, dass die im Allgemeinen verwendeten Glukokortikoid-Präparationen (siehe Tab. 2) neben den sehr hohen Konzentrationen unterschiedliche Osmolaritäten und pH-Werte aufweisen. Die Bedeutung dieser pharmazeutisch-technischen Eigenschaften für die lokale Applikation an die RFM ist bisher nur unzureichend untersucht worden.

Tab. 2 Intratympanale Medikamentenapplikation zur Therapie von Innenohrerkrankungen (Auswahl klinischer Anwendungen)

Autor/Jahr	Indikation	Medikament (N)	Applikationsmethode	L/E†	Bemerkungen und Ergebnisse
A) Hörverlust					
Silverstein et al. 1996, [141]	verschiedene Ursachen (inkl. M. Menière 22 ×), darunter 8 × Hörsturz	MP (9) Dexa (29) MP + Dexa (8)	IT (17) IT-VS (29)	IV	Fallserie, mehrfache IT-Injektionen transtympanal teilweise auf „gelfoam“ oder Docht („Wick“) Hörsturz: 2/8 Pat. → Tinnitusverbesserung bei 47% der Pat. (meist bei M. Menière)
Parnes et al. 1999, [132]	verschiedene Ursachen, darunter 13 × Hörsturz	MP (17), Dexa (20)	IT	IV	Fallserie, mehrfache IT-Injektionen, Hörsturz: 7 Pat. ↑, 6 Pat. →, Dexa: 2/4 Pat. ↑, MP: 5/9 Pat. ↑ alle Pat.: 13/37 ↑
Gianoli and Li 2001, [126]	Hörsturz, Versagen (22 ×) oder Unverträglichkeit (1 ×) der Standardtherapie (Glukokortikoide p. o.)	MP (12), Dexa (11)	IT	IV	Fallserie, 4 IT-Injektionen innerhalb von 10 bis 14 Tagen, alle Pat.: 10/23 ↑
Chandrasekhar, 2001, [125]	Verschiedene Ursachen	Dexa (10)	IT	IV	Fallserie, 1 – 15 IT-Injektionen, alle Pat.: 8/10 ↑
Kopke et al. 2001, [130]	verschiedene Ursachen, darunter 5 × Hörsturz (hochgradig und Taubheit), Versagen der Standardtherapie (Glukokortikoide p. o.)	MP (9)	RWC	IV	Fallserie, Behandlungsbeginn innerhalb von 6 Wochen nach Ereignis: 6/6 Pat. ↑ Behandlungsbeginn mehr als 6 Wochen nach Ereignis: 3/3 Pat. →
Lefebvre and Staecker, 2002, [131]	Hörsturz (hochgradig), Versagen der Standardtherapie (Glukokortikoide i. v./p. o. + Naftidrofuryl + Heparin + Diazepam + Carbogen)	MP (6)	RWC	IV	Fallserie, 6/6 Pat.: ↑, insbesondere Verbesserung der Sprachdiskrimination
Guan-Min et al. 2004, [128]	Hörsturz (hochgradig und Taubheit), Versagen der Standardtherapie (Glukokortikoide p. o. + Vasodilatator + Vit. B + Diazepam + Carbogen)	Dexa (15) Kontrolle (14)	IT	lb	randomisierte, prospektive, kontrollierte Therapievergleichsstudie, IT-Injektion 1 × /Woche für 3 Wochen, IT-Dexa: 8/15 Pat. ↑, Kontrolle (Weiterführung modifizierte Standardtherapie: Vasodilatator + Vit. B + Diazepam): 1/14 Pat. ↑ (p < 0,05)
Gouveris et al. 2004, [127]	Hörsturz, Versagen der Standardtherapie (Glukokortikoide i. v. und rheologische Therapie)	Dexa (40)	IT-VS	IV	Fallserie, IT-Dexa in Hyaluronsäure, pantonaler Hörverlust: pantonale Verbesserung, hochgradige Hörminderung und Hochfrequenzverlust: Verbesserung in ausgewählten Frequenzen
Plontke et al. 2004, [193]	verschiedene Ursachen, darunter 18 × Hörsturz (hochgradig und Taubheit), Versagen der Standardtherapie (Glukokortikoide i. v. + rheologische Therapie + alpha-Liponsäure)	MP (6), Dexa (17), Kontrolle (23)	RWC	llc	retrospektive Kohortenstudie, bei Ausschluss von Pat. mit nicht messbarer Hörschwelle: lokale Therapie: Verbesserung 19 dB (95% CI: 6,32) Kontrollgruppe (keine weitere Therapie): 5 dB (95% CI: -2, 11), (n = 14, p < 0,05)
Lautermann und Junker 2004, [194]	Hörsturz (hochgradig und Taubheit)	MP (13) Kontrolle (14)	IT	llb	prospektive Kohortenstudie („Add-on“-Studie), Standardtherapie (Glukokortikoide i. v. + rheologische Therapie): 8/13 ↑, alle: Hörverbesserung 13 dB zusätzliche lokale Therapie: 4/14 ↑, alle: Verbesserung 10 dB, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen
B) Morbus Menière[§]					
C) subjektiver Tinnitus					
Sakata et al. 1984, [319]	Tinnitus bei verschiedenen Innenohrerkrankungen unterschiedlicher Dauer	Lidocain (220), Dexa (138)	IT	IV	Fallserie, Lidocain: 168 Pat., 220 Ohren: 76/220 nahezu kein Tinnitus mehr, Nebenwirkungen: temporäre Hörminderung, Dexa: 109 Pat. (138 Ohren): 87/138 kein Tinnitus mehr
Coles et al. 1992, [138]	chronischer Tinnitus, therapieresistent	Dexa (6) Lidocain (5)	IT	IV	Fallserie, keine wesentliche Tinnitusänderung, Nebenwirkungen: Schmerzen und Schwindel für mehrere Stunden nach der Injektion
Sakata et al. 1997, [139]	Tinnitus bei verschiedenen Innenohrerkrankungen	Dexa (3978)	IT	IV	Fallserie (n = 3978 Ohren bei 3041 Pat.), Tinnitusverbesserung 75% sofort, 68% Tinnitus auch noch nach 6 Monaten, vor allem erfolgreich bei Tinnitus bei M. Menière

Fortsetzung nächste Seite

Tab. 2 Fortsetzung

Autor/Jahr	Indikation	Medikament (N)	Applikationsmethode	L/E†	Bemerkungen und Ergebnisse
Shulmann und Goldstein, 2000, [140]	chronischer Tinnitus	Dexa (3), Hydrocortison (7)	IT	IV	Fallserie 7/10 Pat.: Tinnitusverbesserung mehr als 1 Jahr andauernd
Cesarini et al. 2002, [137]	subakuter und chronischer Tinnitus	Dexa (50)	IT	IV	Fallserie, transtympanale Injektion 3 × monatlich über 3 Monate, 17/50 Pat.: kein Tinnitus mehr, 20/50 Pat.: ↑, 13/50 Pat.: →
Schwab et al. 2004, [143]	Tinnitus, therapieresistent, chronisch, bei chron. IOS	Lidocain (4) Glutamat (4) Glutaminsäure-diethylester (4) Caroverin (4) NaCl 0,9% (4)	RWC	IIb/ IV*	randomisierte, prospektive, placebokontrollierte Cross-Over-Studie, statistisch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, tendenziell beste Ergebnisse für Caroverin und bei jungen Patienten mit kürzerer Tinnitusanamnese, keine andauernden Therapieerfolge, *keine Angaben von Konfidenz-Intervallen, geringe Gruppengröße (je n = 4)

§ Die Therapie peripherer vestibulärer Störungen durch lokale Medikamentenapplikation, insbesondere die intratympanale Gentamicinapplikation beim Morbus Menière, werden nicht näher ausgeführt. Siehe hierzu das Referat von Walther „Wiederherstellende Verfahren bei gestörtem Gleichgewicht“ in diesem Band. MP: Methylprednisolon, Dexa: Dexamethason, IT: intratympanal, IT-VS: intratympanal Volumen stabilisiert, RWC: kontinuierliche Applikation über Rundfester-Katheter, Pat.: Patienten, L/E: „Level of Evidence“, N: Anzahl der Patienten, IOS: Innenohrschwerhörigkeit, ↑ Verbesserung, → keine Änderung

† Die Einschätzung der Evidenzstufe (Level of Evidence, L/E) erfolgte nach den „Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence and Grades of Recommendation 1999“, (http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp). Die aus den OCEBM-Evidenzstufen abgeleiteten Empfehlungen („Grade A bis D“) berücksichtigen im Wesentlichen medizinische Aspekte der Wirksamkeit. Ökonomische Aspekte, Fragen der Praktikabilität und auch des Risikos fließen in die Empfehlungen nicht oder nur kaum ein. Es gibt sehr viele „Levels of Evidence“-Hierarchien. Keine ist so richtig befriedigend, jede weist andere Probleme auf und auch die Zielgruppe ist letztendlich unterschiedlich: klinisch tätige Ärzte, Politiker, Gesundheitsmanager. Deshalb hat eine internationale Gruppe ein alternatives System ausgearbeitet (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). Das System der GRADE-Arbeitsgruppe berücksichtigt z. B. Nutzen-Risiko-Abwägungen sowie Nutzen-Kosten-Gesichtspunkte. Allerdings ist es komplexer als alle bisherigen. Ein aktuelle Übersicht findet sich im British Medical Journal (2004) [320].

Bei der lokalen Innenohrtherapie mit Glukokortikoiden handelt es sich um eine viel versprechende Therapieform. Die Wirksamkeit kann aber bisher nicht als gesichert gelten. Deshalb müssen Effektivität, Sicherheit, Indikationen, Dosierungen und Applikationsprotokolle in Studien mit höherem Evidenzniveau überprüft werden. An der Universitäts-HNO-Klinik Tübingen wurde deshalb im Jahr 2003 eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte, multizentrische klinische Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit der kontinuierlichen intratympanalen Dexamethason-Applikation bei Patienten mit erfolgloser systemischer Therapie initiiert. Zum Zeitpunkt der Drucklegung waren zwölf Patienten eingeschlossen.

4 Nichtmedikamentöse Therapieverfahren

4.1 Fibrinogensenkung durch Apherese

Als Apherese werden Behandlungsverfahren bezeichnet, deren Therapieeffekte auf der extrakorporalen Elimination pathogener Proteine, proteingebundener pathogener Substanzen oder pathogener Zellen des Blutes beruhen. Es wird zwischen *unselektiver* und *selektiver Plasmapherese*, *Vollblutapherese* und *Zytapherese* unterschieden.

Für die Behandlung von Hörstörungen sind die selektiven Plasmaphereseverfahren *H.E.L.P.-Apherese* (Heparin induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation, Fa. B. Braun, Medizintechnologie GmbH, Melsungen) und möglicherweise die Membran-Differential-Filtration (*Rheopherese*) von Bedeutung. Die klinische Wirksamkeit bei der Therapie des Hörsturzes konnte bisher nur für die H.E.L.P.-Apherese gezeigt werden [195,196].

Bei diesen Verfahren wird aus dem über einen Plasmafilter separierten Blutplasma des Patienten (Primärtrennung) in einem Sekundärkreislauf durch Präzipitation (bei der H.E.L.P.-Apherese) oder durch einen weiteren Filtrationsprozess (bei der Rheopherese) das fragliche Pathogen entfernt. Das gereinigte Plasma wird dem Patienten wieder zugeführt.

Das Prinzip der klinisch in einigen Zentren bereits routinemäßig angewandten H.E.L.P.-Apherese ist in Abb. 8 dargestellt. Die Fibrinogensenkung im Blutplasma senkt die Plasmaviskosität und reduziert die Neigung zur Aggregation zellulärer Blutbestandteile. Im Gegensatz zur hypervolämischen Hämodilution mit Dextran oder HES bleibt der Hämatokrit und damit die Sauerstofftransportkapazität des Blutes konstant. Das Absenken von LDL und Cholesterin führt auch zur Verbesserung der endothelialen Funktion.

Zwei prospektive, randomisierte Studien mit hohem Evidenzniveau von Suckfüll u. Mitarb. untersuchten die Therapie mit H.E.L.P.-Apherese im Vergleich zur leitliniengerechten Standardtherapie mit Prednisolon, HES und Pentoxifyllin [195,196]. In Bezug auf die Erholung der durchschnittlichen Tongehörschwelle fand sich in diesen Studien insgesamt eine Tendenz zur Überlegenheit der Apherese-Therapie (statistisch nicht signifikant). In einer multizentrischen Studie zeigte sich im Bezug auf das 50%-Sprachverständnis für Zahlwörter ein statistisch signifikant größerer Hörgewinn durch H.E.L.P.-Apherese nach 48 h, nicht aber 6 Wochen nach Therapie. Insbesondere profitierten Patienten mit hohen LDL- und Fibrinogen-Spiegeln von der H.E.L.P.-Apherese [196]. Damit konnten Suckfüll u. Mitarb. zumindest die Gleichwertigkeit der H.E.L.P.-Apherese zur gewähl-

Flußschema der H.E.L.P. LDL-Apherese

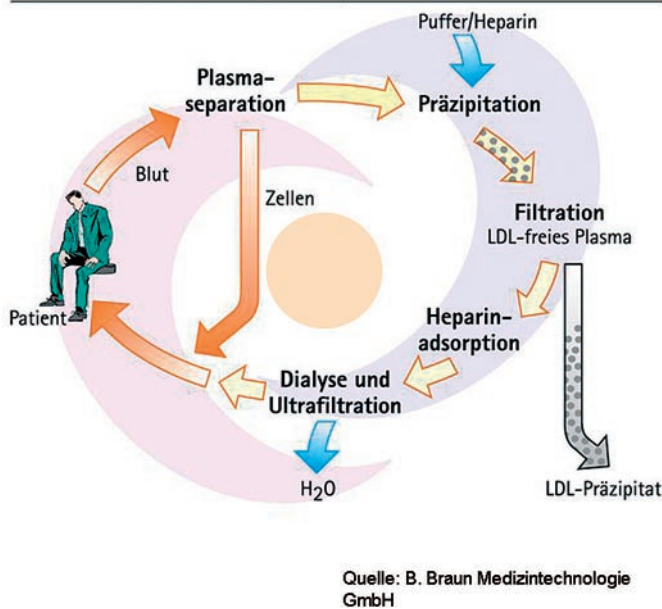


Abb. 8 Hörsturztherapie durch extrakorporale Fibrinogenabsenkung. Bei der H.E.L.P.[®]-Apherese (Heparin induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation, Fa. B. Braun Medizintechnologie GmbH, Melsungen) werden LDL, Lipoprotein (a) und Fibrinogen bei saurem pH von 5,12 mittels Heparin im extrakorporalen Kreislauf aus dem Plasma gefällt und abfiltriert. Das gereinigte Plasma passiert anschließend einen Heparinadsorber und einen Dialysator zur Entfernung des Puffers. Die dadurch erzielte Reduktion großmolekularer Plasmaproteine verbessert die Fließeigenschaften des Blutes.

ten bis zu zehntägigen Standardtherapie mit Glukokortikoiden und Rheologika zeigen, wobei die Apherese-Therapie nur zirka zwei Stunden dauerte. Eine weitere, zukünftige Differenzierung des Therapieerfolges nach audiologischen Einschlusskriterien (z. B. verschiedene Audiogrammformen, siehe auch Abb. 11) lässt hier möglicherweise ein Patientenkollektiv mit besonders hohem Nutzen der Apherese-Therapie hervortreten.

Die H.E.L.P.[®]-Apherese ist apparativ aufwändig und zu ihrer Anwendung müssen spezielle strukturelle, technische und personelle Voraussetzungen erfüllt werden (siehe Apherese-Standard der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie e.V.). Allerdings muss bei der Betrachtung ökonomischer Gesichtspunkte berücksichtigt werden, dass sich in o.g. Studie eine etwa zweistündige ambulante Apherese als äquivalent wirksam zu einer zehntägigen stationären Infusionstherapie mit Prednisolon erwiesen hat [196]. Kürzlich haben Ullrich u. Mitarb. eine Modifikation der H.E.L.P.-Apherese – „spezifische Fibrinogen-Apherese“ – empfohlen, welche noch in kontrollierten Studien getestet werden soll [197]. Die Ergebnisse einer laufenden prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie zur Hörsturztherapie mittels *Rheopherese* stehen noch aus.

4.2 Magnetstimulation

Bei der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) handelt es sich um ein Verfahren zur Untersuchung und Behandlung von zentralnervösen Phänomenen und Störungen im Bereich des Kortex. Mit der rTMS kann nicht-invasiv die kortikale Erregbarkeit lokal gemessen und moduliert werden (für eine

Übersicht siehe Hallett (2000), [198]). Dabei werden durch eine Spule, die auf die Schädeloberfläche aufgelegt wird, kurz dauernde (100 bis 300 ms) elektromagnetische Felder (Stärke 1,5 bis 2 Tesla) induziert. Der schnelle Auf- und Abbau dieser elektromagnetischen Felder wiederum induziert korrespondierend elektrische Felder, die die darunterliegenden Neurone im Kortex aktivieren. Einerseits ist durch die Anwendung hoher Stimulationsfrequenzen (>10 Hz) eine vorübergehende Störung kortikaler Funktionen und damit die Prüfung der funktionellen Bedeutung kortikaler Areale möglich. Andererseits kann mit niedrigeren (ca. 1 Hz) Stimulusfrequenzen eine Verringerung der kortikalen Aktivität im stimulierten Areal über einen Zeitraum von bis zu 30 Minuten erreicht werden [199,200]. Diese Erkenntnisse bilden eine Grundlage für die Prüfung therapeutischer Effekte der rTMS auf dem Gebiet des chronischen, subjektiven Tinnitus.

Diese Hoffnungen beruhen vor allem auf folgenden Erkenntnissen:

1. Sowohl Tinnitus als auch Hörverlust sind mit der Reorganisation bestimmter Gebiete des zentralen auditorischen Systems assoziiert [201,202].
2. Wahrnehmung von Tinnitus ist assoziiert mit einer Hyperaktivität temporo-parietaler kortikaler Gebiete [203].
3. Durch gezielte transkranielle Magnetstimulation dieser Areale kann ein supprimierender Effekt auf die Tinnituslautstärke in einem Teil der so behandelten Patienten zumindest für kurze Zeit erreicht werden [200].

Mit Hilfe moderner bildgebender Verfahren kann bei Tinnitus-Patienten eine Hyperaktivität kortikaler Areale dargestellt werden, welche auch sonst in der Wahrnehmung und Verarbeitung auditorischer Informationen beteiligt sein sollen (Abb. 9) [203]. Analogien zu Veränderungen im somatosensorischen System zum Beispiel bei der fokalen Dystonie oder beim Phantomschmerz [204] führten zur Hypothese, dass einige Formen des Tinnitus auf maladaptiven neuroplastischen Veränderungen beruhen, welche einer Verminderung oder anderen Veränderung des Inputs des auditorischen Nerven zu höhergelegenen Abschnitten der Hörbahn folgen. Die rTMS basiert also auf dem neurophysiologischen Modell einer Enthemmung des zentralen auditorischen Systems, welche sich in einer irregulären Hyperaktivität verschiedener Abschnitte der Hörbahn widerspiegelt. In einer aktuellen Arbeit nutzten Plewnia u. Mitarb. eine hochfrequente rTMS (10 Hz) zur Erzeugung einer kurzdauernden funktionellen Läsion im Kortex durch vorübergehende Störung der Aktivität verschiedener Hirnregionen, die potenziell an der Tinnituswahrnehmung beteiligt sind [200]. Die Autoren konnten zeigen, dass sofort nach rTMS der Tinnitus bei der Mehrzahl der Patienten in seiner Lautstärke vermindert oder komplett verschwunden war, wenn links temporal oder links temporo-parietale kortikale Regionen (Brodmann Region 42, 22, 21) stimuliert wurden (Abb. 10). Als intraindividuelle Kontrolle fungierten Schädelregionen, bei deren Stimulation keine Wirkung auf den Kortex zu erwarten ist.

Neben den vorübergehenden Effekten der Hochfrequenz-rTMS sind länger anhaltende Beeinflussungen der kortikalen Erregbarkeit und mithin unterschiedlicher zentralnervöser Störungen durch niederfrequente rTMS beschrieben worden [199,205]. Auch bei Tinnitus sind länger andauernde supprimierende Effekte

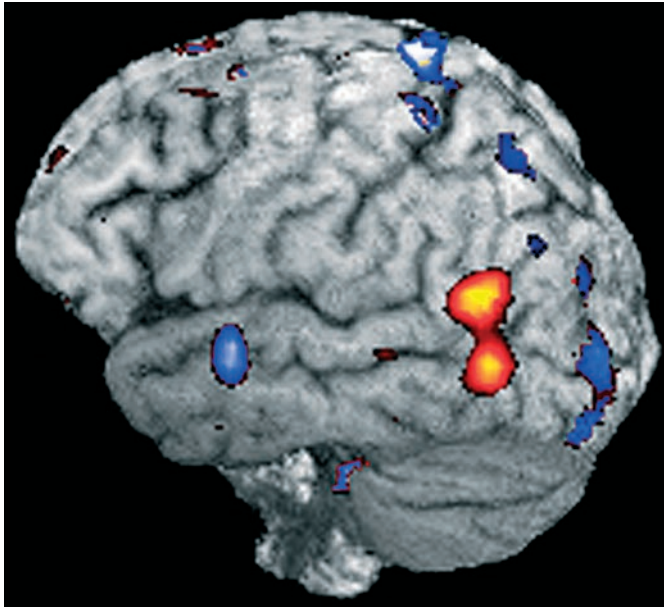


Abb. 9 Individuelle, tinnitusassoziierte Aktivierungsmaxima im Kortex. Um zu individuellen, mit der Tinnituswahrnehmung assoziierten Aktivierungsmustern im Kortex zu gelangen, werden PET-Aufnahmen ohne Tinnituswahrnehmung (Suppression durch i.v. Lidocain-Gabe) von Aufnahmen während der Wahrnehmung des Tinnitus subtrahiert. Dadurch ist es möglich, die Magnetstimulation auf das individuelle, tinnitusassoziierte Aktivierungsmaximum, welches in den „On-off“-PET-Untersuchungen charakterisiert wurde, zu fokussieren (mit freundlicher Genehmigung, Dr. C. Plewnia, Dr. M. Reimold, Tübingen).

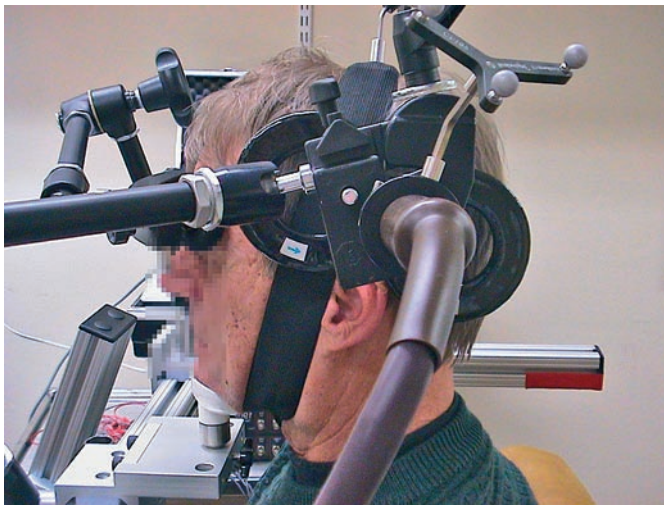


Abb. 10 Neuronavigationsgestützte transkranielle Magnetstimulation zur Modifikation der Wahrnehmung von Ohrgeräuschen. Neuronavigationsgeräte (z. B.BrainsightTM-Frameless, Magstim Co., Whitland, GB) erlauben die individuelle Führung der TMS-Stimulationsspule zu einem mit Hilfe einer bildgebenden Untersuchung (zum Beispiel fMRT, PET) identifizierten Ziel (siehe Abb. 9). Dadurch wird die zielgenaue Stimulation vordefinierter kortikaler Areale ermöglicht (mit freundlicher Genehmigung, Dr. C. Plewnia, Tübingen). Ein Routine-Einsatz dieses Verfahrens zur Tinnitus-Behandlung kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt mit bisherigen Forschungsergebnissen nicht begründet werden.

te auf chronischen Tinnitus mit Hilfe niedrigfrequenter rTMS erzeugt worden [206,207] (C. Plewnia, persönliche Kommunikation). Dadurch ist die Möglichkeit einer therapeutischen Nutzung der transkraniellen Magnetstimulation nicht unbegründet. Trotzdem sollte noch nicht gar zu euphorisch von einem „neuen Therapieverfahren“ bei Tinnitus gesprochen werden. Klinische Studien zur Anwendbarkeit, Sicherheit und Effektivität bei Patienten mit chronischem Tinnitus fehlen bisher.

4.3 Elektrische Stimulation

Elektrische periphere Stimulation bei Tinnitus. Versuche, durch elektrische Stimulation Ohrgeräusche zu behandeln, gehen schon über 200 Jahre zurück (zitiert nach [208]). Hierbei wurden transkutane mastoidale, tympanale, promontoriale oder intracochleäre Methoden mit unterschiedlichen Erfolgsraten untersucht. Eine Übersicht findet sich in Okusa (1993) [208]. Kontrollierte Studien fehlen jedoch weitgehend.

Elektrische Stimulation des auditorischen Kortex bei Tinnitus. In einer aktuellen neurochirurgischen Arbeit wurde der Gedanke der Beeinflussung von Tinnitus durch externe Stimulation kortikaler Areale weitergeführt [209]. Die Untersuchung dieser Hypothese erfolgte in Anlehnung an die erfolgreiche Implantation einer kortikalen Stimulationselektrode bei Phantomschmerzen. Aufgrund der Erkenntnisse, dass transkranielle Magnetstimulation die kortikale Erregbarkeit temporär beeinflussen kann, sollte dieser fokale und zeitweilige Effekt durch eine kontinuierliche elektrische Stimulation in einen dauerhaften Effekt umgewandelt werden. Bei einer Patientin mit chronischem Tinnitus wurde zunächst der auditorische Kortex in einem Gebiet fokaler Reorganisation, welches durch funktionelle MRT bestimmt wurde, mittels neuronavigationsgeführter TMS gezielt stimuliert und der Tinnitus damit temporär unterdrückt. Ebenfalls mit Unterstützung eines Neuronavigationssystems wurde dann eine Elektrode zur elektrischen Stimulation über den auditorischen Kortex im Rahmen einer Kraniotomie implantiert. Das mit einem Kabel verbundene Elektrostimulationsgerät wurde in der Bauchwand der Patientin implantiert. Nach wiederholter Adaptation der Stimulusparameter (Stromstärke, Impulsfrequenz und Impulsdauer) wurde von der Patientin ein tinnitusfreies Intervall im Nachbeobachtungszeitraum von nahezu einem Jahr berichtet. Die Autoren schließen aus dem berichteten Fall, dass die fokale, extradurale, elektrische Stimulation von Regionen kortikaler Reorganisation eine geeignete Methode zur vollständigen Supprimierung von kontralateralem Tinnitus ist. Die transkranielle Magnetstimulation wird als Methode für die nicht-invasive Untersuchung und Auswahl von Kandidaten für die Implantation solcher extraduraler Elektroden angesehen.

Neben der wissenschaftlichen Bedeutung dieses Fallberichtes bleibt die Zweckmäßigkeit, Sicherheit, Effektivität und die Angemessenheit dieser Art der Tinnitustherapie kritisch zu diskutieren. Beachtet werden sollten hier insbesondere Mechanismen der kortikalen Reorganisation bzw. Plastizität auch bei chronischer elektrischer Stimulation des Kortex [202].

4.4 Akustische Stimulation

Rauschgeneratoren („Noiser“) kommen im Rahmen der **Tinnitus-Retraining-Therapie (TRT)** zur Anwendung. Die „klassische“ Tinnitus-Retraining-Therapie ist eine Geräuschtherapie

kombiniert mit der Beratung (Counseling) auf Grundlage des neurophysiologischen Tinnitusmodells nach Jastreboff und Hazell (1993) [210,211], (Erläuterung siehe unten). Diese Rauschgeneratoren erzeugen ein gleichmäßiges Rauschen mit einem breiten Frequenzspektrum. Durch den Einsatz eines emotional möglichst indifferenten Rauschens soll besonders bei niedriger Umgebungslautstärke die akustische Hintergrundaktivität erhöht werden. Durch eine Verminderung des Signal-Rausch-Abstandes (Tinnitus vs. akustische Hintergrundaktivität) soll die subjektive Wahrnehmung des Tinnitus reduziert werden. Auf der gleichen Grundlage spielt auch die Versorgung mit Hörgeräten bei Schwerhörigkeit eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Ohrgeräuschen.

Nach dem Modell von Jastreboff u. Mitarb. ist der Tinnitus ein Produkt abnormer Aktivitätssteigerung in der Hörbahn, die in höheren auditorischen Zentren als Geräusch oder Ton wahrgenommen wird, wobei Emotions- und Aufmerksamkeits-steuernde zentralnervöse Strukturen eine wesentliche Rolle spielen. Eine psychologische Betreuung wird von Jastreboff nicht als Bestandteil der TRT-Therapie angesehen. Kontrollierte Studien, die eine Wirksamkeit der TRT dokumentieren, fehlen. Die Wirkung der klassischen Tinnitus-Retraining-Therapie kann deshalb nach dem derzeitigen Wissensstand noch nicht als belegt gelten [212,213]. Insbesondere haben inzwischen mehrere Arbeiten gezeigt, dass der zentrale Bestandteil der TRT – die apparative Versorgung mit Rauschgeräten oder Tinnitusinstrumenten (Hörgerät plus Rauschgerät) – keinen nachweisbaren Einfluss auf das Therapieergebnis zeigt. Goebel u. Mitarb. verglichen eine kognitiv-verhaltensorientierte Therapie bestehend aus Counseling, Stressmanagement, Aufmerksamkeitslenkung und kognitiver Umstrukturierung mit und ohne zusätzliche Rauschgeneratoren. Beide Gruppen kamen zu einem ähnlichen Therapieergebnis und waren einer reinen Rauschgerät-Therapie weit überlegen, welche sich wiederum von einer Wartegruppe ohne Therapie nicht unterschied [214]. Auch Delb u. Mitarb. (2002) fanden in ihrer prospektiven, kontrollierten Studie zur kombinierten Anwendung von TRT und Gruppenverhaltenstherapie im Vergleich zu einer Wartekontrollgruppe eine Wirksamkeit des auf Counseling, multimodaler verhaltensorientierter Psychotherapie und Versorgung mit Hörgeräten beruhenden Konzeptes. Der Nachweis des Nutzens einer zusätzlichen Rauschgeräteversorgung konnte auch hier nicht erbracht werden [215]. McKinney u. Mitarb. kamen in ihren Untersuchungen zu dem Schluss, dass das wichtigste Element der TRT das direktive Counseling ist [216]. Beim Habituationstraining ist deshalb einem aktiven, kognitiv-behavioralen Therapieansatz gegenüber einer passiven, auf die Versorgung mit Rauschgeneratoren (Masker/Noiser) abgestellten Therapie der Vorzug zu geben.

4.5 Verhaltensmedizinische Therapie bei Tinnitus

Gerade bei der Behandlung des chronischen Tinnitus haben sich verhaltensmedizinische den medikamentösen und hauptsächlich akustischen Therapieverfahren gegenüber als effektiver erwiesen. Für eine Metaanalyse zur Therapieeffektivität medikamentöser und psychologischer Therapien bei chronischem subjektivem Tinnitus siehe auch Schilter u. Mitarb. (2000) [217]. Andere Übersichten finden sich z. B. in Dobie (1999), von Wedel und von Wedel (2000) und in Andersson und Lyttkens (1999) [213,218,219].

Als Erweiterung und Modifikation der „klassischen“ TRT schlägt die „Arbeitsgruppe Retraining“ der ADANO ein kombiniertes medizinisch-psychologisches Vorgehen vor. Der Definition nach ist die deutsche Tinnitus-Retraining-Therapie (TRT-ADANO) „... ein Konzept zur ambulanten Therapie des dekompenzierten Tinnitus, welches auf der Basis umfassender Diagnostik durch HNO-Ärzte (siehe „Leitlinie Ohrgeräusche“ der DGHNO) ausgehend von den Modellvorstellungen von Jastreboff und Hazell [210] eine interdisziplinäre Therapie einleitet, die unter fakultativer Zuhilfenahme psychologischer sowie akustisch-apparativer Behandlungsmaßnahmen den Patienten in enger Anbindung weiter betreut. Das Konzept setzt die aktive Mitarbeit des Patienten voraus“ (zitiert aus von Wedel und von Wedel 2000 [213]). Ziel der Behandlung des chronischen Tinnitus ist die dauerhafte Gewöhnung an das Ohrgeräusch (Habituation).

Als wesentliche Elemente enthält die Tinnitus-Retraining-Therapie (TRT-ADANO) ein Grundmodul mit weiterführender Diagnostik und ausführlicher Beratung (Counseling) sowie ein Folgemodul mit dem eigentlichen Retraining. Wesentliche Aspekte des *Grundmoduls* sind die „weiterführende, im Einzelfall sinnvolle HNO-ärztliche Tinnitusdiagnostik“ einschließlich des „Tinnitus-Fragebogens nach Goebel und Hiller 1998 [220] zur Ermittlung des Schweregrades und als Basis der Therapiekontrolle“ sowie die psychologische Diagnostik, das Counseling und die Erarbeitung eines individuellen Tinnitus-Modells. Im Rahmen des *Folgemoduls* erfolgen die „Entscheidung, Einleitung und ggf. Verordnung der apparativ-akustischen Maßnahmen (Hörgeräte, Rauschgeräte) durch den HNO-Arzt in enger Zusammenarbeit mit einem Hörgeräteakustiker“ und die „weiterführenden, regelmäßigen Beratungen durch den HNO-Arzt und/oder den Psychotherapeuten inklusive der entsprechenden Verlaufsdagnostik, in der Regel über 18 Monate“ (teilweise zitiert aus: TRT-ADANO 2000, [213]). Die TRT-ADANO stellt also eine Erweiterung des ursprünglichen Jastreboff-Konzepts dar, indem eine psychologische Diagnostik und ggf. psychotherapeutische Mitbehandlung zum integrierten Bestandteil der TRT wird. Detaillierte Manuale für die verhaltensmedizinische Behandlung in Ergänzung zur Tinnitus-Retraining-Therapie bieten zum Beispiel die Bücher von Hesse u. Mitarb. (1999) und Delb u. Mitarb. (2002) [221,222].

Grundlage der hohen Wertigkeit eines kognitiv-behavioralen Ansatzes der Tinnitus- (und auch Hyperakusis-) Therapie ist ein vom neurophysiologischen Modell der Tinnitushyperaktivierung (Jastreboff) auf perzeptiver Ebene grundlegend zu unterscheidendes Modell der zentralen Tinnitus-Sensibilisierung. Im Mittelpunkt steht eine kognitive Überempfindlichkeit (Sensitivierung) für den Tinnitus [223]. Die Diagnose einer Tinnitusensibilisierung ergibt sich aus der Diskrepanz zwischen niedriger Tinnituslautheit bei der audiologischen Tinnitusbestimmung und der starken subjektiven Tinnituslautheit bei Messung mit einer Analogskala [223].

Unter der Bezeichnung **Tinnitus-Desensibilisierungs-Therapie (TDT)** wird eine Kombination von überwiegend verhaltensmedizinischen Behandlungsverfahren verstanden, die als Therapieergebnis die Habituation über eine primär kognitive Desensibilisierung anstreben. Hierbei handelt es sich um aktive Lernprozesse, die die Mitarbeit des Patienten in besonderem Maße erfordern. Ein Ziel der Durchführung der kognitiven Verhaltensproze-

duren ist es z. B., durch einen spezifischen Lernprozess die Wahrnehmungsschwelle für den Tinnitus u. a. mit Hilfe erlernter, konkurrierender Reize zu regulieren. Verschiedene Autoren haben die Therapieansätze, die im Rahmen der TDT angewendet werden, in prospektiven, kontrollierten Kohortenstudien untersucht. Bestandteile einer kognitiv-verhaltensorientierten Therapie sind z. B. in den Arbeiten von Delb u. Mitarb. (2002), Kröner-Herwig u. Mitarb. (1997) und bei Greimel und Biesinger (1999) beschrieben [215,224–227].

In zwei qualitativ hochwertigen prospektiven, kontrollierten Studien (Evidenzgrad IIb nach Oxford-Grading) zeigte sich die strukturierte kognitive Verhaltenstherapie den Vergleichskohorten gegenüber statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen [215,226].

4.6 Hörtraining und Klangtherapie

Hörtraining spielt eine Rolle bei der Wiederherstellung gestörten Hörens, z. B. als Teilschritt eines standardisierten Ablaufs bei der Versorgung mit einem Hörgerät. Spezialeinrichtungen zur Therapie und Rehabilitation von Hörstörungen mit erprobten, wissenschaftlich fundierten Therapiekonzepten verwenden ihre eigenen Programme des gezielten aktiven Hörtrainings insbesondere bei hochgradigen Hörverlusten oder im Zusammenhang mit einer Hörgeräteversorgung.

Unterschieden werden davon müssen z. B. das „Hörtraining nach Tomatis“ und die Klangtherapie nach Berard, Nyffenegger oder modifizierte Vorgehensweisen. Hierzu existiert eine gemeinsame Stellungnahme der ADANO, der Gesellschaft für Neuropädiatrie und der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (www.dgpp.de/cons_tomat.pdf). Entsprechend dieser Stellungnahme können derzeit aufgrund mangelnder wissenschaftlicher Grundlage und Evaluation weder das Hörtraining nach Tomatis noch die Klangtherapie oder modifizierte Verfahren empfohlen werden.

5 Konservative Behandlung verschiedener Hörstörungen

5.1 Hörsturz

5.1.1 Spontanheilung und Behandlung mit Placebo

Für die Beurteilung des Erfolges einer Therapie ist naturgemäß der Vergleich mit den Resultaten der Spontanheilung bzw. einer Therapie mit Placebo notwendig. Beim Hörsturz liegen diesbezüglich nur wenige Erkenntnisse vor.

Spontanheilung bei Nulltherapie. Mattox und Simmons (1977) berichten von einer vollständigen Hörerholung bei 35% (10 von 28 Patienten, Tab. 3 in [11]) und von einer vollständigen oder „guten“ Hörerholung bei 57% (16 von 28 Patienten, Tab. 3 in [11]) bzw. 65% (aus Diskussion in [11]) ohne jegliche Therapie. Bei Patienten, welche kein Einverständnis zur Therapie im Rahmen einer klinischen Studie gaben und deshalb keine Therapie erhielten, beobachteten Wilson u. Mitarb. (1980) eine spontane, vollständige Hörerholung quantifiziert nach Ton- bzw. Sprachaudiogramm in 29 von 52 Fällen (56%). Bei einem Hörverlust im mittleren Frequenzbereich fanden die Autoren nahezu immer eine Spontanremission. Aber auch wenn nur die akuten idiopathi-

schen Hörverluste im Hochton- und Tieftonbereich (ohne hochgradige Hörverluste, d. h. durchschnittliche Hörschwelle („pure tone average“ = PTA \geq 90 dB HL) und ohne Hörverluste im mittleren Frequenzbereich) berücksichtigt werden, wurde eine Spontanremission bei 17 von 35 (49%) Patienten beobachtet [12]. Die bisher größte Fallserie mit 63 Hörsturz-Patienten ohne Therapie (darunter 24 Patienten mit Placebo-Medikation, siehe unten) legte Weinaug 1984 vor [228]. Der Autor berichtet von einer beobachteten vollständigen Hörerholung bei 68% bzw. einer zumindest teilweisen Hörerholung (Voll- oder Teilremission) bei 89% der Patienten. Eine besonders günstige Prognose bezüglich der Vollremission zeigten hierbei vor allem Patienten jünger als 50 Jahre (Vollremission: 89%) und Patienten mit durchschnittlichen Hörverlusten kleiner als 30 dB (Vollremission: 88%). Moskowitz u. Mitarb. (1984) berichten von einer Hörerholung bei vier von neun Patienten (44%) ohne Therapie, wobei die Quantifizierung der Hörerholung in ihrer Arbeit nur ungenügend angegeben ist [13]. Von Schuknecht wurde in den USA die Spontanremission mit 25% (Vollremission) und 50% (zumindest Teilremission) angegeben, wobei nicht ersichtlich ist, wie diese Daten entstanden sind [229]. Veldmann u. Mitarb. (1993) berichten von einer Hörverbesserung (Ausgangshörverlust und Voll- oder Teilremission nicht angegeben) bei 6 von 19 Patienten (32%) „ohne spezifische medikamentöse Therapie“. Wenn nur die 13 Patienten mit im Westernblot nachgewiesenen mit heterologen Innenohrproteinen vom Schwein kreuzreagierenden Antikörpern betrachtet wurden, fand sich eine Spontanremission bei 46% der Fälle [14]. Chen u. Mitarb. beobachteten eine Spontanremissionsrate von 32 bis 55% (von 52 Patienten) je nachdem, welche audiologischen Kriterien zur Definition einer Remission benutzt wurden [230].

Hörverbesserung unter Placebothherapie. Im Allgemeinen wird angenommen, dass eine Placebothherapie bei vielen Erkrankungen einen potenziellen Nutzen im Vergleich zur Nulltherapie zeigt [231]. Dieser Mythos wurde in einer aktuellen Übersichtsarbeit stark angegriffen. Hrobjartsson und Gotzsche werteten 156 klinische Studien aus, in denen bei über 11000 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen eine Placebothherapie (pharmakologisch, physikalisch oder psychologisch) mit einer Nulltherapie verglichen wurde. Die systematische Übersicht erbrachte keinen Beweis, dass die Placebothherapie der Nulltherapie überlegen ist. Eine Ausnahme scheint es möglicherweise bei kontinuierlichen (im Gegensatz zu binären), subjektiven, von Patienten berichteten Parametern insbesondere bei Schmerz und Phobien zu geben [232,233]. Aufgrund der Parallelen von Schmerz und Tinnitus [204] können hier ähnliche Beobachtungen bezüglich der Placeboeffekte angenommen werden. Dies muss vor allem für die Planung von Fallzahl und Studiendauer bei placebokontrollierten Studien zur Tinnitustherapie berücksichtigt werden. Bei Hörsturzstudien hingegen kann man wahrscheinlich von einer Äquivalenz der bisher angewandten Placebotherapien und einer Spontanheilung bei Nulltherapie ausgehen. Dafür sprechen zwei Gründe. Zum einen handelt es sich bei Hörsturzstudien um objektivere Parameter als z. B. bei Schmerz- oder Tinnitusstudien und somit ist der Placeboeffekt zu vernachlässigen [232,233]. Zum anderen zeigte im Tierversuch die intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung über 60 min neben einer geringen Hämatokritabsenkung keine signifikante Änderung des Sauerstoffpartialdruckes in der Perilymphe, des coch-

Tab. 3 Typische Behandlung von akuten und chronischen Innenohrerkrankungen in verschiedenen Ländern

Land	Hörsturz (HS) Glukokortikoide	„blood flow promoting drugs“	Antioxi- danzen	andere	akustisches Trauma	Akute Ertaubung Therapie	Tympano- skopie?	akuter Tinnitus	chron. Tin./chron. Hyperakusis	Leit- linie?	Bemerkungen
Australien	reg.	reg. (Betahistin) p.o./i.v.	nein	sel., (Famci- clovir, Aciclovir)	abwartend	wie HS	sel.	wie HS + psych.	psych.	nein	
Brasilien	immer (p.o. Prednisolon)	sel. (Pentoxifyllin)	nein	immer (p.o. Valaciclovir)	(Prednisolon)	wie HS	sel.	wie HS + Clonazepam	med. + psych./ „Hearing therapy“ + psych.	nein	„Consensus Meeting“ geplant 2005
Canada	reg. (p.o. Prednison), gltl. intratymp.	sel. (p.o. Betahistin)	nein	sel., Aciclovir	keine Gluko- kortikoide	wie HS	sel.	med. + psych. (z.B. trizyklische Antidepressiva)	psych.	nein	
Ecuador	immer (Prednison)	immer (Nimodipin)	nein	reg. (Aciclovir)	wie HS	wie HS	sel.	wie HS	psych.	ja	
Honduras	fast immer (Dexa oder Methylpred gltl. Betame- thason),	immer, Pentoxifyllin, Flunarizin, gltl. Nimo- dipin	nein	Argininaspartat	wie HS	wie HS	nein	Pentoxifyllin, Flunarizin	gltl. Anxiolytikum/ keine	nein	„Therapie abhängig davon, ob Patien- ten die Medikamente kaufen können“
Honkong, China	immer (p.o. Prednison), stationär	immer (i.v. Pentoxifyllin)	nein	nein	wie HS	wie HS	sel.	wie HS	psych.	ja	Carbogen-Inhalation als Alternative bei Hörsturztherapie geplant
Israel	reg. (Dexa), i.v. + sel. intratymp., stationär	reg. (p.o. Pentoxi- fyllin, Carbogen Inhal.)	nein	sel. (Aciclovir)	k. A.	wie HS	sel.	psych.	psych.	nein	
Italien	reg., Methylpred.	sel., ASS	nein	reg. (Aciclovir)	wie HS	wie HS	sel.	keine Therapie	psych.	nein	
Japan	reg. (i.v., gltl. intra- tymp.), stationär	reg., i.v.	sel., p.o.	nein	wie HS	wie HS	sel.	med., k. A.	med. + psych.	nein	
Kroatien	immer (Methylpred.), stationär	immer (6% HES)	nein	sel. (Aciclovir)	wie HS	wie HS	sel.	med. (Pentoxi- fyllin, Vit. B 6)	keine Therapie	ja	
Litauen	immer (p.o. Prednisolon), stationär, reg. HBO	immer (p.o. Pentoxifyllin)	nein	sel. (i.v. Dextran)	wie HS	wie HS	sel.	wie HS	med. + psych./ keine Therapie	nein	
Mexiko	immer (Dexa), i.v., stationär	i.v., Nimodipin	nein	nein	wie HS	wie HS	nie	wie HS	med./k. A.	nein	„Therapie abhängig von Alter, Krank- heitsbeginn“
Niederlande	immer (p.o. Prednisolon)	nein	nein	sel. (k. A.)	wie HS, gltl. Kalzium- Kanalblocker	wie HS	sel.	wie HS	psych.	k. A.	
Schweiz	reg., p.o.	sel., p.o.	nein	sel.	wie HS	wie HS	sel.	wie HS	psych.	nein	„Behandlung grundsätzlich fallabhän- gig, Hospitalisation selten, mehr bei hochgradigem Hörverlust, Tymp. bei anamnestischen Barotrauma, regional Unterschiede insbesondere bei Tinnitus“
South Africa	reg. (p.o. Prednisolon, Prednison, Methylpred.), stationär/ambulant	reg. (p.o. Betahistin, Nikotinsäure)	nein	reg. (Aciclovir, Valaciclovir)	wie HS	wie HS	sel.	wie HS	med. + psych./ (k. A.)	nein	Therapie abhängig vom Versicherungs- status
Spanien	immer (i.v. Hydro- cortison), stationär,	reg., k. A.	nein	sel. (Aciclovir)	wie HS	wie HS	sel.	med., k. A.	keine Therapie	ja	
Tunesien	immer (i.v. Hydro- cortison), stationär	immer (i.v. Pentoxi- fyllin, Piracetam)	nein	sel. (i.v. Aci- clovir)	wie HS	wie HS	sel.	med. (wie HS, aber p.o.)	med. (k. A.)/nein	nein	

Ergebnisse einer Briefumfrage an die HNO-Gesellschaften aller Länder zur allgemeinen ortsüblichen Therapie von Innenohrerkrankungen. Da innerhalb der einzelnen Ländern Unterschiede in der Behandlung existieren, sind die Angaben als eingeschränkt repräsentativ zu betrachten. k. A.: keine oder keine spezifischen Angaben; med.: medikamentös; psych.: psychosomatisch/ psychologische Intervention; reg.: regelmäßig, sel.: ausgewählte Fälle; ASS: Acetylsalicylsäure; Dexa: Dexamethason; Methylpred.: Methylprednisolon; intratymp.: intratympanal. Wenn nicht als „stationär“ angegeben, dann Behandlung ambulant.

leären Blutflusses und cochleärer, elektrophysiologischer Parameter (Mikrofonpotenzial, Summenaktionspotenzial und auditorisch evozierte Hirnstammpotenziale), so dass die alleinige NaCl (0,9%)-Infusion als Placebo angesehen wird [62].

Mehrere randomisierte klinische Studien verglichen die Therapie mit physiologischer Kochsalzlösung (Placebo) mit der intravenösen Gabe von Dextran und Pentoxifyllin [17], Hydroxyethylstärke und Pentoxifyllin [234], NaCl 0,9% und Pentoxifyllin [17] oder Procain und Dextran [37]. Keine dieser Studien fand einen statistisch signifikanten Unterschied in der absoluten Verbesserung der Hörschwelle zwischen Verum-Medikation und Placebo (siehe Tab. 1). Auch Michel und Matthias (1991) konnten in ihrer randomisierten Studie keinen Nutzen der Therapie mit einem stabilen Prostacyclinanalogon im Vergleich zur Therapie mit einer (geringen Menge) Mannitol in physiologischer Kochsalzlösung zeigen. Die von den Autoren berichtete Vollremissionsrate lag in beiden Gruppen bei 70% [29]. Cinamon u. Mitarb. (2001) führten in einer vierarmigen randomisierten Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Carbogen-Inhalationen oder Prednison (oral) zwei Placebo-Arme (Inhalation von Raumluft oder Placebo-Tabletten) mit. Als „Hörverbesserung“ wurde ein durchschnittlicher Anstieg der Hörschwelle um mindestens 15 dB definiert. Entsprechend ihrer binären Auswertung (Hörverbesserung ja/nein) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen. Wenn man aber eine parametrische Auswertung im Sinne der Betrachtung der durchschnittlichen Hörerholung im Tonaudiogramm entsprechend der Angaben in ihrer Veröffentlichung durchführt, zeigt sich jedoch eine deutliche Tendenz. Die Patienten mit Carbogen-Inhalation erzielten immer die geringsten (4,4 bis 11,8 dB) und die mit Placebo-(Raumluft)-Inhalation behandelten immer die größten Hörverbesserungen (21,4 bis 31,2 dB) unabhängig davon, welcher Frequenzbereich des Tonaudiogramms ausgewertet wurde. Die statistische Signifikanz dieser Unterschiede ist nicht zu beurteilen, da Konfidenzintervalle oder Standardabweichungen in der Arbeit nicht angegeben sind [235].

Unter Zusammenschau der oben genannten Beobachtungen bei Patientengruppen unterschiedlichen Alters und Geschlechts, mit oder ohne Vorhandensein von zusätzlichen Symptomen (Tinnitus und Vertigo) oder kardiovaskulären Risikofaktoren, mit unterschiedlichen Ausgangshörverlusten und Audiogramformen, unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkten (initial und Endpunkt), unterschiedlichen Verfahren bezüglich der Beurteilung der Hörerholung (absolut und relativ) kann man wahrscheinlich von einem durchschnittlichen Wert für die spontane Vollremission von ca. 50%, *gemittelt über alle Hörsturzpationen* ausgehen. Die Verwertbarkeit dieses Schätzwertes ist jedoch sehr eingeschränkt, da die Prognose multifaktoriell bedingt ist. Die Bewertung der Effektivität einer Therapie im Vergleich zum natürlichen Verlauf setzt die Kenntnis der Spontanremission in einem zur Therapiegruppe gleichartigen und gut charakterisierten Patientenkollektiv voraus, welches meist nur in randomisierten, prospektiven Studien gewährleistet werden kann.

5.1.2 Klinische Studien zur Therapie des Hörsturzes

Die derzeitigen allgemeinen Therapieansätze beim Hörsturz sind Therapie mit Glukokortikoiden, rheologische Therapie (nicht aber die primär gefäßerweiternde Therapie), ionotrope Therapie,

die Reduktion des Endolymphvolumens, Gabe von Antioxidanzien, die Thrombozytenaggregationshemmung, die Fibrinogenabsenkung durch Apherese, die hyperbare Oxygenierung und andere bereits in den Kapiteln 2 bis 4 ausführlich dargestellte medikamentöse und nicht medikamentöse Therapieverfahren. Diese Therapieansätze beruhen auf pathophysiologischen Überlegungen und Krankheitsmodellen sowie Ergebnissen klinischer Untersuchungen. Wichtige nationale und internationale Studien zur Hörsturztherapie der letzten drei Jahrzehnte sind in Tab. 1 zusammengefasst. Es handelt sich hierbei meist um prospektive, randomisierte Therapievergleichsstudien und sog. „Add-on“-Studien, jedoch um nur wenige placebokontrollierte Studien. Die Ausführlichkeit und Qualität der Veröffentlichung von Studienablauf und Studienergebnissen variiert in den aufgeführten Publikationen sehr stark. Auch nach der ersten Veröffentlichung des „CONSORT-Statements zur Verbesserung der Qualität der Berichterstattung randomisierter, kontrollierter, klinischer Studien“ (1996) [236] oder nach Ergänzungen (2001) [237,238] richten sich die meisten Studien nicht nach diesen Vorgaben. Die unbefriedigende Berichtsqualität wurde bei Studien auf dem Gebiet der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde schon mehrfach kritisiert [239]. Häufig fehlen z.B. Angaben zum Screening vor der Randomisierung, zur Methode der Randomisierung, zu den Studienabbruchern und damit zur „Follow-up“-Rate und vor allem zu Konfidenzintervallen bei den Ergebnisberichten. Dadurch wird die Beurteilung der Aussagekraft bzw. des Evidenzniveaus erschwert.

Bei den *Therapievergleichsstudien* in Tab. 1 werden zwei (oder mehrere) Behandlungsmodalitäten bzw. Medikamente miteinander verglichen. Bei den als „Add-on“-Studien bezeichneten Untersuchungen wird die zu prüfende Therapiemodalität bzw. das Medikament zusätzlich zur „Standard“-Therapie verabreicht. In einigen Studien erhielt die Vergleichsgruppe häufig statt der Prüfmedikation ein Placebo, hauptsächlich um Patient und/oder Prüfarzt zu verblinden. Die Prüfung im Vergleich oder zusätzlich zu einer „Standard“-Therapie geschieht vor allem aus ethischen Gesichtspunkten. Da sich weltweit die Therapie mit Glukokortikoiden quasi als „Standard“-Therapie durchgesetzt hat (Tab. 3), sind randomisierte Studien gegen eine *reine Placebo- oder Null-Therapie* in der akuten Phase nicht mehr ohne weiteres durchführbar, ohne möglicherweise mit den Richtlinien des Weltärztebundes in Konflikt zu geraten. In klinischen Studien wird der Vergleich der Effektivität einer Prüfmedikation mit der einer „Standard“-Therapie gefordert, sofern diese vorhanden ist. Dies entspricht dem Punkt 29 der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki in der Version, wie sie derzeit in Deutschland Anwendung findet, d.h. entsprechend der Verabschiedung durch die Generalversammlung des Weltärztebundes Somerset West, Republik Südafrika 1996. Neuere Revisionen, insbesondere die Klarstellung zu Punkt 29, vorgenommen von der Generalversammlung des Weltärztebundes, Washington 2002, welche placebokontrollierte Studien auch bei Vorhandensein erprobter Therapien unter bestimmten Voraussetzungen für ethisch vertretbar hält, kommen in Deutschland derzeit nicht zur Anwendung. Insbesondere bei solchen Studien muss jedoch bei allen Gruppen der Placebo-Effekt bzw. die Spontanheilungsrate berücksichtigt werden (siehe oben).

Vorausgesetzt, die „Standard“-Therapie weist eine Wirksamkeit (gegenüber keiner oder Placebo-Therapie) auf, sind bei Therapievergleichs- und „Add-on“-Studien im Allgemeinen kleinere Effekte als bei Prüfung gegenüber Placebo-Therapie oder Nichtstun zu erwarten. Große Fallzahlen führen zwar unter Umständen trotzdem zu einer „statistischen Signifikanz“. In jedem Fall muss aber auch die Relevanz, d. h. die klinische Bedeutung des Ausmaßes der Hörverbesserung betrachtet werden.

Placebokontrollierte Studien geben wesentlich besser darüber Aufschluss, ob eine Therapie im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Krankheit überhaupt wirksam ist. Sie sind ethisch dann unproblematischer, wenn keine „Standard“-Therapie existiert oder diese ausgeschöpft ist.

Selten anzutreffen im Rahmen der Hörsturztherapie sind so genannte *Cross-Over-Studien*, da sie sich besser bei chronischen Erkrankungen anbieten. Hier erhalten beide Therapiegruppen beide Therapien. Die Behandlung erfolgt für die beiden Gruppen in umgekehrter zeitlicher Reihenfolge.

Eine Sonderform stellen die *retrospektiven Therapievergleichs- und „Add-on“-Studien* dar. Diese werden auch als „*nonconcurrent cohort studies*“ (Synonyme: „*outcomes research*“ oder „*data base research*“) bezeichnet. Die Auswertung erfolgt anhand vorhandener Daten, z. B. aus einer Datenbank. Die Zuteilung zu den Therapiegruppen nach Abschluss der Therapie (ohne Kenntnis des Therapieergebnisses!) bietet neben den häufig inhomogenen Beobachtungszeitpunkten und die häufig hohe Anzahl fehlender Datenpunkte einen Hauptgrund für die Anfälligkeit dieser Studien für Verzerrungen von Therapieergebnissen im Vergleich zu randomisierten Studien. Trotzdem kann auch durch diese Art von Studien bei korrekter Durchführung eine relativ hohe Aussagekraft erreicht werden.

In Tab. 1 wird deutlich, dass die kontrollierten Studien zu verschiedenen, zum Teil entgegen gesetzten Resultaten gelangen. Auch randomisierte, kontrollierte Studien müssen bezüglich ihrer Aussagekraft kritisch analysiert werden, da sie nicht selten in ihrer Qualität z. B. durch niedrige Zahlen nachuntersuchter Patienten, d. h. hohe „Drop-out“- und niedrige „Follow-up“-Raten, oder ausschließliche „Per-Protocol-Analysen“ leiden. Neben den Unterschieden bei Einschlusskriterien, Zeitpunkten des Therapiebeginns, Ausgangshörverlusten, Dosierungen, Therapiedauern etc. erschweren die unterschiedlichen Parameter zur Evaluation der absoluten oder relativen Änderung des Hörvermögens und die unterschiedlichen Evaluationszeitpunkte den Vergleich der verschiedenen Studien untereinander (Tab. 1).

Die Ergebnisse aktueller Metaanalysen im Rahmen von „Cochrane Reviews“ zur Hörsturztherapie mit „Vasodilatoren“, Glukokortikoiden oder HBO standen zum Zeitpunkt der Drucklegung noch aus.

Neben den in Tab. 1 aufgeführten kontrollierten Studien existiert eine große Anzahl unkontrollierter Studien meist im Sinne retrospektiver Aktenauswertungen von Therapieergebnissen nach Behandlung mit einer (ortsüblichen) „Standardtherapie“. Auch die zum Teil sehr großen Fallzahlen sollten aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht über die deutlich verminderte Aussagefä-

higkeit dieser Studien bezüglich der Wirksamkeit einer Therapie hinwegtäuschen. Vorausgesetzt, die Patientenkollektive sind gut charakterisiert, können unkontrollierte Studien mit großen Fallzahlen jedoch von großem Nutzen für den Vergleich mit anderen Therapieformen in vergleichbaren Patientenkollektiven sein. Auch ermöglichen sie die Prognoseabschätzung für Subpopulationen durch Stratifizierung der Gesamtgruppe. Somit bilden sie eine gute Möglichkeit der Identifizierung von Patientenkollektiven z. B. für die Planung und Fallzahlberechnung prospektiver, randomisierter, kontrollierter klinischer Studien.

Unter der Vielzahl dieser Fallserien seien folgende als Auswahl genannt (alphabetische Reihenfolge):

- Baujat et al. 2002, (n = 136, Glukokortikoide, Dextran, Sedativum), [240].
- Byl 1984, (n = 225, Prednison), [241].
- Chen et al. 2003, (n = 266, Prednison), [230].
- Edamatsu et al. 1985, (n = 86, „Drug cocktail“, Stellatumblockade und Carbogen Inhalation), [242].
- Fetterman et al. 1996, (n = 837, Glukokortikoide und „Vasodilatoren“), [243].
- Hultcrantz et al. 1994, (n = 101, Dextran, Nikotinsäure, Vitamin B), [244].
- Inci et al. 2002, (n = 51, HBO), [69].
- Kanzaki et al. 1988, (n = 183, Glukokortikoide), [245].
- Kau et al. 1997, (n = 359, HBO bei Therapieversagern), [70].
- Leunig et al. 1995, (n = 118, HES), [246].
- Linßen und Schultz-Coulon 1997, (n = 145, Naftidrofuryl), [247].
- Maassen et al. 2002, (n = 57, Dextran und Procain bei verzögertem Therapiebeginn), [248].
- Michel et al. 2000, (n = 1001, Prednisolon, Dextran, Pentoxifyllin), [249].
- Michels und Matzker 1988, (n = 548, Xanthinolnikotinat oder Naftidrofuryl in Lävulose oder Naftidrofuryl in HES oder Dextran), [250].
- Minoda et al. 2000, (n = 250, „Drug cocktail“, HBO, Stellatumblockade, Glukokortikoide), [251].
- Mosnier et al. 1998, (n = 144, Glukokortikoide, Vasodilatoren), [252].
- Murakawa et al. 2000, (n = 522, HBO), [71].
- Nakashima et al. 1998, (n = 546, HBO), [72].
- Samim et al. 2004, (n = 68, Prednison, Dextran and Piracetam), [253].
- Shiraiishi et al. 1993, (n = 98, Batroxobin, Vasodilatator, Dextran und Vitamine), [254].
- Wilkins et al. 1987, (n = 109, Medikamenten-Cocktail: Dextran, Histamin, Diatrizoat, „Steroide“, „Vasodilatoren“, Carbogen), [255].
- Wisen und Aziz 1981, (n = 112, Medikamenten-Cocktail), [256].
- Zadeh et al. 2003, (n = 51, Glukokortikoide + Antiviral), [257].
- Zastrow und Arndt 1987, (n = 202, Naftidrofuryl und Dextran, NaCl 0,9%, Glucose oder Laevulose-Lsg.), [258].

Die Übersicht und Kommentierung durchgeführter kontrollierter klinischer Studien in Tab. 1 soll dem Leser ein eigenes Urteil über die vorliegende externe Evidenz zur Wirksamkeit verschiedener Behandlungsmethoden bei Hörsturz ermöglichen. Auch bei den qualitativ hochwertigen, doppelblinden, randomisierten,

placebokontrollierten Studien sollte bedacht werden, dass das Fehlen eines Beweises der Wirksamkeit noch kein Beweis der Unwirksamkeit ist.

Die Behandlung des akuten Hörverlustes erfolgt letztendlich auf individueller Basis entsprechend der vermuteten Pathophysiologie, unter Einbeziehung der besten, verfügbaren externen Evidenz und unter Berücksichtigung von Risiken, Nebenwirkungen, ökonomischen Gesichtspunkten und dem individuellen Behandlungsbedürfnis des Patienten. Glukokortikoide scheinen bei den meisten akuten Hörverlusten die durchschnittlich besten Therapieergebnisse zu erzielen. Ihre Anwendung ist am ehesten durch externe Evidenz abgesichert und sie haben sich deshalb international als „Standard“ durchgesetzt (Tab. 1 u. 3).

Von besonderem Interesse ist auch die therapeutische Anwendung von Magnesium bei akuten Hörverlusten. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie fanden Nageris und Mitarbeiter eine statistisch signifikant größere Verbesserung der durchschnittlichen Hörschwelle durch zusätzliche orale Gabe von Magnesiumaspartat im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Glukokortikoiden [259].

Bei erhöhten Plasmafibrinogenspiegeln z. B. erscheint eine Fibrinogen/LDL-Apherese geeignet. Eine Tieftonschwerhörigkeit mit Verdacht auf eine endolymphatische Hydropskrankung wird derzeit eher mit einer Dehydratationstherapie behandelt. Primäre Vasodilatoren sind in der Therapie der akuten Hörminderung kontraindiziert, da sie über Steal-Effekte zur Umverteilung des Blutflusses und einer Minderdurchblutung der Cochlea führen können. Bei klinisch vermuteter viraler oder immunpathologischer Genese kann eine spezifische antivirale oder immunsuppressive Therapie am sinnvollsten sein (siehe unten).

5.1.3 Leitlinie Hörsturz der DGHNO

In Deutschland existiert im Gegensatz zu vielen anderen Ländern (Tab. 3) eine Leitlinie zur Behandlung des Hörsturzes. Der Konsensusbericht wurde im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses zur Konsensfindung im Auftrag des Präsidiums der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO) erstellt (letzte Überarbeitung: Januar 2004) [260]. In dieser Leitlinie gibt die nationale Konsensuskonferenz Behandlungsvorschläge zur Differenzialtherapie des Hörsturzes (auszugsweise wiedergegeben mit freundlicher Genehmigung der DGHNO), (Abb. 11).

Die von der Kommission als *obsolet angesehenen Behandlungsverfahren* sind:

- Sauerstoffatmung bei normalem atmosphärischem Druck
- Ozon
- UV-Licht
- Jede Form von Lasertherapie, auch in Verbindung mit z. B. Ginkgo u. ä. Präparaten
- Suggestive Psychotherapie
- Alleinige Akupunktur
- Eigenblutbehandlung
- *Vasodilatativa* (siehe Text).

5.2 Akutes akustisches Trauma

Die Therapie der akuten akustischen Traumata (Knalltrauma, Explosionstrauma und akute Lärmschädigung) wird in Anlehnung an die Therapie des Hörsturzes durchgeführt, wobei hier weniger kontrollierte, randomisierte klinische Studien als beim Hörsturz vorliegen.

1980 berichteten Eibach und Börger, dass keine der von ihnen polypragmatisch angewandten Therapien einer Behandlung mit Placebo und physiologischer Kochsalzlösung überlegen war [261]. Im Gegensatz dazu fand Pilgramm (1991) eine signifikant größere Hörverbesserung, wenn Patienten intravenös rheologisch mit **HES** oder **Dextran** statt mit physiologischer **Kochsalzlösung** behandelt wurden [262]. Die zusätzliche Therapie mit Naftidrofuryl in Kombination mit Dextran führte jedoch nicht zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse [263]. In einer prospektiven, randomisierten placebokontrollierten Studie fanden Probst u. Mitarb. (1992) wie beim Hörsturz auch bei akustischem Trauma keinen Unterschied bezüglich der relativen Hörverbesserung, wenn die Patienten mit **Dextran und Pentoxifyllin**, **NaCl 0,9% und Pentoxifyllin** oder mit **NaCl 0,9% und Placebo** behandelt wurden [17].

Entsprechend der Berichte von Pilgramm u. Mitarb. verbessert eine zusätzliche hyperbare Sauerstofftherapie die Therapieergebnisse bezüglich Hörverlust und Tinnitus nach Knalltrauma [264]. Die Untersuchung an 500 Patienten in 10 Gruppen mit unterschiedlichen Medikationen zeigte den besten Effekt bei der Kombination von HBO mit Dextran oder HES [265].

Die klinische Prüfung des Kalzium-Kanalblockers **Diltiazem** zur Verhinderung von Hörschwellenverschiebungen durch Bohrlärm während otolithischer Eingriffe zeigte keine protektive Wirkung dieser Substanz allerdings bei insgesamt geringem Lärmtrauma [266].

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie an Rekruten konnte gezeigt werden, dass durch prä- und paraexpositionelle Gabe von **Magnesiumaspartat** während einer zweimonatigen Phase regelmäßiger Schießübungen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit eines permanenten Hörverlustes verhindert werden kann [267].

Für eine Übersicht aktueller tierexperimenteller Studien mit weiteren Medikamenten zur Protektion und Therapie akuter akustischer Traumata siehe z. B. Plontke und Zenner (2004) [79].

5.3 Virus-assoziierte und entzündlich-toxische Innenohrschwerhörigkeit

Sowohl bei akuten Mittelohrentzündungen, als auch bei der Otitis externa bullosa haemorrhagica („Grippeotitis“, „bullous myringitis“) und beim Zoster oticus können begleitend Innenohrschwerhörigkeiten auftreten. Während beim **Zoster oticus** eine Reaktivierung von Varizella-Zoster-Viren als gesichert gilt, ist der Mechanismus der Innenohrschädigung bei der **akuten Otitis media** und bei **Otitis externa bullosa haemorrhagica** nicht geklärt. Verschiedene Hypothesen sind hier schon seit langem Gegenstand der Forschung. Zahlreiche tierexperimentelle und klinische Untersuchungen bestätigen für respiratorische Viren eine wichtige Rolle bei der Ätiologie und Pathogenese der akuten

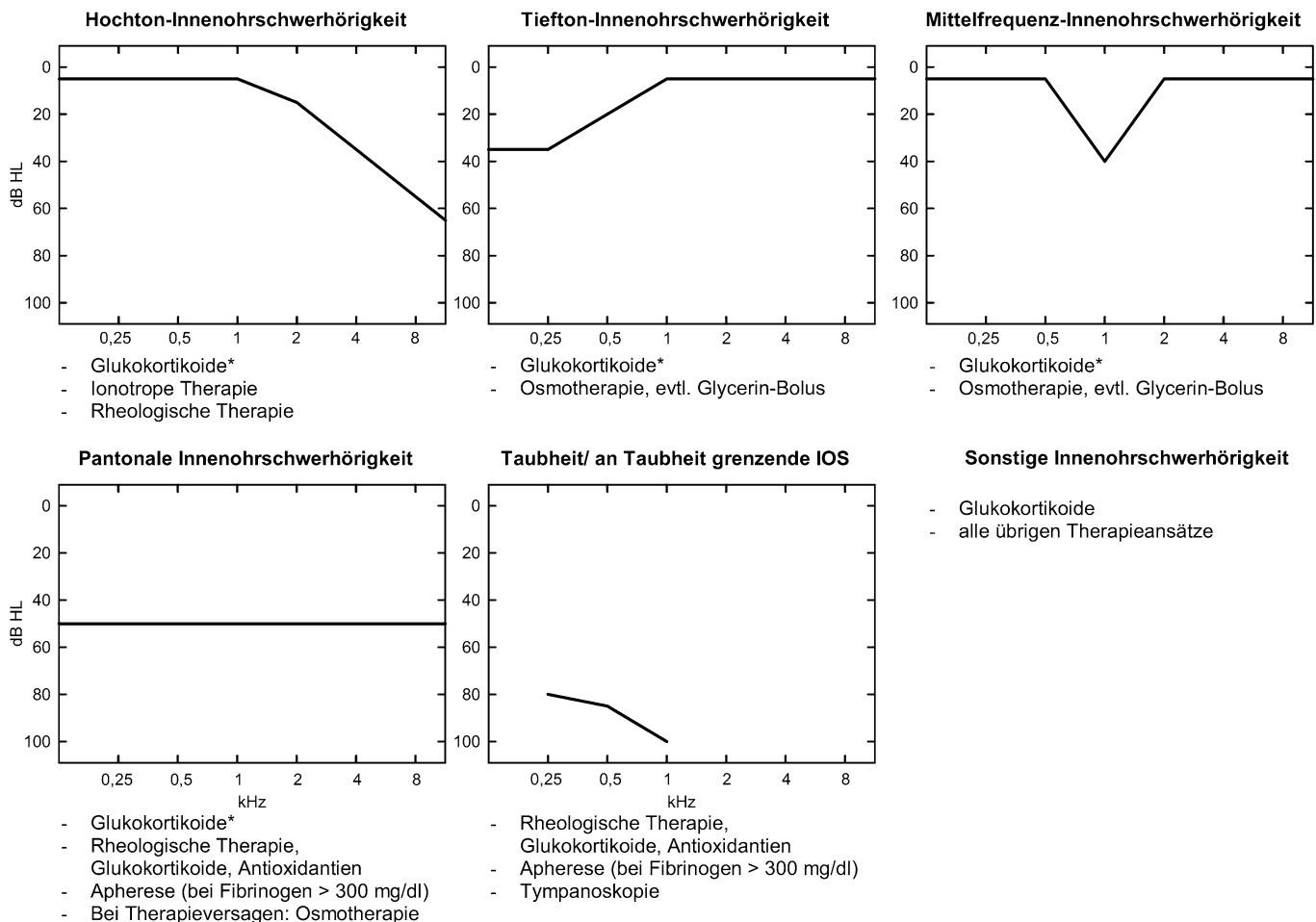


Abb. 11 Leitlinie Hörsturz der DGHNO (2004). Differenzialtherapie des Hörsturzes nach Audiogrammform. Behandlungsvorschläge zur Differenzialtherapie der akuten, idiopathischen Schallempfindungsschwerhörigkeit entsprechend der „Leitlinie Hörsturz“ der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (auszugweise wiedergegeben mit freundlicher Genehmigung der DGHNO) [260].
*Bei geringen Hörverlusten hält die Kommission eine initiale alleinige Therapie mit Glukokortikoiden über 3 Tage für möglich. Bei Erfolg sollte sie gegebenenfalls fortgesetzt werden. Die hyperbare Oxygenierung wird in der Leitlinie als mögliche Therapie zur Behandlung sonst erfolglos behandelter plötzlicher, idiopathischer Hörminderungen genannt und die Überprüfung im Rahmen (prospektiver, randomisierter) klinischer Studien empfohlen.

Otitis media und bei der Otitis externa bullosa haemorrhagica. Deshalb kommen auch bei diesen Erkrankungen neben der üblichen abschwellenden und antibiotischen Therapie prinzipiell eine rheologisch-antiinflammatorische Therapie wie beim Hörsturz und eine spezifische antivirale Therapie in Frage. Vakzine (Influenza, aber auch gegen Bakterien: Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*) können die Inzidenz und möglicherweise auch die Komplikationsraten der akuten Otitis media senken. Der Nutzen einer antiviralen Therapie (z. B. mit Aciclovir) bezüglich neu aufgetretener Innenohrkomponenten im Rahmen einer akuten Otitis media oder einer Otitis externa bullosa haemorrhagica ist nicht ausreichend belegt.

Auch beim **akuten, idiopathischen Hörverlust** stellt die subklinische virale Labyrinthitis eine der Hypothesen zur Ätiologie dar. Die Hypothese wird gestützt durch epidemiologische Erkenntnisse, beobachtete Serokonversionen von Virusantikörpertitern, bildgebende Untersuchungen (MRT) mit Zeichen der Labyrinthitis, histopathologischen Untersuchungen an humanen Felsenbeinen sowie funktionellen und histomorphologischen Beobachtungen nach experimentell induzierter Labyrinthitis beim Tier

(für Übersichten siehe z.B. [268,269]). Hervorzuheben ist jedoch, dass mehrere prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien einheitlich zu der Schlussfolgerung kamen, dass die zusätzliche Gabe von Aciclovir oder Valaciclovir keinen Vorteil bei der Therapie von akuten, idiopathischen Hörminderungen bietet [269–272].

5.4 Immunologisch bedingte Hörstörungen

Hörstörungen können als ein Symptom im Rahmen von **nicht-organspezifischen Autoimmunerkrankungen** oder als eigenständige **Autoimmunerkrankung des Innenohres („autoimmune inner ear disease“, AIED)** auftreten. Zu den ersteren gehören das Cogan-Syndrom, Polyarteritis nodosa, rezidivierende Polyochondritis, Wegenersche Granulomatose, Kryoglobulinämie und selten auch Sklerodermie, Arteriitis temporalis, systemischer Lupus erythematodes und Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom. Die Therapie bei den nicht-organspezifischen Autoimmunerkrankungen erfolgt im Allgemeinen in Zusammenarbeit bzw. unter Führung des Rheumatologen unter Berücksichtigung aller Organmanifestationen.

Die Beobachtung, dass es in einigen Fällen akuter oder rasch progredienter beidseitiger sensorineuraler Hörverluste durch eine immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden zur sofortigen deutlichen Besserung oder Vollremission führt, hat zur Definition der **primären Autoimmunerkrankung des Innenohres** geführt [273]. Die Existenz einer solchen Entität wird kontrovers diskutiert, da „harte“ immunologische Beweise im klinischen Bereich fehlen. Eine spezifische, sichere Diagnostik existiert nicht; die Krankheit definiert sich allein über den Therapieerfolg und den Ausschluss anderer bekannter Ursachen. Die AIED wird allerdings tierexperimentell unterstützt. Verschiedene Antigene werden als Kandidaten vorgeschlagen, obwohl bisher keines als pathognomonisch für alle vermuteten AIED-Fälle gelten kann. Für Übersichten zu Grundlagen der Immunologie und Autoimmunologie des Innenohres siehe z.B. Ryan et al. (2002), Gloddek und Arnold (2002) und Solares et al. (2003) [274–276].

Bei einigen Patienten kann eine mehrwöchige immunsuppressive Therapie und nachfolgendes Ausschleichen zu einer dauerhaften Besserung führen. Hier stehen Glukokortikoide und andere Immunsuppressiva zur Verfügung, wobei der Einsatz anderer Medikamente als Glukokortikoide bei der AIED derzeit kritisch betrachtet werden sollte. Veldmann u. Mitarb. verglichen die Wirksamkeit einer Prednison-Therapie mit der einer kombinierten Therapie mit Prednison und Cyclophosphamid bei zwölf Patienten mit rasch progredienter Innenohrschwerhörigkeit und fanden eine Hörverbesserung bei 7 von 12 Patienten (58%) unabhängig davon, in welcher Gruppe die Patienten behandelt wurden [14]. Manche Patienten benötigen eine Dauermedikation mit Immunsuppressiva. Methotrexat war bisher ein übliches Medikament für diese immunsuppressive Dauertherapie. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multi-zentrischen Studie mit 67 Patienten wurde die Frage untersucht, ob Methotrexat geeignet ist, die Hörverbesserung in Fällen vermuteter AIED nach erfolgreicher Initialtherapie mit Prednison aufrecht zu erhalten. In dieser Studie mit hohem Evidenzniveau konnte *kein Nutzen von Methotrexat im Vergleich zu Placebo* bezüglich der Aufrechterhaltung des Erfolges der Prednison-Therapie gefunden werden.

5.5 Hörstörungen durch ototoxische Pharmaka

Inbesondere die kochleo-vestibulotoxische Wirkung von Aminoglykosiden stellt aufgrund der Häufigkeit der Anwendung dieser wirksamen und preiswerten Antibiotika in vielen Ländern auch heute noch ein großes Problem dar. Neben dieser wichtigen Medikamenten-Gruppe existieren noch zahlreiche andere Medikamente mit unerwünschten reversiblen oder irreversiblen ototoxischen Wirkungen. z.B. Schleifendiuretika (Furosemid, Etacrynsäure), Antimalariamittel (Chloroquin), Acetylsalicylsäure in hohen Dosen, Cytostatika (Cisplatin). Verschiedene aktuelle Ansätze zur Intervention bei Ototoxizität zielen derzeit vor allem auf eine Protektion durch prä- und paraexpositionelle Pharmakaapplikation (für eine Übersicht siehe Lautermann [2003], [277]). Präklinische, tierexperimentelle Studien zeigen z.B. eine protektive Wirkung von Antioxidanzien (Glutathion, α -Liponsäure), Eisenchelatoren und Salicylat (2-Hydroxybenzoat).

Klinisch kann die systemische Gabe von **Acetylsalicylsäure** in hoher Dosis die ototoxische Wirkung von Aminoglykosidantibiotika statistisch signifikant vermindern, wie in einer prospekti-

ven, randomisierten, placebokontrollierten Studie in China gezeigt werden konnte [278]. Für präklinische und klinische Arbeiten auf diesem Gebiet siehe die zahlreichen Arbeiten aus der Arbeitsgruppe um Jochen Schacht (Ann Arbor, Michigan).

Zur Minderung ototoxischer Effekte durch Cisplatin wird derzeit in präklinischen Untersuchungen die lokale Applikation verschiedener Medikamente (insbesondere von Antioxidanzien) an die Rundfenstermembran intensiv untersucht. Ziel der lokalen Applikation ist es, eine Hemmung der anti-neoplastischen Wirkungen des Cisplatin durch Medikamenten-Wechselwirkungen bei systemischer Gabe zu vermeiden [149,279].

5.6 Hörstörungen als Begleitsymptome systemischer Erkrankungen

Auch bei hämatologischen Systemerkrankungen wie **Polyzythämie**, (**Sichelzell-Anämie**, **Leukämie** und **Lymphomen**, neurologischen Erkrankungen wie **Migräne**, **idiopathischer intrakranieller Hypertension** und **Multipler Sklerose** sowie nach **Operationen am offenen Herzen** oder **Lumbalpunktion** (z.B. auch im Rahmen einer **Periduralanästhesie**), als **paraneoplastisches** Symptom und bei chronischer **Niereninsuffizienz** mit Hämodialyse können akute oder rasch progrediente Hörverluste auftreten. Hier erfolgt die Therapie sehr individuell in enger Zusammenarbeit mit den Kollegen der entsprechenden Fachdisziplinen. Kontrollierte klinische Studien zur Therapie diesbezüglich gibt es bisher nicht.

Werden Hörstörungen im Rahmen bakterieller Infektionskrankheiten wie z.B. **Lyme Disease**, **Rocky Mountain Fieber** oder **Syphilis** beobachtet, kann zu der in erster Linie erfolgenden entsprechenden Antibiotikatherapie auch eine zusätzliche rheologische oder antioxidative Therapie in Erwägung gezogen werden. Mögliche Medikamenten-Wechselwirkungen müssen beachtet werden. Auch hier liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor.

Bei der in bis zu 50% der Patienten mit **Osteitis deformans (Morbus Paget)** beobachteten Schwerhörigkeit werden auch Fälle mit sensorineuralen Hörverlusten und Therapieerfolge mit Calcitonin oder Bisphosphonaten (Etidronat) berichtet [280,281].

5.7 Chronische Innenohrschwerhörigkeit

Gegenwärtige Behandlungsverfahren der chronischen Innenohrschwerhörigkeit bestehen in der Anpassung von Hörgeräten oder in der Implantation elektronischer Hörimplantate sofern die jeweiligen Indikationen gegeben sind [282]. Eine regenerative Therapie mit der De-novo-Bildung von Haarsinneszellen ist gegenwärtig nur in Ansätzen im Tierexperiment möglich. Die ersten Erfolge auf diesem Gebiet durch den Math1-Gentransfer und erste Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Stammzelltransplantation lassen Hoffnungen für eine biologisch-orientierte an Stelle der apparativen Therapie für die Zukunft offen [107,111, 114,120,321].

5.7.1 Syndromale und nichtsyndromale hereditäre Innenohrschwerhörigkeit

Bei den hereditären sensorineuralen Schwerhörigkeiten werden nicht-syndromale Hörstörungen (autosomal-dominant, autosomal-rezessiv, X-chromosomal, mitochondrial) und syndromale

Hörstörungen (z. B. Usher-Syndrom, Waardenburg-Syndrom, Alport-Syndrom) unterschieden. Die Häufigkeit, insbesondere nicht-syndromaler hereditärer Hörstörungen wird meist unterschätzt. Eine spezifische konservative Therapie außerhalb der apparativen Rehabilitation existiert nicht. Erste Erfolge der Gentherapie werden im Tierexperiment verzeichnet. Eine Anwendung der Gentherapie beim Menschen erscheint jedoch erst langfristig möglich. Für Übersichten zu genetisch bedingten Hörstörungen siehe z. B. Pfister und Blin (2002) und Cremers und Smith (2002), [283, 284].

5.7.2 Innenohrschwerhörigkeit bei Otosklerose

Eine effektive medikamentöse, an unerwünschten Wirkungen arme Therapie wäre eine sinnvolle Ergänzung zur chirurgischen oder apparativen Therapie der Otosklerose. Dies betrifft insbesondere die Fälle mit einer sensorineuralen Komponente des Hörverlustes und Patienten bei denen Operationen aus verschiedenen Gründen nicht möglich oder erwünscht sind. In einer doppelblinden, randomisierten Studie zur Wirksamkeit von Etidronat (ein Erste-Generation-Bisphosphonat) zur Behandlung eines progressiven Hörverlustes bei Otosklerose konnte zwar kein statistisch signifikanter Nutzen dieses Medikamentes aber eine deutliche Tendenz zur Stabilisierung bzw. Verbesserung von Luft- und Knochenleitungsschwelle nach zweijähriger Therapie gezeigt werden [285]. Die Ergebnisse von klinischen Studien mit wirksameren Bisphosphonaten oder neuen Medikamenten, die in den Knochenstoffwechsel eingreifen, werden zeigen, ob die konservativ-medikamentöse Therapie bei der Otosklerose einen berechtigten Platz findet.

5.7.3 Presbyakusis

Die allmähliche und weitgehend symmetrische, im Zusammenhang mit dem Alterungsprozess beobachtete Schwerhörigkeit (Presbyakusis) kann streng genommen von der durch chronische Exposition mit gehörschädigenden Noxen wie z. B. Lärm oder den durch genetische Faktoren bedingten Hörverlusten nicht klar getrennt werden. Ziel der Therapie im Sinne einer Rehabilitation ist die rechtzeitige apparative Versorgung mit konventionellen oder implantierbaren Hörgeräten und die Vermeidung einer sozialen Isolation. Eine medikamentöse Therapie oder Prävention existiert nicht. Der Einfluss von Statinen auf den Verlauf der mit dem Alter assoziierten Schwerhörigkeit steht im Interesse aktueller klinisch-epidemiologischer Forschung. Statine senken LDL-Cholesterin effektiv und senken das Risiko für akute Koronareignisse und Schlaganfälle, ohne die allgemeine Mortalität zu erhöhen [286]. Experimentelle Untersuchungen an Hypercholesterinämie-Patienten haben z. B. gezeigt, dass bei diesen Patienten Parameter nichtlinearer mechanischer Prozesse in der Cochlea (Sprachverständnis, Wachstumsfunktionen der Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen) pathologischer als im Vergleich zur Kontrollgruppe sind [287]. Die Frage, ob die Einnahme von Statinen eine Presbyakusis klinisch relevant beeinflussen kann, ist noch unbeantwortet, ebenso wie die Beurteilung einer entsprechenden Nutzen-Risiko-Kosten-Abwägung.

5.8 Hörstörungen bei Morbus Menière

Die Therapie des Morbus Menière wird ausführlich im Referat „Wiederherstellende Verfahren bei gestörtem Gleichgewicht“ (Walther) behandelt und soll deshalb an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt werden.

5.9 Tinnitus

5.9.1 Vorbemerkungen und Übersichten zum Thema Tinnitustherapie

Neben Hunderten von Internet-Seiten zum Thema Tinnitus gibt es eine Vielzahl von wissenschaftlichen Publikationen und Büchern zu (Hypothesen der) Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Tinnitus. Auf deutschsprachigem Gebiet seien folgende Bücher als Auswahl genannt: Biesinger 2002 [288], Feldmann (Hrsg.) 1998 [289], Goebel 2001 [290], Goebel 2003 [291], Hesse 1999 [222], Kröner-Herwig [225], Schaaf 2002 [292]. Besonders hingewiesen werden soll auch auf das aktuelle Buch von Delb, D'Amelio Archonti und Schonecke 2002 [221] und die 1998 zuletzt aktualisierte „Leitlinie Tinnitus“ der DGHNO [293]. Im englischsprachigen Bereich seien folgende Titel als Auswahl genannt: Andersson 2004 [294], Jastreboff und Hazell 2004 [295], Jastreboff, Gray und Mattox 1999 [296] und Tyler 2000 [297]. Bezüglich der zahlreichen Artikel zur Tinnitus-Therapie in wissenschaftlichen Zeitschriften seien zwei ausführliche Metaanalysen von Andersson und Lyttkens (1999 [218]) und Schilter u. Mitarb. (2000 [217]) und eine Übersichtsarbeit über randomisierte klinische Studien von Dobie (1999 [219]) hervorgehoben.

5.9.2 Objektiver und subjektiver Tinnitus

Der rationalen Behandlung von Ohrgeräuschen muss eine ausreichende und zweckmäßige Diagnostik vorausgehen, welche in den oben genannten Literaturhinweisen ausführlich dargestellt wird.

Beim *objektiven Tinnitus* – also körpereigenen, akustischen Signalen, die auch vom Untersucher ggf. mit dem Stethoskop im Gehörgang des Patienten gehört werden können, richten sich Diagnostik und Therapie in besonderem Maße auf die Ermittlung und mögliche Beseitigung der körpereigenen Schallquelle. Falls es sich um intrakranielle oder extrakranielle vaskuläre Ursachen (z. B. Anomalien in der Blutgefäßversorgung, Stenosen, Gefäßtumoren o. ä.) handelt, kann eine operative Therapie z. B. eines Paraganglioms des Bulbus venae jug. auch den Tinnitus beseitigen. In anderen Fällen, z. B. vor einer vaskulären Dekompression im Kleinhirn-Brücken-Winkel, muss das jeweilige Risiko-Nutzen-Verhältnis einer chirurgischen Intervention im Einzelfall kritisch überprüft werden. Bei Myoklonien des Weichgäumens oder des Musculus tensor tympani und Musculus stapedius mit „klickenden“ Ohrgeräuschen können Botulinus-Toxin-Injektionen oder z. B. Carbamazepin in Erwägung gezogen werden. Atemsynchronen, „blasenden“ Ohrgeräuschen, z. B. bedingt durch eine weite Tuba Eustachii, kann mit einer erläuternden Beratung des Patienten und ggf. Tuben-chirurgischen Eingriffen begegnet werden.

Die Therapie des *subjektiven Tinnitus* ist grundsätzlich abhängig von der vermuteten Ätiologie, dem Zeitverlauf und vom Schweregrad der Beeinträchtigung durch dieses Symptom und den häufig gemeinsam mit dem Tinnitus angetroffenen Komorbiditäten. Die Therapie erfolgt nach einem Stufenkonzept, welches im Folgenden näher erläutert wird (Tab. 4). Für einen Vergleich international üblicher Therapien siehe auch die Ergebnisse einer Umfrage (Tab. 3).

Unabhängig von Zeitverlauf und Schweregrad besteht die Grundlage jeglicher Therapie von Ohrgeräuschen in der ärztlichen Aufklärung und Beratung (Counseling).

Tab. 4 Stufenschema der ambulanten und stationären Tinnitustherapie (in Anlehnung an TRT-ADANO, von Wedel 2000 [213])

Klassifikation	Counseling ¹	pharmakologische Therapie	Hörgeräteanpassung	Therapie von HWS/Kiefergelenk	ambulante TRT-ADANO/TDT durch Team	stationäre, komplexe, psychosomatische Therapie durch Therapeutenteam
nach Zeitverlauf						
A) akut	X	X	–	(X) ⁴	–	nach Schweregrad ⁵
B) subakut	X	(X) ²	(X) ³	(X) ⁴	(X) ⁶	nach Schweregrad ⁵
C) chronisch	X	(X) ²	(X) ³	(X) ⁴	X	nach Schweregrad ⁵
nach Schweregrad⁵						
I) gut kompensiert, kaum Leidensdruck	X	–	(X) ³	(X) ⁴	–	–
II) kompensiert, leicht störend	X	–	(X) ³	(X) ⁴	(X) ⁶	–
III) dekompenziert, Tinnitus quälend, evtl. psychische Komorbidität	X	(X) ²	(X) ³	(X) ⁴	X	(X)
IV) völlig dekompenziert, extremer Leidensdruck, meist psychische Komorbidität	X	(X) ²	(X) ³	(X) ⁴	(X)	X

¹ Ein Tinnitus-Counseling sollten alle Patienten unabhängig von Zeitverlauf und Schweregrad des Tinnitus erhalten, die einen Arzt wegen ihrer Ohrgeräusche aufsuchen. Beim völlig dekompenzierten Tinnitus (IV) erfolgen Counseling und andere Interventionen im Rahmen der komplexen psychosomatischen Therapie.

² Die pharmakologische Therapie beim dekompenzierten Tinnitus umfasst ggf. eine anxiolytische und antidepressive medikamentöse Therapie als Unterstützung einer psychotherapeutischen Intervention.

³ Bei entsprechender audiologischer Indikation ist eine frühzeitige Hörgeräteanpassung sinnvoll, die sich in den meisten Fällen auch positiv auf Ohrgeräusche auswirkt.

⁴ Bei diagnostizierten Pathologien des Kauapparates und der Halswirbelsäule sind therapeutische Interventionen angezeigt.

⁵ Auch bei akutem oder subakutem Tinnitus kann aufgrund des Schweregrades unter besonderen Umständen eine stationäre Therapie erforderlich sein.

⁶ Bestimmte Elemente einer kognitiv-behavioralen psychologischen Therapie als Kurzintervention sind auch schon bei noch kompensiertem chronischen Tinnitus sinnvoll und als präventive Maßnahme zur Vermeidung einer Dekompensation zu betrachten.

5.9.3 Akuter Tinnitus

Beim subjektiven, akuten Tinnitus besteht das Hauptziel der Therapie in der vollständigen Beseitigung oder zumindest der Minderung der Lautstärke des Tinnitus. Neben der Diagnostik steht vor allem die Akuttherapie im Vordergrund, auch wenn nicht alle zur Ursachenklärung durchgeführten diagnostischen Maßnahmen sofort durchgeführt werden können. Bei erst wenige Stunden dauerndem Tinnitus sollte aufgrund der wie auch beim Hörsturz anzutreffenden Spontanheilungstendenz und aufgrund des Mangels an placebokontrollierten klinischen Studien eine abwartende Haltung (z.B. 24 bis 48 Stunden) mit dem Patienten diskutiert werden, bevor z.B. eine Hochdosis-Glukokortikoidtherapie initiiert wird. Dies erfolgt in Abhängigkeit von der individuellen Situation (Therapiewunsch, Leidensdruck und Vorhandensein anderer Symptome (akute Hörminderung).

Die pharmakologische Therapie des akuten Tinnitus erfolgt in Anlehnung an die medikamentöse Therapie des Hörsturzes. Hier kommen als parallele oder sequenzielle Therapien in Frage:

- Glukokortikoide (s. Kap. 2.1)
- Rheologische Therapie (s. Kap. 2.2)
- Ionotrope Therapie (s. Kap. 2.3).

Von Bedeutung ist deshalb die klinische Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit spezifischerer, insbesondere neuropharmakologischer Therapieansätze wie sie in Kapitel 2 und in verschiedenen Übersichten dargestellt sind [75, 76, 298, 299]. Die Anwendung von Neurotransmitterantagonisten (z. B. Caroverin) wurde in ersten klinischen Studien als Erfolg versprechend genannt [300]. Eine spezifische medikamentöse Therapie gegen Tinnitus existiert jedoch nicht [297].

5.9.4 Subakuter Tinnitus

Beim subjektiven, subakuten Tinnitus steht nach Abschluss der Diagnostik die Beratung des Patienten im Sinne des direktiven Counseling und die Identifikation und Behandlung Tinnitus verstärkender Komorbiditäten, wie Pathologien des Kauapparates oder der Halswirbelsäule sowie die Anwendung von Entspannungstechniken (progressive Muskelrelaxation, Biofeedback, autogenes Training) im Vordergrund. Bei entsprechendem Hörverlust sollten frühzeitig Hörgeräte angepasst werden. Die Dauer und Intensivität der Behandlung hängt in großem Maße vom Schweregrad der Beeinträchtigung durch den Tinnitus ab (s. u.). Ziel ist es vor allem, eine Chronifizierung zu vermeiden oder einer langfristigen Dekompensation des Patienten vorzubeugen. Hierfür müssen dem Patienten Wissen und Fähigkeiten vermittelt werden, mit denen er zukünftigen Schwankungen der Belastung durch den Tinnitus eigenständig oder mittels Unterstützung durch den behandelnden Arzt begegnen kann. Dies kann in Abhängigkeit vom Schweregrad des Tinnitus im Rahmen eines Habituationstrainings (TDT, TRT-ADANO) erfolgen. Zusätzlich haben Selbsthilfegruppen wie die Deutsche Tinnitus-Liga eine wichtige Funktion vor allem für den Informationsaustausch zwischen den Betroffenen.

5.9.5 Chronischer, kompensierter Tinnitus

Beim subjektiven, chronischen Tinnitus muss insbesondere zwischen einem kompensierten und dekompenzierten Tinnitus unterschieden werden. Bei Patienten mit einem völlig kompensierten Tinnitus ist meist keine Therapie erforderlich. Auch diese Patienten sollten jedoch neben der entsprechenden Diagnostik eine Beratung im Sinne eines Tinnitus-Counseling erhalten, um einer zukünftigen Dekompensation vorzubeugen.

5.9.6 Chronischer, dekompensierter Tinnitus

Ziel der Therapie in diesem Stadium ist die Überführung in einen kompensierten Zustand. Zentraler Punkt der Therapie ist ein evidenzbasiertes, strukturiertes Habituationstraining. Dabei ist einem aktiven, kognitiven-behavioralen Therapieansatz (TRT-ADANO, TDT) gegenüber einer passiven, auf die Versorgung mit Rauschgeneratoren („klassische TRT“) abgestellten Therapie der Vorzug zu geben (siehe Kap. 4.4 und 4.5). Begleitend dazu sind häufig die Behandlung von Ängsten, Depressionen und Schlafstörungen erforderlich. Unter Umständen erfolgt dies auch unter medikamentöser Unterstützung durch Anxiolytika und Antidepressiva. Eine entsprechende psychosomatische Diagnostik ist in den meisten Fällen nicht nur sinnvoll sondern unerlässlich. Da es sich beim chronischen, dekompensierten Tinnitus um eine komplexe Störung handelt, sollte eine entsprechende Behandlung durch in der strukturierten Therapie weitergebildete Ärzte oder Psychotherapeuten bzw. durch ein Team von Ärzten, Psychotherapeuten und weiteren Mitarbeitern wie Hörgeräteakustikern und Krankengymnasten durchgeführt werden. Wichtig sind in diesem Zusammenhang die evidenzbasierte Strukturierung der Therapie (d.h. keine Beliebigkeit des Therapeuten) durch speziell geschulte Therapeutenteams und die standardisierte Erfassung von Therapieergebnissen zur Qualitätssicherung [213]. In geeigneten Zentren kann bei Grad III eines dekompensierten Tinnitus (nach Biesinger) die Therapie ambulant bzw. tagestationär durchgeführt werden. Je komplexer die Störung und je ausgeprägter der Schweregrad, desto eher ist eine stationäre Therapie in einer Spezialeinrichtung indiziert. Hier sind allgemeine „Tinnituskuren“ jedoch von erprobten, wissenschaftlich fundierten, strukturierten Therapiekonzepten in ausgewiesenen Einrichtungen zu unterscheiden. Bei einem Grad-IV-dekompensierten Tinnitus (nach Biesinger) ist im Allgemeinen eine primär stationäre multimodale Psychotherapie der Tinnitusbewältigung indiziert, die in eine ambulante Psychotherapie überführt werden sollte.

5.10 Hyperakusis

Hyperakusis – „als Sammelbegriff für akustische Eindrücke, die aus externen Schallquellen stammen und als zu laut, zu unangenehm oder zu bedrohlich wahrgenommen werden“ [301], kann als allgemeine Hyperakusis (bei Normalhörigkeit), als Hyperakusis mit Recruitment und als Hyperakusis mit Phonophobie auftreten. In der Mehrheit der Patienten tritt es wohl im Sinne eines neurootologisch/psychosomatischen Symptoms in Verbindung mit Tinnitus auf. Deshalb lehnt sich die Therapie eng an die oben genannten Strategien zur Therapie des Tinnitus an. Die wenigen, meist mit Retrainingtherapien durchgeführten und vor allem aufgrund unterschiedlicher primärer Zielparameter nur schlecht vergleichbaren Therapiestudien berichten therapeutische Erfolge von 60–80%. Ausführliche aktuelle Übersichten zum Thema Hyperakusis finden sich bei Nelting u. Mitarb. (2002) und Goebel u. Mitarb. (2003), [291,301].

6 Fazit und Ausblick

Auf dem Gebiet der konservativen wiederherstellenden Verfahren bei gestörtem Hören besteht eine Vielfalt methodischer Möglichkeiten. Die Behandlung einer Hörstörung erfolgt letztendlich auf individueller Basis entsprechend der (z.T. nur ver-

muteten) Pathophysiologie und unter Einbeziehung der besten, verfügbaren externen Evidenz sowie unter Berücksichtigung von Risiken, Nebenwirkungen, ökonomischen Gesichtspunkten und dem individuellen Behandlungsbedürfnis des Patienten. Soweit möglich, wird die externe Evidenz durch randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Multizenterstudien möglichst hoch angesetzt. Diese Grundsätze gelten sowohl für medikamentöse als auch für nicht-medikamentöse (z.B. verhaltensmedizinische) Therapieverfahren.

Auffällig ist die weite Spanne zwischen viel versprechenden tierexperimentellen Ergebnissen bis hin zur Regeneration und Stammzelltransplantation einerseits und der Mangel an klinischen Studien mit hohem Evidenzniveau selbst bei seit Jahrzehnten etablierten Medikamenten andererseits. Die universelle Anwendung von Glukokortikoiden bei der Therapie von akuten Innenohrstörungen verschiedenster Genese als „Standardtherapie“ erscheint unbefriedigend. Eine auf fundierten Grundlagen molekular- und zellbiologischer sowie systemphysiologischer Erkenntnisse basierende Therapie ist deshalb Gegenstand intensiver Forschung. Einige, aus pathophysiologischer Sicht sinnvolle Pharmaka zeigen gute Ergebnisse in präklinischen Experimenten. Ihre Wirksamkeit und Sicherheit sollte nun kurzfristig in qualitativ hochwertigen, kontrollierten klinischen Studien geprüft werden, um spezifische, effiziente Therapieverfahren in der klinischen Praxis zu etablieren und gegebenenfalls unwirksame Therapien zu verlassen. Kurz- und mittelfristig erscheint die klinische Prüfung insbesondere von Antioxidanzien, NMDA-Rezeptor-Antagonisten und Magnesium als sinnvoll. Die lokale Medikamentenapplikation am Innenohr stellt eine viel versprechende Ergänzung bzw. Alternative zur systemischen Therapie von Innenohrerkrankungen dar.

Mit dem „12. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (12. AMG-Novelle)“ wurden die Vorgaben der Europäischen Direktive 2001/20/EG über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln ins deutsche Arzneimittelrecht implementiert. Neben Vorteilen bringt die Umsetzung jedoch leider zahlreiche Erschwernisse mit sich, welche insbesondere die universitäre und andere nicht-industriell unterstützte Forschung (so genannte wissenschaftsgesteuerte Studien, „Investigator Initiated Trials“) schwerfällig und teuer machen. Gerade deshalb ist es von besonderem Interesse, die Vorteile etablierter Netzwerke z.B. der Koordinierungszentren für klinische Studien an Universitäten in Deutschland in Verbindung mit den bestehenden Strukturen wissenschaftlicher Fachgesellschaften (DGHNO) und Arbeitsgruppen (ADANO) zu nutzen. Auch sollten die Informationsmöglichkeiten für Kollegen und Patienten über laufende klinische Studien mit Möglichkeit des Einschlusses auch auswärtiger Patienten oder Teilnahme weiterer Prüfzentren optimiert werden – z.B. über das Internet als Studiendatenbanken.

Ebenso wäre es wünschenswert, wenn die vorhandenen Ressourcen statt für medizinische Abrechnungsfragen und DRG-Dokumentation z.B. für Studienassistenten zur Durchführung von klinischen Studien und damit zur Verbesserung der Effektivität der medizinischen Versorgung auf wissenschaftlicher Grundlage – auch unter Berücksichtigung von Kosten-Nutzen-Verhältnissen – eingesetzt werden könnten.

Neben den Standards zur Berichterstattung über klinische Studien (CONSORT-Statement) ist es erforderlich, Standards für die Angaben zu Hörverbesserungen zu vereinbaren. Bisher unterscheiden sich die Parameter für die Evaluation von Therapieergebnissen in den vorliegenden klinischen Studien sowohl innerhalb von Deutschland als auch international sehr (siehe Tab. 1, „Evaluation“). Die verschiedenen Angaben einer Hörverbesserung haben zwar ihre Berechtigungen, ein aussagekräftiger Vergleich der Studien wird dadurch jedoch nahezu unmöglich. Diese Standards zur Berichterstattung von audiologischen Ergebnissen können z. B. in Anlehnung an vorhandene internationale Standards, z. B. des „Committee on Equilibrium and Hearing“ der American Academy of Otolaryngology and Neurotology erfolgen. Der dort für verschiedene Hörstörungen existierende – doch sicher nicht ausreichende Standard des „Vier-Frequenz-Durchschnitts“ könnte z. B. erweitert werden um eine durchschnittliche Hörschwelle, welche den Tief- bzw. Hochtonbereich mit einschließt oder gesondert bewertet. Von Interesse ist ebenfalls der Umgang mit nicht messbaren Hörschwellenwerten aufgrund von Anacusis im gesamten oder einem abgegrenzten Frequenzbereich. Auch Sprachaudiogramm und Hörschwelle des Gegenohres sollten berücksichtigt werden. Wichtig für die Qualitätsverbesserung der medizinischen Versorgung durch Einbringen von externer Evidenz ist es, solche „Standards zur Berichterstattung“ zu entwickeln.

Danksagungen und Anmerkungen

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Dr. h. c. mult. Hans-Peter Zenner für die Durchsicht des Manuskriptes. Ebenfalls danke ich Frau Dr. med. Ulla Arndt, Alec N. Salt, Ph.D., Dr. med. Christian Plewnia, Dr. med. Robert Mlynski, PD Dr. med. Markus Pfister, Dr. med. Bernhard Hirt und Frau Dipl. Psych. Isolde Zalaman für Anmerkungen zu Teilen des Manuskriptes.

Die Ergebnisse eigener Forschungsarbeiten wurden im Rahmen folgender Projekte finanziell gefördert:

BfR/ZEBET WK1-1328-162 und WK1-1328-71,
UKT-fortüne 1001-0-0 sowie UKT-AKF 66-0-0 und 50-1-0.

Einige Abschnitte, Tabellen und Abbildungen sind der Habilitationsschrift des Autors entnommen.

Literatur

- 1 Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8. Auflage München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 2001
- 2 Lamm K, Arnold W. How useful is corticosteroid treatment in cochlear disorders. *Otorhinolaryngol Nova* 1999; 9: 203–216
- 3 Rarey KE, Lutttge WG. Presence of type I and type II/IB receptors for adrenocorticosteroid hormones in the inner ear. *Hear Res* 1989; 41 (2–3): 217–221
- 4 Rarey KE, Curtis LM, ten Cate WJ. Tissue specific levels of glucocorticoid receptor within the rat inner ear. *Hear Res* 1993; 64 (2): 205–210
- 5 Rarey KE, Curtis LM. Receptors for glucocorticoids in the human inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 115 (1): 38–41
- 6 Wangemann P, Schacht J. Homeostatic mechanisms in the cochlea. In: Dallos P, Popper AN, Fay RR (eds). *The Cochlea*. New York: Springer, 1996: 130–185
- 7 Curtis LM, ten Cate WJ, Rarey KE. Dynamics of Na,K-ATPase sites in lateral cochlear wall tissues of the rat. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993; 250 (5): 265–270
- 8 Erichsen S, Stierna P, Bagger-Sjoberg D, Curtis LM, Rarey KE, Schmid W, Hultcrantz M. Distribution of Na,K-ATPase is normal in the inner ear of a mouse with a null mutation of the glucocorticoid receptor. *Hear Res* 1998; 124 (1–2): 146–154
- 9 Fukushima M, Kitahara T, Uno Y, Fuse Y, Doi K, Kubo T. Effects of intratympanic injection of steroids on changes in rat inner ear aquaporin expression. *Acta Otolaryngol* 2002; 122 (6): 600–606
- 10 Fukushima M, Kitahara T, Fuse Y, Uno Y, Doi K, Kubo T. Changes in aquaporin expression in the inner ear of the rat after i.p. injection of steroids. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004; (553): 13–18
- 11 Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977; 86 (4 Pt 1): 463–480
- 12 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
- 13 Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1984; 94(5 Pt 1): 664–666
- 14 Veldman JE, Hanada T, Meeuwse F. Diagnostic and therapeutic dilemmas in rapidly progressive sensorineural hearing loss and sudden deafness. A reappraisal of immune reactivity in inner ear disorders. *Acta Otolaryngol* 1993; 113 (3): 303–306
- 15 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
- 16 Lamm K, Arnold W. Sind durchblutungsfördernde Massnahmen mit Hämorrhheologika bei der Behandlung von Innenohrschwerhörigkeiten sinnvoll? *Otorhinolaryngol Nova* 1993; 3: 285–291
- 17 Probst R, Tschopp K, Ludin E, Kellerhals B, Podvinez 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
- 18 Kuo ST, Hsu WC, Young YH. Dextran-induced pulmonary edema in patients with sudden deafness. *Otol Neurotol* 2002; 23 (5): 661–664
- 19 Zaytoun GM, Schuknecht HF, Farmer HS. Fatality following the use of low molecular weight dextran in the treatment of sudden deafness. *Adv Otorhinolaryngol* 1983; 31: 240–246
- 20 Albegger K, Schneeberger R, Franke V, Oberascher G, Miller K. [Itching following therapy with hydroxyethyl starch (HES) in otoneurological diseases]. *Wien Med Wochenschr* 1992; 142 (1): 1–7
- 21 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. „UAW-News“-International. Hydroxyethylstärke (HES) – Juckreiz. *Dt Ärzteztbl* 2000; 97 (43): A2884
- 22 Desloovere C, Knecht R. [Infusion therapy in sudden deafness. Reducing the risk of pruritus after hydroxyethyl starch and maintaining therapeutic success – a prospective randomized study]. *Laryngorhinootologie* 1995; 74 (8): 468–472
- 23 Metzke D, Reimann S, Szepfalusi Z, Bohle B, Kraft D, Luger TA. Persistent pruritus after hydroxyethyl starch infusion therapy: a result of long-term storage in cutaneous nerves. *Br J Dermatol* 1997; 136 (4): 553–559
- 24 Murphy M, Carmichael AJ, Lawler PG, White M, Cox NH. The incidence of hydroxyethyl starch-associated pruritus. *Br J Dermatol* 2001; 144 (5): 973–976
- 25 Lamm K, Arnold W. The effect of blood flow promoting drugs on cochlear blood flow, perilymphatic pO₂ and auditory function in the normal and noise-damaged hypoxic and ischemic guinea pig inner ear. *Hear Res* 2000; 141 (1–2): 199–219
- 26 Ohlsen KA, Didier A, Baldwin D, Miller JM, Nuttall AL, Hultcrantz E. Cochlear blood flow in response to dilating agents. *Hear Res* 1992; 58 (1): 19–25
- 27 Lenarz T. [Treatment of sudden deafness with the calcium antagonist nimodipine. Results of a comparative study]. *Laryngorhinootologie* 1989; 68 (11): 634–637
- 28 Mann W, Beck C, Beck C. Calcium antagonists in the treatment of sudden deafness. *Arch Otorhinolaryngol* 1986; 243 (3): 170–173
- 29 Michel O, Matthias R. [Placebo-controlled double-blind study of the treatment of sudden hearing loss with a stable prostacyclin analog]. *Laryngorhinootologie* 1991; 70 (5): 255–259
- 30 Nakashima T, Kuno K, Yanagita N. Evaluation of prostaglandin E1 therapy for sudden deafness. *Laryngoscope* 1989; 99 (5): 542–546
- 31 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
- 32 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
- 33 Scherer EQ, Herzog M, Wangemann P. Endothelin-1-induced vasospasms of spiral modiolar artery are mediated by rho-kinase-induced Ca(2+) sensitization of contractile apparatus and reversed by calcitonin gene-related peptide. *Stroke* 2002; 33 (12): 2965–2971
- 34 Bárány R. Die Beeinflussung des Ohrensensens durch intravenös injizierte Lokalanästhetika. *Acta Otolaryngol* 1935; 23: 201–207
- 35 Laurikainen E, Lin X, Nuttall AL, Dolan DF. The mechanism and site of action of lidocaine hydrochloride in guinea pig inner ear. *Acta Otolaryngol* 1997; 117 (4): 523–528
- 36 Lenarz T. Treatment of tinnitus with lidocaine and tocainide. *Scand Audiol Suppl* 1986; 26: 49–51
- 37 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
- 38 Moser T, Beutner D. Kinetics of exocytosis and endocytosis at the cochlear inner hair cell afferent synapse of the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97 (2): 883–888
- 39 Platzer J, Engel J, Schrott-Fischer A, Stephan K, Bova S, Chen H, Zheng H, Striessnig J. Congenital deafness and sinoatrial node dysfunction in mice lacking class D L-type Ca²⁺ channels. *Cell* 2000; 102 (1): 89–97
- 40 Engel J, Michna M, Platzer J, Striessnig J. Calcium channels in mouse hair cells: function, properties and pharmacology. *Adv Otorhinolaryngol* 2002; 59: 35–41
- 41 Boettcher FA, Caldwell RK, Gratton MA, White DR, Miles LR. Effects of nimodipine on noise-induced hearing loss. *Hear Res* 1998; 121 (1–2): 139–146
- 42 Vollrath M, Marangos N, Hesse G. [Dehydration therapy in low tone hearing loss. An alternative to rheologic therapy?]. *HNO* 1990; 38 (4): 154–157
- 43 Evans P, Halliwell B. Free radicals and hearing. Cause, consequence, and criteria. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 884: 19–40
- 44 Kopke R, Allen KA, Henderson D, Hoffer M, Frenz D, Van de Water TR. A radical demise. Toxins and trauma share common pathways in hair cell death. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 884: 171–191
- 45 Miller JM, Schacht J, Altschuler R. Prevention of noise-induced hearing loss. In: Henderson D, Prasher D, Kopke R, Hamernik RP (eds). *Noise induced hearing loss: basic mechanisms, prevention and control*. London: NRN publications, 2001: 215–230
- 46 Lautermann J, Crann SA, McLaren J, Schacht J. Glutathione-dependent antioxidant systems in the mammalian inner ear: effects of aging, ototoxic drugs and noise. *Hear Res* 1997; 114 (1–2): 75–82
- 47 Gilgun-Sherki Y, Rosenbaum Z, Melamed E, Offen D. Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: current state. *Pharmacol Rev* 2002; 54 (2): 271–284
- 48 Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004; 164 (14): 1552–1556

- 49 Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003; 361 (9374): 2017–2023
- 50 Packer L. alpha-Lipoic acid: a metabolic antioxidant which regulates NF-kappa B signal transduction and protects against oxidative injury. *Drug Metab Rev* 1998; 30 (2): 245–275
- 51 Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21 (2): 114–121
- 52 Conlon BJ, Aran JM, Erre JP, Smith DW. Attenuation of aminoglycoside-induced cochlear damage with the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Hear Res* 1999; 128 (1–2): 40–44
- 53 Rybak LP, Husain K, Whitworth C, Somani SM. Dose dependent protection by lipoic acid against cisplatin-induced ototoxicity in rats: antioxidant defense system. *Toxicol Sci* 1999; 47 (2): 195–202
- 54 Weinaug P. [Treatment of acute inner ear diseases (sudden deafness and vestibular disorder) with meclufenoxate and acetylsalicylic acid]. *HNO* 1988; 36 (6): 226–229
- 55 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
- 56 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
- 57 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
- 58 Hagen R. [Fibrinolytic therapy in sudden deafness with recombinant tissue-type plasminogen activator. Hemorheologic and therapeutic effects]. *Laryngorhinootologie* 1991; 70 (7): 353–358
- 59 Klemm E, Altmann E, Lange O. [Rheologic problems of microcirculation and consequences of drug therapy for sudden deafness]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1983; 62 (2): 62–64
- 60 Lamm K, Arnold W. Noise-induced cochlear hypoxia is intensity dependent, correlates with hearing loss and precedes reduction of cochlear blood flow. *Audiol Neurootol* 1996; 1 (3): 148–160
- 61 Lamm C, Walliser U, Schumann K, Lamm K. [Oxygen partial pressure measurements in the perilymph and scala tympani in normo- and hyperbaric conditions. An animal experiment study]. *HNO* 1988; 36 (9): 363–366
- 62 Lamm K, Lamm C, Arnold W. Effect of isobaric oxygen versus hyperbaric oxygen on the normal and noise-damaged hypoxic and ischemic guinea pig inner ear. *Adv Otorhinolaryngol* 1998; 54: 59–85
- 63 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
- 64 Kestler M, Strutz J, Heiden C. [Hyperbaric oxygenation in early treatment of sudden deafness]. *HNO* 2001; 49 (9): 719–723
- 65 Fattori B, Berrettini S, Casani A, Nacci A, De VA, De IG. Sudden hypacusis treated with hyperbaric oxygen therapy: a controlled study. *Ear Nose Throat J* 2001; 80 (9): 655–660
- 66 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
- 67 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
- 68 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
- 69 Inci E, Erisir F, Ada M, Ozturk O, Guclu E, Oktem F, Toprak M. [Hyperbaric oxygen treatment in sudden hearing loss after unsuccessful medical treatment]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2002; 9 (5): 337–341
- 70 Kau RJ, Sendtner-Gress K, Ganzer U, Arnold W. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in patients with acute and chronic cochlear disorders. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1997; 59 (2): 79–83
- 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 Nakashima T, Fukuta S, Yanagita N. Hyperbaric oxygen therapy for sudden deafness. *Adv Otorhinolaryngol* 1998; 54: 100–109
- 73 Kanemaru S, Fukushima H, Nakamura H, Tamaki H, Fukuyama Y, Tamura Y. Alpha-Interferon for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254 (3): 158–162
- 74 Puel JL, Ruel J, Gervais DC, Pujol R. Excitotoxicity and repair of cochlear synapses after noise-trauma induced hearing loss. *Neuroreport* 1998; 9 (9): 2109–2114
- 75 Oestreicher E, Arnold W, Felix D. Neurotransmission of the cochlear inner hair cell synapse – implications for inner ear therapy. *Adv Otorhinolaryngol* 2002; 59: 131–139
- 76 Puel JL, Ruel J, Guitton M, Pujol R. The inner hair cell afferent/efferent synapses revisited: a basis for new therapeutic strategies. *Adv Otorhinolaryngol* 2002; 59: 124–130
- 77 Ehrenberger K, Felix D. Caroverine depresses the activity of cochlear glutamate receptors in guinea pigs: in vivo model for drug-induced neuroprotection? *Neuropharmacology* 1992; 31 (12): 1259–1263
- 78 Oestreicher E, Ehrenberger K, Felix D. Different action of memantine and caroverine on glutamatergic transmission in the mammalian cochlea. *Adv Otorhinolaryngol* 2002; 59: 18–25
- 79 Plontke S, Zenner HP. Aktuelle Gesichtspunkte zu Hörschäden durch Berufs- und Freizeitlärm. *Laryngol Rhinol Otol* 2004; 83 (Suppl 1): 122–164
- 80 Haupt H, Scheibe F, Mazurek B. Therapeutic efficacy of magnesium in acoustic trauma in the guinea pig. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2003; 65 (3): 134–139
- 81 Joachims Z, Babisch W, Ising H, Gunther T, Handrock M. Dependence of noise-induced hearing loss upon perilymph magnesium concentration. *J Acoust Soc Am* 1983; 74 (1): 104–108
- 82 Scheibe F, Haupt H, Ising H, Cherny L. Therapeutic effect of parenteral magnesium on noise-induced hearing loss in the guinea pig. *Magnes Res* 2002; 15 (1–2): 27–36
- 83 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
- 84 Rahko T, Kotti V. Comparison of carbogen inhalation and intravenous heparin infusion therapies in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997; 529: 86–87
- 85 Gutmann R, Mees K. [Piracetam infusions in acute tinnitus and sudden deafness]. *Fortschr Med* 1995; 113 (18): 288–290
- 86 Birks J, Grimley EV, Van DM. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD003120
- 87 Ahlemeyer B, Kriegelstein J. Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60 (9): 1779–1792
- 88 Hoffmann F, Beck C, Schutz A, Offermann P. [Ginkgo extract EGb 761 (tenobin)/HAES versus naftidrofuryl (Dusodril)/HAES. A randomized study of therapy of sudden deafness]. *Laryngorhinootologie* 1994; 73 (3): 149–152
- 89 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
- 90 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
- 91 Hilton M, Stuart E. Ginkgo biloba for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD003852
- 92 Meier R, Tschopp K, Podvinec M, Grossenbacher R, Ermanni D, Probst R. [Results of a prospective open study of therapy of sudden deafness with flunarizine]. *Laryngorhinootologie* 1993; 72 (6): 291–294
- 93 Harris JP, Weisman MH, Derebery JM, Espeland MA, Gantz BJ, Gulya AJ, Hammerschlag PE, Hannley M, Hughes GB, Moscicki R, Nelson RA, Niparko JK, Rauch SD, Telian SA, Brookhouser PE. Treatment of corticosteroid-responsive autoimmune inner ear disease with methotrexate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290 (14): 1875–1883
- 94 Chole RA, McKenna M. Pathophysiology of otosclerosis. *Otol Neurotol* 2001; 22(2): 249–257
- 95 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

- ⁹⁶ Bibel M, Barde YA. Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes Dev* 2000; 14 (23): 2919–2937
- ⁹⁷ Paasche G, Gibson P, Averbek T, Becker H, Lenarz T, Stover T. Technical report: modification of a cochlear implant electrode for drug delivery to the inner ear. *Otol Neurotol* 2003; 24 (2): 222–227
- ⁹⁸ Pirvola U, Xing-Qun L, Virkkala J, Saarma M, Murakata C, Camoratto AM, Walton KM, Ylikoski J. Rescue of hearing, auditory hair cells, and neurons by CEP-1347/KT7515, an inhibitor of c-Jun N-terminal kinase activation. *J Neurosci* 2000; 20 (1): 43–50
- ⁹⁹ Wang J, Ding D, Shulman A, Stracher A, Salvi RJ. Leupeptin protects sensory hair cells from acoustic trauma. *Neuroreport* 1999; 10 (4): 811–816
- ¹⁰⁰ Wang J, Van De Water TR, Bonny C, de Ribaupierre F, Puel JL, Zine A. A peptide inhibitor of c-Jun N-terminal kinase protects against both aminoglycoside and acoustic trauma-induced auditory hair cell death and hearing loss. *J Neurosci* 2003; 23 (24): 8596–8607
- ¹⁰¹ Scarpidis U, Madnani D, Shoemaker C, Fletcher CH, Kojima K, Eshraghi AA, Staecker H, Lefebvre P, Malgrange B, Balkany TJ, Van De Water TR. Arrest of apoptosis in auditory neurons: implications for sensorineural preservation in cochlear implantation. *Otol Neurotol* 2003; 24 (3): 409–417
- ¹⁰² Brockhaus – die Enzyklopädie. Leipzig, Mannheim: F. A. Brockhaus, 1997: 340
- ¹⁰³ Probst FJ, Fridell RA, Raphael Y, Saunders TL, Wang A, Liang Y, Morell RJ, Touchman JW, Lyons RH, Noben-Trauth K, Friedman TB, Camper SA. Correction of deafness in shaker-2 mice by an unconventional myosin in a BAC transgene. *Science* 1998; 280 (5368): 1444–1447
- ¹⁰⁴ Mburu P, Mustapha M, Varela A, Weil D, El-Amraoui A, Holme RH, Rump A, Hardisty RE, Blanchard S, Coimbra RS, Perfettini I, Parkinson N, Mallon AM, Glenister P, Rogers MJ, Paige AJ, Moir L, Clay J, Rosenthal A, Liu XZ, Blanco G, Steel KP, Petit C, Brown SD. Defects in whirlin, a PDZ domain molecule involved in stereocilia elongation, cause deafness in the whirler mouse and families with DFNB31. *Nat Genet* 2003; 34 (4): 421–428
- ¹⁰⁵ Avraham KB, Raphael Y. Prospects for gene therapy in hearing loss. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2003; 14 (2): 77–83
- ¹⁰⁶ Lalwani AK, Jero J, Mhatre AN. Current issues in cochlear gene transfer. *Audiol Neurootol* 2002; 7 (3): 146–151
- ¹⁰⁷ Minoda R, Izumikawa M, Kawamoto K, Raphael Y. Strategies for replacing lost cochlear hair cells. *Neuroreport* 2004; 15 (7): 1089–1092
- ¹⁰⁸ Pfister M, Lowenheim H. Gentherapie des Innenohres. *Medizinische Genetik* 2002; 14 (1): 53–57
- ¹⁰⁹ Cotanche DA. Structural recovery from sound and aminoglycoside damage in the avian cochlea. *Audiol Neurootol* 1999; 4 (6): 271–285
- ¹¹⁰ Smolders JW. Functional recovery in the avian ear after hair cell regeneration. *Audiol Neurootol* 1999; 4 (6): 286–302
- ¹¹¹ Lowenheim H. Grundlagen der in vivo Regeneration im Kopf-Halsbereich. *Laryngorhinootologie* 2002; Suppl 1: 1–23
- ¹¹² Ryan AF. The cell cycle and the development and regeneration of hair cells. *Curr Top Dev Biol* 2003; 57: 449–466
- ¹¹³ Bermingham NA, Hassan BA, Price SD, Vollrath MA, Ben-Arie N, Eatock RA, Bellen HJ, Lysakowski A, Zoghbi HY. Math1: an essential gene for the generation of inner ear hair cells. *Science* 1999; 284 (5421): 1837–1841
- ¹¹⁴ Kawamoto K, Ishimoto S, Minoda R, Brough DE, Raphael Y. Math1 gene transfer generates new cochlear hair cells in mature guinea pigs in vivo. *J Neurosci* 2003; 23 (11): 4395–4400
- ¹¹⁵ Forge A, Li L, Corwin JT, Nevill G. Ultrastructural evidence for hair cell regeneration in the mammalian inner ear. *Science* 1993; 259 (5101): 1616–1619
- ¹¹⁶ Warchol ME, Lambert PR, Goldstein BJ, Forge A, Corwin JT. Regenerative proliferation in inner ear sensory epithelia from adult guinea pigs and humans. *Science* 1993; 259 (5101): 1619–1622
- ¹¹⁷ Shou J, Zheng JL, Gao WQ. Robust generation of new hair cells in the mature mammalian inner ear by adenoviral expression of Hath1. *Mol Cell Neurosci* 2003; 23(2): 169–179
- ¹¹⁸ Li H, Corrales CE, Edge A, Heller S. Stem cells as therapy for hearing loss. *Trends Mol Med* 2004; 10 (7): 309–315
- ¹¹⁹ Parker MA, Cotanche DA. The potential use of stem cells for cochlear repair. *Audiol Neurootol* 2004; 9 (2): 72–80
- ¹²⁰ Li H, Roblin G, Liu H, Heller S. Generation of hair cells by stepwise differentiation of embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100 (23): 13495–13500
- ¹²¹ Li H, Liu H, Heller S. Pluripotent stem cells from the adult mouse inner ear. *Nat Med* 2003; 9 (10): 1293–1299
- ¹²² Goycoolea MV. Clinical aspects of round window membrane permeability under normal and pathological conditions. *Acta Otolaryngol* 2001; 121 (4): 437–447
- ¹²³ Earsner MS, Spiegel EA, Alexander MH. Transtympanic injection of anesthetics for the treatment of Menière's Syndrome. *Arch Otorhinolaryngol* 1951; (54): 43–52
- ¹²⁴ Völger G. Beseitigung von Labyrinthliquordruckstörungen bei dem Menièrschen Symptomkomplex durch das Hyaluronidasepräparat Kinetin. *HNO* 1952; 3 (5): 142–147
- ¹²⁵ Chandrasekhar SS. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss. clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol* 2001; 22 (1): 18–23
- ¹²⁶ Gianoli GJ, Li JC. Transtympanic steroids for treatment of sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125 (3): 142–146
- ¹²⁷ 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* 2004; (Epub ahead of print)
- ¹²⁸ Guan-Min H, Hung-Ching L, Min-Tsan S, Cheng-Chien Y, Hsun-Tien T. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment. *Laryngoscope* 2004; 114 (7): 1184–1189
- ¹²⁹ Hoffmann KK, Silverstein H. Inner ear perfusion: indications and applications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 11 (5): 334–339
- ¹³⁰ Kopke RD, Hoffer ME, Wester D, O'Leary MJ, Jackson RL. Targeted topical steroid therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2001; 22 (4): 475–479
- ¹³¹ Lefebvre PP, Staecker H. Steroid perfusion of the inner ear for sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional therapy: a pilot study. *Acta Otolaryngol* 2002; 122 (7): 698–702
- ¹³² Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999; 109 (7 Pt 2): 1–17
- ¹³³ Itoh A, Sakata E. Treatment of vestibular disorders. *Acta Otolaryngol Suppl* 1991; 481: 617–623
- ¹³⁴ Sennaroglu L, Dini FM, Sennaroglu G, Gursel B, Ozkan S. Transtympanic dexamethasone application in Menière's disease: an alternative treatment for intractable vertigo. *J Laryngol Otol* 1999; 113 (3): 217–221
- ¹³⁵ Shea JJ, Jr, Ge X. Dexamethasone perfusion of the labyrinth plus intravenous dexamethasone for Menière's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29 (2): 353–358
- ¹³⁶ Silverstein H, Isaacson JE, Olds MJ, Rowan PT, Rosenberg S. Dexamethasone inner ear perfusion for the treatment of Menière's disease: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Otol* 1998; 19 (2): 196–201
- ¹³⁷ Cesarani A, Capobianco S, Soi D, Giuliano DA, Alpini D. Intratympanic dexamethasone treatment for control of subjective idiopathic tinnitus: our clinical experience. *Int Tinnitus J* 2002; 8 (2): 111–114
- ¹³⁸ Coles RR, Thompson AC, O'Donoghue GM. Intra-tympanic injections in the treatment of tinnitus. *Clin Otolaryngol* 1992; 17 (3): 240–242
- ¹³⁹ Sakata E, Ito Y, Itoh A. Clinical experiences of steroid targeting therapy to inner ear for control of tinnitus. *Int Tinnitus J* 1997; 3 (2): 117–121
- ¹⁴⁰ Shulman A, Goldstein B. Intratympanic drug therapy with steroids for tinnitus control. a preliminary report. *Int Tinnitus J* 2000; 6 (1): 10–20
- ¹⁴¹ Silverstein H, Choo D, Rosenberg SI, Kuhn J, Seidman M, Stein I. Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (preliminary report). *Ear Nose Throat J* 1996; 75 (8): 468–71, 474, 476
- ¹⁴² Ristow W. Zur Behandlung der Menière-Krankheit mittels temporärer Labyrinthanästhesie. *Z Laryngol Rhinol* 1968; (6): 442–448
- ¹⁴³ Schwab B, Lenarz T, Heermann R. [Use of the round window micro cath for inner ear therapy – results of a placebo-controlled, prospective study on chronic tinnitus]. *Laryngorhinootologie* 2004; 83 (3): 164–172
- ¹⁴⁴ Chen Z, Ulfendahl M, Ruan R, Tan L, Duan M. Acute treatment of noise trauma with local caroverine application in the guinea pig. *Acta Otolaryngol* 2003; 123 (8): 905–909
- ¹⁴⁵ Hight NG, McFadden SL, Henderson D, Burkard RF, Nicotera T. Noise-induced hearing loss in chinchillas pre-treated with glutathione monoethylester and R-PIA. *Hear Res* 2003; 179 (1–2): 21–32

- ¹⁴⁶ Keithley EM, Ma CL, Ryan AF, Louis JC, Magal E. GDNF protects the cochlea against noise damage. *Neuroreport* 1998; 9 (10): 2183–2187
- ¹⁴⁷ Wang J, Dib M, Lenoir M, Vago P, Eybalin M, Hameg A, Pujol R, Puel JL. Riluzole rescues cochlear sensory cells from acoustic trauma in the guinea-pig. *Neuroscience* 2002; 111 (3): 635–648
- ¹⁴⁸ Korver KD, Rybak LP, Whitworth C, Campbell KM. Round window application of D-methionine provides complete cisplatin otoprotection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126 (6): 683–689
- ¹⁴⁹ Li G, Frenz DA, Brahmblatt S, Feghali JG, Ruben RJ, Berggren D, Arezzo J, Van De Water TR. Round window membrane delivery of L-methionine provides protection from cisplatin ototoxicity without compromising chemotherapeutic efficacy. *Neurotoxicology* 2001; 22 (2): 163–176
- ¹⁵⁰ Dazert S, Battaglia A, Ryan AF. Transfection of neonatal rat cochlear cells in vitro with an adenovirus vector. *Int J Dev Neurosci* 1997; 15 (4–5): 595–600
- ¹⁵¹ Lalwani AK, Walsh BJ, Reilly PG, Muzyczka N, Mhatre AN. Development of in vivo gene therapy for hearing disorders: introduction of adeno-associated virus into the cochlea of the guinea pig. *Gene Ther* 1996; 3 (7): 588–592
- ¹⁵² Raphael Y, Frisnacho JC, Roessler BJ. Adenoviral-mediated gene transfer into guinea pig cochlear cells in vivo. *Neurosci Lett* 1996; 207 (2): 137–141
- ¹⁵³ Stover T, Yagi M, Raphael Y. Cochlear gene transfer: round window versus cochleostomy inoculation. *Hear Res* 1999; 136 (1–2): 124–130
- ¹⁵⁴ Bachmann G, Su J, Zumegen C, Wittekindt C, Michel O. Permeabilität der runden Fenstermembran für Prednisolon-21-Hydrogensuccinat. *HNO* 2001; 49 (7): 538–542
- ¹⁵⁵ Chen Z, Duan M, Lee H, Ruan R, Ulfendahl M. Pharmacokinetics of caroverine in the inner ear and its effects on cochlear function after systemic and local administrations in Guinea pigs. *Audiol Neurootol* 2003; 8 (1): 49–56
- ¹⁵⁶ Hibi T, Suzuki T, Nakashima T. Perilymphatic concentration of gentamicin administered intratympanically in guinea pigs. *Acta Otolaryngol* 2001; 121: 336–341
- ¹⁵⁷ Hoffer ME, Balough B, Henderson J, DeCicco M, Wester D, O'Leary MJ, Kopke R. Use of sustained release vehicles in the treatment of Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1997; 30 (6): 1159–1166
- ¹⁵⁸ Tran Ba HP, Bernard P, Schacht J. Kinetics of gentamicin uptake and release in the rat. Comparison of inner ear tissues and fluids with other organs. *J Clin Invest* 1986; 77 (5): 1492–1500
- ¹⁵⁹ Gallant C, Kenny P. Oral glucocorticoids and their complications. A review. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14 (2 Pt 1): 161–177
- ¹⁶⁰ Lange G, Maurer J, Mann W. Long-term results after interval therapy with intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Laryngoscope* 2004; 114 (1): 102–105
- ¹⁶¹ Thomsen J, Charabi S, Tos M. Preliminary results of a new delivery system for gentamicin to the inner ear in patients with Ménière's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257 (7): 362–365
- ¹⁶² Schoendorf J, Neugebauer P, Michel O. Continuous intratympanic infusion of gentamicin via a microcatheter in Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124 (2): 203–207
- ¹⁶³ Salt AN, Ma Y. Quantification of solute entry into cochlear perilymph through the round window membrane. *Hear Res* 2001; 154 (1–2): 88–97
- ¹⁶⁴ Salt AN. Simulation of methods for drug delivery to the cochlear fluids. *Adv Otorhinolaryngol* 2002; 59: 140–148
- ¹⁶⁵ Hobbie RK. Transport in an Infinite Medium; Intermediate Physics for Medicine and Biology. New York: Springer, 1997: 85–90
- ¹⁶⁶ Plontke SK, Salt AN. Quantitative interpretation of corticosteroid pharmacokinetics in inner ear fluids using computer simulations. *Hear Res* 2003; 182: 34–42
- ¹⁶⁷ Chandrasekhar SS, Rubinstein RY, Kwartler JA, Gatz M, Connelly PE, Huang E, Baredes S. Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear: comparison of route of administration and use of facilitating agents. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122 (4): 521–528
- ¹⁶⁸ Selivanova O, Maurer J, Ecke U, Mann WJ. [The effects of Streptolysin-O and sodium hyaluronate on the permeability of the round window membrane in guinea pigs – an electrophysiologic study]. *Laryngorhinootologie* 2003; 82 (4): 235–239
- ¹⁶⁹ Ohyama K, Salt AN, Thalmann R. Volume flow rate of perilymph in the guinea-pig cochlea. *Hear Res* 1988; 35 (2–3): 119–129
- ¹⁷⁰ Salt AN, Ohyama K, Thalmann R. Radial communication between the perilymphatic scalae of the cochlea. II. Estimation by bolus injection of tracer into the sealed cochlea. *Hear Res* 1991; 56 (1–2): 37–43
- ¹⁷¹ Salt AN, Thalmann R, Marcus DC, Bohne BA. Direct measurement of longitudinal endolymph flow rate in the guinea pig cochlea. *Hear Res* 1986; 23 (2): 141–151
- ¹⁷² Plontke SK, Wood AW, Salt AN. Analysis of gentamicin kinetics in fluids of the inner ear with round window administration. *Otol Neurotol* 2002; 23 (6): 967–974
- ¹⁷³ Saijo S, Kimura RS. Distribution of HRP in the inner ear after injection into the middle ear cavity. *Acta Otolaryngol* 1984; 97 (5–6): 593–610
- ¹⁷⁴ Hoffer ME, Allen K, Kopke RD, Weisskopf P, Gottshall K, Wester D. Transtympanic versus sustained-release administration of gentamicin: kinetics, morphology, and function. *Laryngoscope* 2001; 111 (8): 1343–1357
- ¹⁷⁵ Laurell G, Teixeira M, Sterkers O, Bagger-Sjoberg D, Eksborg S, Lidman O, Ferrary E. Local administration of antioxidants to the inner ear. Kinetics and distribution. *Hear Res* 2002; 173 (1–2): 198–209
- ¹⁷⁶ Thorne M, Salt AN, DeMott JE, Henson MM, Henson OW, Jr, Gewalt SL. Cochlear fluid space dimensions for six species derived from reconstructions of three-dimensional magnetic resonance images. *Laryngoscope* 1999; 109 (10): 1661–1668
- ¹⁷⁷ Hara A, Salt AN, Thalmann R. Perilymph composition in scala tympani of the cochlea: influence of cerebrospinal fluid. *Hear Res* 1989; 42 (2–3): 265–271
- ¹⁷⁸ Salt AN, Kellner C, Hale S. Contamination of perilymph samples from the basal cochlear fluid with cerebrospinal fluid. *Hear Res* 2003; (182): 23–33
- ¹⁷⁹ Scheibe F, Haupt H, Bergmann K. On sources of error in the biochemical study of perilymph (guinea pig). *Arch Otorhinolaryngol* 1984; 240: 43–48
- ¹⁸⁰ Hahn H, Plontke SK, Zenner HP, Salt AN. Microdialysis for studying pharmacokinetics in the inner ear and interpretation of results using a finite element model. *Assoc Res Otolaryngol Abs* 2004; 65
- ¹⁸¹ Lange G. [27 years experiences with transtympanic aminoglycoside treatment of Ménière's disease]. *Laryngorhinootologie* 1995; 74 (12): 720–723
- ¹⁸² Schuknecht HF. Ablation therapy in the management of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 1957; 47 (Suppl 132): 1–42
- ¹⁸³ Arriaga MA, Goldman S. Hearing results of intratympanic steroid treatment of endolymphatic hydrops. *Laryngoscope* 1998; 108 (11 Pt 1): 1682–1685
- ¹⁸⁴ Kroath F. Transtympanale Injektion zur Behandlung des Ménièreschen Syndroms. *Z Laryngol Rhinol* 1960; 39: 190
- ¹⁸⁵ Silverstein H, Arruda J, Rosenberg SI, Deems D, Hester TO. Direct round window membrane application of gentamicin in the treatment of Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120 (5): 649–655
- ¹⁸⁶ Alzamil KS, Linthicum FH, Jr. Extraneous round window membranes and plugs. possible effect on intratympanic therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109 (1): 30–32
- ¹⁸⁷ 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
- ¹⁸⁸ 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
- ¹⁸⁹ 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
- ¹⁹⁰ 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 Neurootol* 2001; 6 (5): 250–258
- ¹⁹¹ Endo T, Nakagawa T, Kita T, Iguchi F, Kim TS, Tamura T, Naito Y, Tabata Y, Ito J. A novel drug delivery system into the inner ear. *Abs Assoc Res ORL* 2004; 27: 64
- ¹⁹² Arnold W, Senn P, Hennig M, Michaelis C, Deingruber K, Scheler R, Steinhoff HJ, Riphagen F, Lamm K. Novel slow- and fast type drug release round-window microimplants for local drug application to the cochlea. An experimental study in guinea pigs. *Audio Neurootol* 2005; 10: 53–63
- ¹⁹³ Plontke S, Lowenheim H, Preyer S, Leins S, Koitschev A, Zimmermann R, Zenner HP. Continuous intratympanic application of corticosteroids in patients with severe sudden sensorineural hearing loss and sudden deafness. *Abs. of the 75th Congress of the German Society*

- for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery, May 2004, Bad Reichenhall. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2004
- 194 Lautermann J, Junker R. Intratympanale Cortisontherapie bei akutem hochgradigem Hörverlust. *HNO-Information* 29 (2), 83, 2004
- 195 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
- 196 Suckfull M. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2002; 360 (9348): 1811 – 1817
- 197 Ullrich H, Kleinjung T, Steffens T, Jacob P, Schmitz G, Strutz J. Improved treatment of sudden hearing loss by specific fibrinogen aphaeresis. *J Clin Apheresis* 2004; 19 (2): 71 – 78
- 198 Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000; 406 (6792): 147 – 150
- 199 Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48 (5): 1398 – 1403
- 200 Plewnia C, Bartels M, Gerloff C. Transient suppression of tinnitus by transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol* 2003; 53 (2): 263 – 266
- 201 Muhlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H. Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 (17): 10340 – 10343
- 202 Rauschecker JP. Auditory cortical plasticity: a comparison with other sensory systems. *Trends Neurosci* 1999; 22 (2): 74 – 80
- 203 Lockwood AH, Wack DS, Burkard RF, Coad ML, Reyes SA, Arnold SA, Salvi RJ. The functional anatomy of gaze-evoked tinnitus and sustained lateral gaze. *Neurology* 2001; 56 (4): 472 – 480
- 204 Moller AR. Similarities between severe tinnitus and chronic pain. *J Am Acad Audiol* 2000; 11 (3): 115 – 124
- 205 Hoffman RE, Cavus I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (7): 1093 – 1102
- 206 Eichhammer P, Langguth B, Marienhagen J, Kleinjung T, Hajak G. Neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with tinnitus: a short case series. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (8): 862 – 865
- 207 Plewnia C, Kammer T, Gerloff C. Comment on „Neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with tinnitus: a short case series“. *Biol Psychiatry* 2004; 55 (11): 1117 – 1118
- 208 Okusa M, Shiraiishi T, Kubo T, Matsunaga T. Tinnitus suppression by electrical promontory stimulation in sensorineural deaf patients. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993; 501: 54 – 58
- 209 DeRidder D, DeMulder G, Walsh V, Muggleton N, Sunaert S, Moller A. Magnetic and electrical stimulation of the auditory cortex for intractable tinnitus. Case report. *J Neurosurg* 2004; 100 (3): 560 – 564
- 210 Jastreboff PJ, Hazell JW. A neurophysiological approach to tinnitus. clinical implications. *Br J Audiol* 1993; 27 (1): 7 – 17
- 211 Jastreboff PJ, Jastreboff MM. Tinnitus retraining therapy for patients with tinnitus and decreased sound tolerance. 13. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36 (2): 321 – 336
- 212 Kroener-Herwig B, Biesinger E, Gerhards F, Goebel G, Verena GK, Hiller W. Retraining therapy for chronic tinnitus. A critical analysis of its status. *Scand Audiol* 2000; 29 (2): 67 – 78
- 213 von Wedel H, von Wedel UC. [An assessment of tinnitus retraining therapy]. *HNO* 2000; 48 (12): 887 – 901
- 214 Goebel G, Rubler D, Stepputat F, Hiller W, Heuser J, Fichter MM. Controlled prospective study of tinnitus retraining therapy compared to tinnitus coping therapy and broad-band noise generator therapy. In: Hazell JW (ed). *Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar*. Cambridge, 1999: 302 – 306
- 215 Delb W, D'Amelio R, Boisten CJ, Plinkert PK. [Evaluation of the tinnitus retraining therapy as combined with a cognitive behavioral group therapy]. *HNO* 2002; 50 (11): 997 – 1004
- 216 McKinney CJ, Hazell JW, Graham RL. An evaluation of the TRT method. In: Hazell JW (ed). *Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar*. Cambridge: 1999: 99 – 105
- 217 Schilter B, Jager B, Heermann R, Lamprecht F. [Drug and psychological therapies in chronic subjective tinnitus. Meta-analysis of therapeutic effectiveness]. *HNO* 2000; 48 (8): 589 – 597
- 218 Andersson G, Lyttkens L. A meta-analytic review of psychological treatments for tinnitus. *Br J Audiol* 1999; 33 (4): 201 – 210
- 219 Dobie RA. A review of randomized clinical trials in tinnitus. *Laryngoscope* 1999; 109 (8): 1202 – 1211
- 220 Goebel G, Hiller W. Tinnitus-Fragebogen (TF). Ein Instrument zur Erfassung von Belastung und Schweregrad bei Tinnitus. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe, 1998
- 221 Delb W, D'Amelio R, Archonti C, Schonecke O. Tinnitus. Ein Manual zur Tinnitus-Retrainingtherapie. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe-Verlag, 2002
- 222 Hesse G, Biesinger E, Greimel KV, Laubert A, Nelting M, Schaaf H, von Wedel H. Retraining und Tinnitustherapie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1999
- 223 Zenner HP, Zalaman IM. Cognitive tinnitus sensitization. behavioral and neurophysiological aspects of tinnitus centralization. *Acta Otolaryngol* 2004; 124 (4): 436 – 439
- 224 Greimel KV, Biesinger E. [Psychological principles in the treatment of tinnitus patients]. *HNO* 1999; 47 (2): 130 – 134
- 225 Kroener-Herwig B. Psychologische Behandlung des chronischen Tinnitus. Weinheim: Beltz, Psychologie Verlags Union, 1997
- 226 Kroner-Herwig B, Hebing G, Rijn-Kalkmann U, Frenzel A, Schilkowsky G, Esser G. The management of chronic tinnitus – comparison of a cognitive-behavioural group training with yoga. *J Psychosom Res* 1995; 39 (2): 153 – 165
- 227 Kroner-Herwig B, Frenzel A, Fritsche G, Schilkowsky G, Esser G. The management of chronic tinnitus: comparison of an outpatient cognitive-behavioral group training to minimal-contact interventions. *J Psychosom Res* 2003; 54 (4): 381 – 389
- 228 Weinaug P. [Spontaneous remission in sudden deafness]. *HNO* 1984; 32 (8): 346 – 351
- 229 Schuknecht HF. Sudden deafness; pathology of the ear. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 524 – 529
- 230 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
- 231 Beecher HK. The powerful placebo. *JAMA* 1955; 159: 1602 – 1606
- 232 Hrobjartsson A, Gotzsche P. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD003974
- 233 Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. *J Intern Med* 2004; 256 (2): 91 – 100
- 234 Desloovere C, Meyer-Breiting E, von Ilberg C. [Randomized double-blind study of therapy of sudden deafness: initial results]. *HNO* 1988; 36 (10): 417 – 422
- 235 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
- 236 Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996; 276 (8): 637 – 639
- 237 Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gotzsche PC, Lang T. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134 (8): 663 – 694
- 238 Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357 (9263): 1191 – 1194
- 239 Ah-See KW, Molony NC. A qualitative assessment of randomized controlled trials in otolaryngology. *J Laryngol Otol* 1998; 112 (5): 460 – 463
- 240 Baujat B, Da Minteguiga C, Lecanu JB, Herman P, Tran Ba Huy P. [Is sudden sensorineural hearing loss a therapeutic emergency? Early results in a prospective cohort of 136 patients]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2002; 119 (1): 3 – 11
- 241 Byl FM, Jr. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope* 1984; 94 (5 Pt 1): 647 – 661
- 242 Edamatsu H, Hasegawa M, Oku T, Nigauri T, Kurita N, Watanabe I. Treatment of sudden deafness: carbon dioxide and oxygen inhalation and steroids. *Clin Otolaryngol* 1985; 10 (2): 69 – 72
- 243 Fetterman BL, Saunders JE, Luxford WM. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 1996; 17 (4): 529 – 536
- 244 Hultcrantz E, Stenquist M, Lyttkens L. Sudden deafness: a retrospective evaluation of dextran therapy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1994; 56 (3): 137 – 142

- 245 Kanzaki J, Taiji H, Ogawa K. Evaluation of hearing recovery and efficacy of steroid treatment in sudden deafness. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988; 456: 31 – 36
- 246 Leunig A, Szeimies RM, Wilmes E, Gutmann R, Stolz W, Feyh J. [Clinical and electron microscopy study of sudden deafness treatment with the 10% HES 200/0.5 and pentoxifylline combination]. *Laryngorhinootologie* 1995; 74 (3): 135 – 140
- 247 Linssen O, Schultz-Coulon HJ. [Prognostic criteria in sudden deafness]. *HNO* 1997; 45 (1): 22 – 29
- 248 Maassen MM, Pfister M, Plontke S, Koitschev A, Vogler A, Lowenheim H. [Recovery of hearing: results of delayed medical treatment in patients with idiopathic sudden hearing loss]. *HNO* 2002; 50 (12): 1062 – 1067
- 249 Michel O, Jahns T, Joost-Enneking M, Neugebauer P, Streppel M, Stenert E. [The Stenert antiphlogistic-rheologic infusion schema in treatment of cochleovestibular disorders]. *HNO* 2000; 48 (3): 182 – 188
- 250 Michels E, Matzker J. [Sudden deafness and its therapy. Clinical study of 548 cases]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1988; 67 (4): 171 – 176
- 251 Minoda R, Masuyama K, Habu K, Yumoto E. Initial steroid hormone dose in the treatment of idiopathic sudden deafness. *Am J Otol* 2000; 21 (6): 819 – 825
- 252 Mosnier I, Bouccara D, Tassi-Dumont M, Sterkers O. [Treatments of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: retrospective study of 144 cases]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 1998; 119 (2): 119 – 128
- 253 Samim E, Kilic R, Ozdek A, Gocmen H, Eryilmaz A, Unlu I. Combined treatment of sudden sensorineural hearing loss with steroid, dextran and piracetam: experience with 68 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261 (4): 187 – 190
- 254 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
- 255 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
- 256 Wissen I, Aziz MY. [Experiences in therapy of acute labyrinthine deafness with low-molecular dextran, pentoxifyllin and nicotinic acid]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1981; 60 (7): 361 – 363
- 257 Zadeh MH, Storper IS, Spitzer JB. Diagnosis and treatment of sudden-onset sensorineural hearing loss: a study of 51 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128 (1): 92 – 98
- 258 Zastrow G, Arndt HJ. [Clinical aspects and therapy of sudden deafness. Data of a patient sample of the ear, nose, throat clinic of the Wiesbaden City Clinic 1974–1982]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1987; 66 (5): 237 – 241
- 259 Nageris BI, Ulanovski D, Attias J. Magnesium treatment for sudden hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113 (8): 672 – 675
- 260 Ganzer U, Albegger KW, Arnold W, Biesinger E, Brusis T, Jahnke K, Jauermann MP, Klemm E, Koch U, Lamm K, Lenarz T, Michel O, Mösges R, Probst R, Strutz J, Suckfull M, Vasseur M, Westhofen M, Zenner HP. Leitlinie Hörsturz der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Ganzer U. AMWF online; Nr. 017/010. 2004
- 261 Eibach H, Borger U. [Therapeutic results in acute acoustic trauma]. *Arch Otorhinolaryngol* 1980; 226 (3): 177 – 186
- 262 Pilgramm M. [Hemodilution therapy of acute inner ear damage]. *Acta Med Austriaca* 1991; 18 Suppl 1: 60 – 62
- 263 Pilgramm M, Schafer A, Schumann K. [Efficacy of naftidrofurylhydrogenoxalate (Dusodril) as adjunctive therapy of patients with acute acoustic trauma. A controlled double-blind study]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1986; 65 (7): 381 – 383
- 264 Pilgramm M, Schumann K. Hyperbaric oxygen therapy for acute acoustic trauma. *Arch Otorhinolaryngol* 1985; 241 (3): 247 – 257
- 265 Pilgramm M. Clinical and animal experiment studies to optimise the therapy for acute acoustic trauma. *Scand Audiol Suppl* 1991; 34: 103 – 122
- 266 Maurer J, Mann WJ, Amedee RG. Calcium channel blockers for prevention of noise trauma in otologic surgery. *J La State Med Soc* 1998; 150 (9): 400 – 405
- 267 Attias J, Weisz G, Almog S, Shahar A, Wiener M, Joachims Z, Netzer A, Ising H, Rebentisch E, Guenther T. Oral magnesium intake reduces permanent hearing loss induced by noise exposure. *Am J Otolaryngol* 1994; 15 (1): 26 – 32
- 268 Gacek RR, Gacek MR. *Advances in Otorhinolaryngology* Vol. 60. Viral neuropathies in the temporal bone. Karger, 2002
- 269 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
- 270 Stokroos RJ, Albers FW, Tenvergert EM. Antiviral treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Acta Otolaryngol* 1998; 118 (4): 488 – 495
- 271 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
- 272 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
- 273 McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88 (5 Pt 1): 585 – 589
- 274 Gloddek B, Arnold W. Clinical and experimental studies of autoimmune inner ear disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002; (548): 10 – 14
- 275 Ryan AF, Harris JP, Keithley EM. Immune-mediated hearing loss: basic mechanisms and options for therapy. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002; (548): 38 – 43
- 276 Solares CA, Hughes GB, Tuohy VK. Autoimmune sensorineural hearing loss. an immunologic perspective. *J Neuroimmunol* 2003; 138 (1–2): 1 – 7
- 277 Lautermann J, Dehne N, Schacht J, Jahnke K. [Aminoglycoside- and cisplatin-ototoxicity: from basic science to clinics]. *Laryngorhinootologie* 2004; 83 (5): 317 – 323
- 278 Huang W, Chen Y, Zha D, Qiu J, Wang J, Sha S, Schacht J. Prevention of aminoglycoside-induced hearing loss by aspirin. Preliminary data from a clinical study. *Assos Res Otolaryngol Abs* 2002; 262
- 279 Wimmer C, Mees K, Stumpf P, Welsch U, Reichel O, Suckfull M. Round window application of D-methionine, sodium thiosulfate, brain-derived neurotrophic factor, and fibroblast growth factor-2 in cisplatin-induced ototoxicity. *Otol Neurotol* 2004; 25 (1): 33 – 40
- 280 el Sammaa M, Linthicum FH, Jr, House HP, House JW. Calcitonin as treatment for hearing loss in Paget's disease. *Am J Otol* 1986; 7 (4): 241 – 243
- 281 Lando M, Hoover LA, Finerman G. Stabilization of hearing loss in Paget's disease with calcitonin and etidronate. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114 (8): 891 – 894
- 282 Zenner HP. Implantable hearing devices: an introduction. In: Jahnke K (ed). *Middle ear surgery – recent advances and future directions*. Stuttgart, New York: Thieme, 2004: 141 – 160
- 283 Cremers CWRJ, Smith RJH. *Genetic Hearing Impairment*. Basel: Karger, 2002
- 284 Pfister M, Blin N. *Genetik der HNO-Krankheiten*. Medizinische Genetik 2002; 14 (1): 5 – 57
- 285 Kennedy DW, Hoffer ME, Holliday M. The effects of etidronate disodium on progressive hearing loss from otosclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109 (3 Pt 1): 461 – 467
- 286 Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57 (5): 640 – 651
- 287 Preyer S, Baisch A, Bless D, Gummer AW. Distortion product otoacoustic emissions in human hypercholesterolemia. *Hear Res* 2001; 152 (1–2): 139 – 151
- 288 Biesinger E. *Die Behandlung von Ohrgeräuschen*. Stuttgart: Trias, 2002
- 289 Feldmann H, Lenarz T, von Wedel H. *Tinnitus. Grundlagen einer rationalen Diagnostik und Therapie*. 2. ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1998
- 290 Goebel G. *Ohrgeräusche erträglich machen*. Heidelberg: Urban & Vogel, 2001
- 291 Goebel G. *Tinnitus und Hyperakusis*. Göttingen: Hogrefe, 2003
- 292 Schaaf H, Holtmann H. *Psychotherapie bei Tinnitus*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2002
- 293 Lenarz T, Arnold W, Biesinger E, Brinkmann U, Edlinger H, Ehrenberger K, Goebel G, Greimel KV, Knör H, Mackinger H, Malisa E, Moser M, Walger M, von Wedel H and ADANO. *Leitlinie Tinnitus der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie*. Lenarz T (ed). AMWF online; 017/064
- 294 Andersson G, Baguley D, McKenna L. *Tinnitus. A multidisciplinary approach*. London: Whurr Publishers, 2004

- ²⁹⁵ Jastreboff PJ, Hazell JW. Tinnitus retraining therapy. Implementing the neurophysiological model. Cambridge: Cambridge University Press, 2004
- ²⁹⁶ Jastreboff PJ, Gray WC, Mattox DE. Tinnitus and hyperacusis. In: Cummings C, Frederickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE (eds). Otolaryngology – Head and Neck Surgery. St. Louis: Mosby, 1999
- ²⁹⁷ Tyler RS. Tinnitus handbook. Singular Publishing Group Inc, 2000
- ²⁹⁸ Ehrenberger K, Felix D. Receptor pharmacological models for inner ear therapies with emphasis on glutamate receptors: a survey. *Acta Otolaryngol* 1995; 115 (2): 236–240
- ²⁹⁹ Simpson JJ, Davies WE. Recent advances in the pharmacological treatment of tinnitus. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20 (1): 12–18
- ³⁰⁰ Denk DM, Heinzl H, Franz P, Ehrenberger K. Caroverine in tinnitus treatment. A placebo-controlled blind study. *Acta Otolaryngol* 1997; 117 (6): 825–830
- ³⁰¹ Nelting M. Hyperakusis. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2002
- ³⁰² Koehn W, Nickol HJ. [Sudden deafness – on the age dependence of therapy results with reference to naftidrofuryl (Dusodril)]. *HNO* 1985; 33 (1): 36–39
- ³⁰³ Nickisch A, Heinemann M, Gross M. [Drug therapy in sensorineural hearing loss in childhood]. *Laryngol Rhinol Otol* (Stuttg) 1987; 66 (12): 664–666
- ³⁰⁴ Nickisch A, Heinemann M, Gross M. [Different forms of drug therapy for progressive sensorineural hearing loss in childhood]. *Laryngol Rhinol Otol* (Stuttg) 1988; 67 (10): 498–500
- ³⁰⁵ 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
- ³⁰⁶ Poser R, Hirche H. [Randomized double-blind study of therapy of sudden deafness. Low molecular weight dextran + naftidrofuryl vs. low molecular weight dextran + placebo]. *HNO* 1992; 40 (10): 396–399
- ³⁰⁷ 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
- ³⁰⁸ Sano H, Okamoto M, Hirayama M, Ono Y, Nitta M. [Hearing recovery in sudden deafness with profound hearing loss]. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1998; 101 (6): 836–840
- ³⁰⁹ 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
- ³¹⁰ 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
- ³¹¹ 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
- ³¹² Giger HL. [Therapy of sudden deafness with O₂/CO₂ inhalation]. *HNO* 1979; 27 (3): 107–109
- ³¹³ 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
- ³¹⁴ Dauman R, Cros AM, Poisot D. [Treatment of sudden deafness: first results of a comparative study]. *J Otolaryngol* 1985; 14 (1): 49–56
- ³¹⁵ Pilgramm M, Vestner HJ, Schumann K. [Low-molecular-weight hydroxyethyl starch or low-molecular-weight dextran in acute inner ear disorders? A randomized comparative study]. *Laryngol Rhinol Otol* (Stuttg) 1986; 65 (7): 377–380
- ³¹⁶ Laskawi R, Schrader B, Schroder M, Poser R, von der Brelle R. [Therapy of sudden deafness – naftidrofuryl (Dusodril) and pentoxifylline (Trental) compared]. *Laryngol Rhinol Otol* (Stuttg) 1987; 66 (5): 242–245
- ³¹⁷ Friedrich G, Ott E. [Prospective randomized study on the comparative effect between 10% HES 200/0.5 and 6% HES 200/0.5 in patients with hearing loss]. *Laryngorhinootologie* 1991; 70 (12): 670–674
- ³¹⁸ 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
- ³¹⁹ Sakata E, Nakazawa H, Iwashita N. [Therapy of tinnitus. Tympanic cavity infusion of lidocaine and steroid solution]. *Auris Nasus Larynx* 1984; 11 (1): 11–18
- ³²⁰ Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW, Jr, Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328 (7454): 1490
- ³²¹ Izumikawa M, Minoda R, Kawamoto K, Abrashkin KA, Swiderski DL, Dolan DF, Brough DE, Raphael Y. Auditory hair cell replacement and hearing improvement by Atoh1 gene therapy in deaf mammals. *Nat Med* 2005 Feb 13; (Epub ahead of print)
- ³²² Sage C, Huang M, Karimi K, Gutierrez G, Vollrath MA, Zhang DS, Garcia-Anoveros J, Hinds PW, Corwin JT, Corey DP, Chen ZY. Proliferation of functional hair cells in vivo in the absence of the retinoblastoma protein. *Science* 2005 Feb 18; 307 (5712): 1114–1118