

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
und der Abteilung für experimentelle Audiologie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Verlaufskontrolle und Ermittlung der Prognose mittels audiologischer  
Funktionsdiagnostik bei Patienten mit akutem sensorineuralen Hörverlust

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von

Ioannis Charalampakis

aus

Marousi, Griechenland

Magdeburg

2011

## Dokumentationsblatt

### Bibliographische Beschreibung

Charalampakis, Ioannis

#### **Verlaufskontrolle und Ermittlung der Prognose mittels audiologischer Funktionsdiagnostik bei Patienten mit akutem sensorineuralen Hörverlust**

2011, 75 Blatt, 9 Abbildungen, 26 Tabellen

### Kurzreferat

**Einführung:** Die vorliegende Studie widmet sich der Frage, welche audiologischen Tests zu welchem Zeitpunkt der Therapie eines akuten sensorineuralen Hörverlustes (ASNH) eingesetzt werden sollen, um eine optimale Verlaufskontrolle zu gewährleisten und die Prognose des ASNH am sichersten einschätzen zu können.

**Methodik:** Zweiundsechzig Patienten mit ASNH wurden während einer 10-tägigen stationären Therapie zu drei Zeitpunkten (Anfang, Mitte und Ende der Behandlung) mittels Tonaudiogramm, transitorisch evozierter otoakustischer Emissionen (TEOAE), Distorsionsprodukt-evozierter otoakustischer Emissionen (DPOAE) und kategorialer Lautheitsskalierung untersucht. Es wurde geprüft, welcher Parameter oder welche Kombination aus Parametern der ersten zwei Untersuchungen am besten mit der Erholung der Hörschwelle korrelierte.

**Ergebnisse:** Die Parameter mit der höchsten Vorhersagekraft bezüglich der Erholung des Hörens waren die Hörverbesserung und die Differenz der TEOAE-Reproduzierbarkeit, jeweils bis zur Mitte der Therapie.

**Schlussfolgerung:** Beim ASNH sind mithilfe des Tonaudiogramms und der TEOAE eine zuverlässige Prognose bis zur Mitte der Therapie sowie eine effiziente Verlaufskontrolle möglich.

## Schlüsselwörter

akuter sensorineuraler Hörverlust

Hörsturz

Verlaufskontrolle

Prognose

Reintonaudiogramm, Tonaudiogramm

transitorisch evozierte otoakustische Emissionen

Distorsionsprodukt-evozierte otoakustische Emissionen

Kategoriale Lautheitskalierung

Hörfeldskalierung

Pegel-Lautheitsfunktion

## Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis . . . . .	vi
<b>1.</b>	<b>Einführung</b> . . . . .	<b>1</b>
1.1	Der akute sensorineurale Hörverlust. . . . .	1
1.1.1	Ätiologie . . . . .	1
1.1.2	Therapie . . . . .	2
1.1.3.	Prognose . . . . .	2
1.2	Audiologische Diagnostik und Verlaufskontrolle des akuten (idiopathischen) sensorineuralen Hörverlustes . . . . .	3
1.2.1	Tonaudiogramm . . . . .	3
1.2.2	Kategoriale Lautheitsskalierung (KLS) und andere überschwellige Tests . . . . .	4
1.2.3	Otoakustische Emissionen . . . . .	4
1.3	Aufgabenstellung . . . . .	5
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b> . . . . .	<b>6</b>
2.1	Überblick . . . . .	6
2.2	Patienten . . . . .	6
2.2.1	Einschlusskriterien . . . . .	6
2.2.2	Ausschlusskriterien . . . . .	6
2.2.3	Therapie . . . . .	7
2.3	Kontrollgruppe . . . . .	9
2.4	Untersuchungsmethode . . . . .	10
2.4.1	Studienprotokoll . . . . .	10
2.4.2	Endpunkte der Studie . . . . .	11
2.4.3	Tonaudiogramm . . . . .	12
2.4.4	Kategoriale Lautheitsskalierung (KLS) . . . . .	12
2.4.5	transitorisch evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE) . . . . .	14
2.4.6	Distorsionsprodukt-evozierte otoakustische Emissionen (DPOAE) . . . . .	14
2.5	Statistische Methoden . . . . .	15
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b> . . . . .	<b>17</b>
3.1	Merkmale der Patienten . . . . .	17
3.1.1	Anzahl und Einteilung nach Diagnosen . . . . .	17
3.1.2	Alter . . . . .	18
3.1.3	Geschlecht . . . . .	19
3.2	Methodische Aspekte . . . . .	20
3.2.1	Medikation . . . . .	20
3.2.2	Zeit vom akuten sensorineuralen Hörverlust bis zum Beginn der stationären Therapie . .	20
3.2.3	Zeitliche Durchführung der Untersuchungen . . . . .	21
3.4	Tonaudiogramm . . . . .	22
3.4.1	Hörschwellen im Verlauf der stationären Therapie . . . . .	22

3.4.2	Trainingseffekt . . . . .	22
3.4.3	Prognostischer Wert des Tonaudiogrammes . . . . .	23
3.5	Kategoriale Lautheitsskalierung (KLS) . . . . .	25
3.5.1	Erstellung von Normwerten . . . . .	25
3.5.2	Nachweis des Rekrutments im Verlauf der Therapie . . . . .	26
3.5.3	Verhältnis zwischen Hörschwelle und Steilheit der PLF . . . . .	27
3.5.4	Prognostischer Wert des Rekrutments . . . . .	28
3.6	Transitorisch evozierte und Distorsionsprodukt-evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE und DPOAE) . . . . .	30
3.6.1	Nachweisbarkeit im Verlauf der Therapie . . . . .	30
3.6.2	Das Verhältnis zwischen OAE und Hörschwelle . . . . .	31
3.6.3	Prognostischer Wert der OAE . . . . .	32
3.7	Multivariate Auswertung mittels logistischer Regression . . . . .	37
3.8	Analyse mittels ROC-Kurven . . . . .	40
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b> . . . . .	<b>42</b>
4.1	Auswahl der Patienten . . . . .	42
4.2	Auswahl der Endpunkte . . . . .	43
4.3	Beobachtungszeitraum . . . . .	45
4.4	Alter . . . . .	46
4.5	Geschlecht . . . . .	47
4.6	Medikation . . . . .	47
4.7	Zeit bis zum Beginn der Therapie . . . . .	48
4.8	Tonaudiogramm . . . . .	48
4.9	Kategoriale Lautheitsskalierung (KLS) . . . . .	50
4.10	Otoakustische Emissionen . . . . .	53
4.11	Festlegung von Grenzwerten zur Prognosestellung . . . . .	56
4.12	Schlussfolgerungen . . . . .	57
4.13	Ausblick . . . . .	58
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	<b>60</b>
	Literaturverzeichnis . . . . .	61
	Anhang 1 . . . . .	65
	Anhang 2 . . . . .	66
	Danksagung . . . . .	67
	Erklärung . . . . .	68
	Darstellung des Bildungsweges . . . . .	69

## Abkürzungsverzeichnis

ASNH	akuter sensorineuraler Hörverlust
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
b	Regressionskoeffizient
dB	Dezibel
DPOAE	Distorsionsprodukt-evozierte otoakustische Emissionen
f	Frequenz
FAEP	frühe auditorisch evozierte Hirnstammpotentiale
HL	hearing level
HS	Hörschwelle
I.E.	Internationale Einheit(en)
i.v.	intravenös
KLS	Kategoriale Lautheitsskalierung
KU/dB	Kategorialunterscheidungseinheiten/Dezibel
L	Schallpegel
m	Steilheit der Pegel-Lautheitsfunktion
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten einer Gruppe
OAE	otoakustische Emissionen
p	Wahrscheinlichkeit einer Nicht-Signifikanz
p.o.	per os
PLF	Pegel-Lautheitsfunktion
PTA	pure tone average (Mittelwert reiner Töne), Mittelwert der Hörschwellen bei 0,5; 1; 2; 3 und 4 kHz
r	Korrelationskoeffizient
ROC	Receiver Operating Characteristic (Grenzwertoptimierungskurve)
SISI-Test	short increment sensitivity index
SD	Standardabweichung
SPL	sound pressure level (Schalldruckpegel)
TEOAE	transitorisch evozierte otoakustische Emissionen
UB1, UB2, UB3	erster, zweiter bzw. dritter Untersuchungsblock
VEMP	vestibulär evozierte myogene Potenziale
$\alpha$	Niveau der Signifikanz

# 1. Einführung

## 1.1 Der akute sensorineurale Hörverlust

In Deutschland erleiden jedes Jahr zwischen 128.000 und 320.000 Menschen einen Hörsturz [1]. Der Hörsturz und generell der akute Hörverlust kann für die Betroffenen schwerwiegende Folgen haben und mit einer Einschränkung der verbalen Kommunikation, des Musikgenusses, der Tonlokalisation oder mit einem belastenden Tinnitus einhergehen.

### 1.1.1 Ätiologie

Verschiedene Ursachen oder Krankheitsbilder können zum akuten sensorineuralen Hörverlust (ASNH) führen (Tabelle 1.1). Wenn der ANSH nicht auf eine spezifische Ursache zurückzuführen ist, wird er als Hörsturz bezeichnet, der per se idiopathisch ist. Die Pathogenese des Hörsturzes ist noch nicht vollständig geklärt. Als Ereignisse, die zum Hörsturz führen können, werden Durchblutungsstörungen im Versorgungsgebiet der Arteria labyrinthi oder ihrer Äste [2], ein endolymphatischer Hydrops [3], eine autoimmune Schädigung des Corti-Organs [4], eine Ruptur der Reissner-Membran [5], eine virale Infektion [6], eine metabolische Störung der Innenohres [5] oder Funktionsstörungen von Ionenkanälen oder Synapsen [7] - zum Teil kontrovers [5] - diskutiert.

**Tabelle 1.1:** Ursachen des akuten sensorineuralen Hörverlustes, modifiziert nach [8] und [9].

- idiopathisch (Hörsturz)
- Morbus Ménière
- infektiös-toxisch, z.B. Zoster oticus, Meningitis, Scharlach
- medikamentös-toxisch, z.B. Azetylsalizylsäure, Aminoglykoside, Zytostatika
- gewerblich-toxisch, z.B. Blei, Quecksilber, Aminobenzol
- traumatisch: Knalltrauma, stumpfes Schädeltrauma, Barotrauma
- Membranruptur des runden Fensters
- akuter Schub einer hereditären Schwerhörigkeit
- Autoimmunerkrankungen, z.B. Wegener Granulomatose, Lupus erythematodes, Multiple Sklerose
- Embolien, z.B. bei Sichelzellanämie, Dekompressionskrankheit [10]
- Vestibularisschwannom und andere intrakranielle Tumoren
- Cogan-Syndrom
- elektrischer Schlag, Blitzschlag

### 1.1.2 Therapie

Genauso vielfältig wie die möglichen Ursachen sind auch die therapeutischen Ansätze, die beim ASNH derzeit zur Anwendung kommen oder in der Vergangenheit Verwendung fanden (Tabelle 1.2).

**Tabelle 1.2:** Therapien die beim akuten (idiopathischen) sensorineuralen Hörverlust eingesetzt werden oder wurden.

In den aktuellen Leitlinien (2010) der AWMF empfohlen [1]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukokortikoide systemisch, ggf. intratympanal</li> <li>• Rheologika (Hydroxyethylstärke, Pentoxifyllin)</li> </ul>
Noch in den Leitlinien der AWMF von 2004 empfohlen [9]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ionotrope Therapie (Lidocain, Procain)</li> <li>• Osmotherapie (Glycerol-Bolus)</li> <li>• Antioxidanzien (Vitamin E, <math>\alpha</math>-Liponsäure)</li> <li>• Thrombozytenaggregationshemmer</li> <li>• Fibrinogensenkung durch Apherese</li> <li>• Hyperbare Sauerstofftherapie</li> </ul>
Früher angewandten Therapien [9, 11]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sauerstoff bei atmosphärischem Druck</li> <li>• Ozon</li> <li>• Carbogen</li> <li>• Ginkgo biloba - Präparate</li> <li>• Vasodilatativa</li> <li>• Aciclovir</li> <li>• suggestive Psychotherapie</li> <li>• Akupunktur</li> </ul>
Keine Therapie [12]	

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

### 1.1.3. Prognose

Die Remissionswahrscheinlichkeit nach einem Hörsturz bzw. ASNH wird in der Literatur in Abhängigkeit von der Therapie unterschiedlich angegeben. So besteht bei der systemischen Gabe von Glukokortikoiden eine Remissionsrate von 59% bis 87%, beim Einsatz von rheologischen Stoffen beträgt diese 55% bis 79% und unter Placebo 51% bis 58% [1]. Wegen des Überlappens der Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie mit der spontanen Erholungsrate, die mit 68% bis 89% angegeben wird [12], wird derzeit kontrovers diskutiert, inwiefern eine Therapie für den Hörsturz überhaupt indiziert ist [11, 13].

## **1.2 Audiologische Diagnostik und Verlaufskontrolle des akuten (idiopathischen) sensorineuralen Hörverlustes**

Parallel zu den Versuchen, die Ursachen für den Hörsturz und generell für den akuten sensorineuralen Hörverlust zu klären und die Therapie dafür zu optimieren, entwickelten sich Ansätze, um den Verlauf zu dokumentieren und zu prognostizieren. So veröffentlichten Laird und Wilson im Jahr 1983 eine Methode zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit einer „partiellen oder kompletten Hörverbesserung“ [14]. Es folgten zahlreiche weitere Autoren und Arbeitsgruppen, die sich mit der Prognose des Hörsturzes befassten. Die diagnostischen Mittel, die in diesen Studien zur Verlaufskontrolle und zur Ermittlung der Prognose eingesetzt wurden, sind anamnesebezogene Merkmale, die Tonschwellenaudiometrie, die otoakustischen Emissionen, die frühen auditorisch evozierten Potenziale (FAEP), die kalorische Prüfung und die vestibulär evozierten myogenen Potenziale (VEMP).

Im Folgenden werden die audiologischen Untersuchungen vorgestellt, die in der vorliegenden Arbeit zur Verlaufsbeurteilung verwendet wurden.

### **1.2.1 Tonaudiogramm**

Aus gut verständlichen Gründen ist das Tonaudiogramm (Reintonaudiogramm, Schwellenaudiogramm) in der Literatur die Standardmethode zur Verlaufskontrolle nach einem akuten (idiopathischen) sensorineuralen Hörverlust. Die Frage ist, welchen Stellenwert das Tonaudiogramm bei der Einschätzung der Prognose hat.

Manche Autoren der bisherigen Studien fassen ihre Ergebnisse in Tabellen zusammen, die die Wahrscheinlichkeit einer Erholung der Hörschwelle nach dem Hörsturz wiedergeben. In diesen Tabellen stellt das Tonaudiogramm zu Beginn der Therapie einen der bedeutendsten Faktoren dar [15, 16]. Auch in anderen Arbeiten, bei denen keine derartigen Tabellen dargeboten werden, wird der Tonaudiometrie eine sehr wichtige Rolle zugeschrieben. So wird z.B. beschrieben, dass ein tieftonaler Hörsturz bzw. ASNH mit einer günstigeren Prognose als ein hochtonaler assoziiert ist [15, 17, 18]. Es wurde auch beobachtet, dass Patienten mit einem ausgeprägten Hörverlust eine schlechtere Prognose in Bezug auf eine Erholung der Hörschwelle bis zum Ende des Beobachtungszeitraums aufweisen [14-17, 19].

In den meisten Studien über die Prognose des Hörsturzes bzw. des ASNH wird der prädiktive Wert der Hörschwelle zu Beginn der Therapie analysiert. Mit der Hörschwelle zu einem späteren Zeitpunkt beschäftigten sich die Arbeitsgruppen von Yamamoto [20] und Ito [19], worauf in der Diskussion näher eingegangen wird (Abschnitt 4.8). In der vorliegenden Arbeit wurde die Eignung der Differenz der Hörschwellen vom Anfang bis zur Mitte der Behandlung als prognostischer Faktor untersucht. Hierzu konnten in der Literatur keine Angaben gefunden werden.

### 1.2.2 Kategoriale Lautheitsskalierung (KLS) und andere überschwellige Tests

Die überschwellige Audiometrie und das Rekrutment-Phänomen wurden bisher zu differenzialdiagnostischen Zwecken benutzt, um eine cochleäre von einer retrocochleären Hörstörung zu unterscheiden. Nach der Entwicklung zuverlässigerer Methoden (FAEP, Magnetresonanztomographie) ist die überschwellige Diagnostik in den Hintergrund getreten und wird überwiegend bei der Begutachtung einer Lärmschwerhörigkeit verwendet. Außerdem hat die KLS unter den überschwelligen Tests zusätzlich einen festen Platz bei der Optimierung der Hörgeräteanpassung erworben [21].

Bisher gibt es keine Studie, die untersucht, ob das Rekrutment darüber hinaus prognostische Hinweise beim akuten (idiopathischen) sensorineuralen Hörverlust liefern kann.

Von den verschiedenen Tests zur Erfassung des Rekrutments wurde die KLS verwendet, da sie gegenüber den anderen überschwelligen Tests einige Vorteile bietet:

1. Sie kann im Gegensatz zum Fowler-Test für beide Ohren unabhängig von der Seitendifferenz der Hörschwellen verwendet werden,
2. Anders als beim short increment sensitivity index (SISI)-Test ist für ihre Durchführung kein Mindestmaß an Schwerhörigkeit erforderlich.
3. Es ist kein besonderer Tonaudiogramm-Kurvenverlauf vorausgesetzt, wie beim Langenbeck-Test.

Die KLS weist bei der Erfassung des Rekrutments eine hohe Selektivität auf [22]. Robinson und Gatehouse bestätigten der Methode zudem eine gute Test-Retest-Reliabilität [23].

### 1.2.3 Otoakustische Emissionen

Thomas Gold beschrieb 1948 als erster das Phänomen der otoakustischen Emissionen (OAE). David Kemp war nach 30 Jahren der Erste, der die OAE messen konnte [24]. Im Jahr 1989 berichtete Brown, dass die Messung der Distorsionsprodukt-evozierten OAE (DPOAE) eine Funktionsstörung der äußeren Haarzellen durch Gentamycin bei Meerschweinchen vor dem Auftritt morphologischer Veränderungen dieser Zellen aufdeckt [25]. Zwei Jahre später veröffentlichten Plinkert und Kröber, dass die transitorisch evozierten OAE (TEOAE) den ototoxischen Effekt von Cisplatin erfassten, bevor eine Verschlechterung der Hörschwelle nachweisbar war [26]. Hotz et al. wiesen darauf hin, dass die TEOAE bei der Registrierung einer Lärmschädigung der Cochlea sensibler als das Tonaudiogramm seien [27]. So wurde der Weg zur Nutzung der OAE für die Früherkennung von cochleären Schäden gebahnt.

Es stellt sich die Frage, ob die OAE den umgekehrten Prozess, also die Regeneration der äußeren Haarzellen nach einem akuten (idiopathischen) sensorineuralen Hörverlust, vor der Besserung der Hörschwelle aufzeigen können. Gesetzt den Fall sie täten dies, wären sie ein nützliches prognostisches Instrument beim Hörsturz bzw. ASNH. In der Literatur finden sich hierzu widersprüchliche Studien-

ergebnisse. So fand Hoth, dass bei Patienten mit ASNH die Hörschwelle am Ende der Therapie umso besser war, je kleiner die Differenz zwischen (anhand der Hörschwelle) erwartetem und tatsächlichem TEOAE- und DPOAE-Pegel zu Beginn der Therapie war [28]. Sakashita et al. stellten bei der Gruppe der Hörsturzpazienten mit einer Hörverbesserung im Vergleich zu der Gruppe ohne Therapieerfolg signifikant häufiger registrierbare TEOAE zu Beginn der Therapie fest, obwohl sich beide Gruppen im Anfangshörverlust nicht voneinander unterschieden [29]. Andererseits fanden Chao und Chen sowohl bezüglich des DPOAE-Pegels als auch bezüglich der Hörschwelle zu Beginn der Therapie keinen Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne Hörerholung [30].

Diese widersprüchlichen Ergebnisse weisen die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen zur Klärung der Eignung der OAE bei der Beurteilung des Verlaufs nach einem ASNH auf. Die bisherigen Studien befassen sich zwar mit der Frage, ob die OAE nützliche Hinweise auf die Prognose liefern können, jedoch wurden unter dieser Fragestellung das Tonaudiogramm und die OAE bisher nicht in ausreichendem Maße miteinander verglichen. Außer Acht blieb bisher auch die Steigung der DPOAE-Wachstumsfunktion als prognostischer Parameter.

### **1.3 Aufgabenstellung**

Bei der vorliegenden Arbeit wurden vier Methoden der Audiometrie zur Verlaufskontrolle nach einem ASNH verwendet: das Tonaudiogramm, die TEOAE, die DPOAE und die KLS. Alle vier Methoden wurden bei allen Patienten zu drei Zeitpunkten eingesetzt: Beginn, Mitte und Ende der stationären Therapie. Es wurde geprüft, welcher einzelne Parameter bzw. welche Kombination von Parametern aus diesen vier Tests die kräftigste Aussage zur Prognose des akuten sensorineuralen Hörverlustes liefert. Berücksichtigt wurden nicht nur die Werte zu Beginn der Behandlung, sondern auch ihre Änderung bis zur Mitte der Therapie. Unter dem Aspekt der Prognose sollte schließlich das angewandte Schema zur Verlaufskontrolle überprüft und ggf. optimiert werden. So sollte ein Vorschlag für ein Untersuchungsschema entstehen, das bei der Betreuung von Patienten nach einem akuten sensorineuralen Hörverlust zur Anwendung kommen kann.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Überblick

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, nicht interventionelle Prognosestudie. Es wurden 75 Patienten untersucht, die aufgrund einer akuten Schallempfindungsschwerhörigkeit oder einer akuten Verschlechterung einer vorbestehenden Schallempfindungsschwerhörigkeit stationär behandelt wurden. Während der stationären Therapie wurden die Patienten einer audiologischen Diagnostik unterzogen. Im Rahmen dieser Diagnostik erfolgte eine Untersuchung mittels Tonaudiogramm, transitorisch evozierter otoakustischer Emissionen (TEOAE), Distorsionsprodukt-evozierter otoakustischer Emissionen (DPOAE) und kategorialer Lautheitsskalierung (KLS) zu drei festgelegten Zeitpunkten (Beginn, Mitte und Ende der Behandlung). In die Auswertung wurden die Untersuchungsergebnisse von 62 Patienten eingeschlossen. Es wurde analysiert, ob ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der ersten zwei Untersuchungen und den Endpunkten Hörverbesserung (Differenz der Hörschwelle von Anfang bis Ende der stationären Therapie) und Therapieerfolg besteht.

### 2.2 Patienten

Die Patienten des Studienkollektivs wurden in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg in den Zeiträumen von Februar bis August 2000 und von November 2005 bis Juli 2006 behandelt.

#### 2.2.1 Einschlusskriterien

Bei einer akuten subjektiven Hörverschlechterung mit reiner Schallempfindungsschwerhörigkeit wurde den Patienten eine stationäre Therapie empfohlen, wenn die Luftleitungshörschwelle bei mindestens einer der Frequenzen zwischen 250 Hz und 6 kHz  $\geq 30$  dB HL betrug. War die Hörschwelle besser, so wurde die Indikation zur stationären Behandlung nur gestellt, wenn die binaurale Differenz der Hörschwellen in einer der oben genannten Frequenzen einen Wert von  $\geq 15$  dB HL zum Nachteil der aktuell betroffenen Seite ergab. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war außerdem die Zustimmung des Patienten zur stationären Behandlung und zur Auswertung und anonymen Veröffentlichung der gewonnenen Daten.

#### 2.2.2 Ausschlusskriterien

Aus der Studie und dem darauf bezogenen Untersuchungsprotokoll wurden Patienten ausgeschlossen, wenn sich aus dem mikroskopischen Trommelfellbefund eine Erkrankung des Mittelohres wie ein Paukenerguss, Trommelfelldefekt, Trommelfelladhäsivprozess oder Cholesteatom ergab. Tympano-

sklerotische Plaques oder übersehbare epitympanale Retraktion ohne Schallleitungsschwerhörigkeit waren für die Studienteilnahme unerheblich.

Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, wurden in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- inkomplette Daten,
- Normakusis beim ersten Untersuchungsblock, falls er später als am Aufnahmetag erfolgte, d.h. nach begonnener Therapie,
- toxische Labyrinthbeteiligung,
- Aggravation (Nachweis mit Methoden der objektiven Audiometrie),
- akuter Hörverlust vor mehr als 30 Tagen.

Die statistische Auswertung erfolgte zunächst für die verbleibenden Patienten. Um die Entwicklung und die Prognose des akuten sensorineuralen Hörverlustes in einer möglichst homogenen Patientenstichprobe zu untersuchen, wurden in einem zweiten Schritt die Daten der Patienten mit idiopathischem ASNH separat ausgewertet. Als Ausschlusskriterien für diese Patienten galten:

- Vertigo mit Nachweis einer cochleovestibulären Störung oder Morbus Ménière,
- FAEP mit Hinweis auf eine retrocochleäre Störung,
- akutes Lärmtrauma,
- positiver IgM-Titer für *Borrelia burgdorferi*,
- dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz.

### 2.2.3 Therapie

Die stationäre Therapie beinhaltete die Gabe von Pentoxifyllin und Prednisolon, außerdem von Vitaminen (Multivitamin- oder Vitamin E-Präparat) und gegebenenfalls Aciclovir.

#### **Pentoxifyllin**

Die Verabreichung erfolgte intravenös entweder als Kurzinfusion (1. Tag 100 mg, 2. Tag 200 mg, ab dem 3. Tag 2 x 200 mg; 5 Patienten) oder als Dauergabe über eine Ultra Flow Infusionspumpe (450 mg Pentoxifyllin und 15.000 I.E. Heparin über 24 h; 53 Patienten). Drei Patienten unter oraler Antikoagulation mit Phenprocoumon (Falithrom®) erhielten bei Fortsetzung der Phenprocoumon-Therapie kein Pentoxifyllin.

#### **Prednisolon**

Insgesamt wurden 47 Patienten mit Prednisolon behandelt, welches nach einem festen Schema verabreicht wurde (Tabelle 2.1). Im Jahr 2000 wurde 8 von 23 Patienten Prednisolon verordnet. Aufgrund zunehmender Evidenz in der Literatur bezüglich der Wirksamkeit von Prednisolon in der Hörsturz-Therapie [31] wurde es in späteren Jahren in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Medizi-

nischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg konsequenter genutzt. Von den 39 Patienten, die im Rahmen der vorliegenden Studie von 2005 bis 2006 untersucht wurden, erhielten alle Prednisolon.

**Tabelle 2.1: Schema für die Gabe von Prednisolon nach Stennert [32].**

Bis zum 7. Therapietag erfolgte die Gabe i.v., ab dem 8. Tag p.o.

Therapietag	Dosis (mg)	
1	250	bei Körpergewicht $\geq$ 75 kg
	200	bei Körpergewicht < 75 kg
2	200	
3	150	
4	150	
5	100	
6	100	
7	75	
8	50	
9	40	
10	20	

### Vitamine

Im Jahr 2000 wurde ein Multivitaminpräparat (einmal täglich) bei 10 Patienten, seit 2005 Vitamin E (500 mg zweimal täglich) bei 16 Patienten oral verabreicht.

### Aciclovir

Insgesamt erhielten drei Patienten Aciclovir. Bei zwei Patienten war die Gabe wegen eines floriden Herpes labialis indiziert, der dritte wies einen positiven IgM-Titer gegen das Varizella-Zoster-Virus auf.

Nicht alle der zur Auswahl stehenden pharmakologischen Therapiemodalitäten wurden bei jedem Patienten eingesetzt. Die Entscheidung darüber, welche Therapie bzw. Medikamentenkombination einem Patienten verordnet wurde, war nicht vom Studiendesign vorbestimmt, sondern den behandelnden Ärzten überlassen. Sie haben nach den jeweiligen Standards der Klinik und in Abhängigkeit von den Nebenerkrankungen der Patienten die ihnen am effektivsten erscheinende Therapie angewendet.

Insgesamt wurden die 4 eingesetzten Medikamente (Pentoxifyllin, Prednisolon, Vitaminpräparate, Aciclovir) in 9 verschiedenen Kombinationen verabreicht. Die Tabellen 2.2 und 2.3 fassen zusammen,

wie viele Patienten mit welchem Medikament bzw. mit welcher Medikamentenkombination behandelt wurden.

**Tabelle 2.2:** Anzahl der behandelten Patienten pro Medikament.

Medikament	Patientenanzahl
Pentoxifyllin	58
Prednisolon	47
Vitamine	25
Aciclovir	3

**Tabelle 2.3:** Anzahl der mit der jeweiligen Medikamentenkombination behandelten Patienten.

<b>Pentoxifyllin ohne Prednisolon:</b>			
• Pentoxifyllin als Monotherapie	7	<b>15</b>	
• Pentoxifyllin + Vitamine	7		
• Pentoxifyllin + Aciclovir	1		
<b>Prednisolon ohne Pentoxifyllin:</b>			
• Prednisolon als Monotherapie	3	<b>4</b>	
• Prednisolon + Vitamine	1		
<b>Pentoxifyllin und Prednisolon:</b>			
• Prednisolon + Pentoxifyllin	25	<b>43</b>	
• Prednisolon + Pentoxifyllin + Vitamine	16		
• Prednisolon + Pentoxifyllin + Aciclovir	1		
• Prednisolon + Pentoxifyllin + Vitamine + Aciclovir	1		
<b>Summe</b>	62	<b>62</b>	

### 2.3 Kontrollgruppe

Zur Ermittlung der Grenzwerte für die Pegel-Lautheitsfunktion (PLF) der KLS und für die Steigung der DPOAE-Wachstumsfunktion wurden die Messdaten von 16 normal hörenden Ohren verwendet. Die Messergebnisse und die daraus ermittelten Normwerte werden im Kapitel „Ergebnisse“ bei den jeweiligen Testmethoden dargestellt.

## 2.4 Untersuchungsmethode

### 2.4.1 Studienprotokoll

Bei allen Patienten wurde neben der Anamnese ein kompletter HNO-Status mit Ohrmikroskopie erhoben.

Das Reintonaudiogramm, die TEOAE, die DPOAE und die KLS wurden in einem Untersuchungsblock (UB) am gleichen Tag registriert, wobei insgesamt drei UB an drei verschiedenen Tagen zu Anfang, Mitte und Ende der stationären Behandlung erfolgten. Es wurde angestrebt, den ersten UB (UB1) am ersten, den zweiten (UB2) am 5. und den dritten (UB3) am 9. Therapietag durchzuführen. Der erste Therapietag wurde definiert als der Kalendertag, an dem die erste therapeutische Infusion erfolgte.

Neben der direkt auf die Studie bezogenen Diagnostik wurden zusätzlich ab dem 8. Tag die FAEP registriert und das Sprachaudiogramm erhoben. Außerdem wurde bis zum 5. Tag eine Impedanzmessung des Trommelfells durchgeführt. Es erfolgte ferner die Bestimmung der IgM- und IgG-Titer für *Borrelia burgdorferi*, eventuell auch für Varizella Zoster-Virus, Herpes Simplex-Virus oder Cytomegalie-Virus, sowie gegebenenfalls Untersuchungen des vestibulären Systems mittels Videookulographie (Lagetest und kalorische Prüfung) und dynamischer Posturographie (Equi-Test®). Tabelle 2.4 zeigt das Protokoll der audiologischen und neurootologischen Untersuchungen.

**Tabelle 2.4: Schema der Durchführung audiologischer und neurootologischer Untersuchungen**

Tonaudiogramm, TEOAE, DPOAE und KLS:

1. Untersuchungsblock (UB1) am 1. Behandlungstag,
2. Untersuchungsblock (UB2) am 5. Behandlungstag,
3. Untersuchungsblock (UB3) am 9. Behandlungstag.

Untersuchung	Behandlungstag									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tonaudiogramm	UB1				UB2				UB3	
TEOAE	UB1				UB2				UB3	
DPOAE	UB1				UB2				UB3	
KLS	UB1				UB2				UB3	
Tympanogramm										
Sprachaudiogramm										
FAEP										
Vestibularisdiagnostik										

Es war nicht immer möglich, den UB1 vollständig am ersten Therapietag durchzuführen, weil die Diagnostik - bis auf das Tonaudiogramm und das Tympanogramm - den Rahmen der diagnostischen Möglichkeiten an Wochenenden und Feiertagen überstieg. In diesem Fall fand UB1 komplett zum nächstmöglichen Zeitpunkt, spätestens aber am nächsten Werktag statt. Falls es nicht möglich war, den UB2 am 5. bzw. den UB3 am 9. Behandlungstag vorzunehmen, wurden diese um einen Tag vor- oder zurückverlegt.

Von den 46 Patienten, bei denen der UB1 nicht am ersten Behandlungstag vorgenommen werden konnte, wurde bei 4 am ersten Behandlungstag ein Reintonaudiogramm („Aufnahme-Tonaudiogramm“) durchgeführt. Bei weiteren 10 der 46 Patienten war ein Tonaudiogramm von 4 bis 0 Tagen vor der stationären Aufnahme vorhanden, das im Rahmen einer ambulanten Vorstellung in der Klinik oder bei einem einweisenden HNO-Arzt aufgezeichnet worden war. Da es Hauptziel der Studie war, die Aussagekraft der vier Untersuchungsmethoden (Tonaudiogramm, TEOAE, DPOAE und KLS) bei der Verlaufskontrolle und Prognoseabschätzung des ASNH miteinander zu vergleichen, wurde für die Statistik das Audiogramm des UB1 berücksichtigt, so dass die Daten der vier Untersuchungsmethoden zum gleichen Zeitpunkt (bei gleichem Hörvermögen) registriert wurden.

#### 2.4.2 Endpunkte der Studie

Zwei Endpunkte wurden festgelegt: die Hörverbesserung und der Therapieerfolg bis zum Ende der stationären Behandlung.

Als Maß der **Hörverbesserung** diente die Differenz zwischen den Hörschwellen bei UB1 und UB3 (Beginn bzw. Ende der stationären Therapie). Die Hörschwelle wurde sowohl in den einzelnen Frequenzen, als auch als Mittelwert (Pure Tone Average, PTA) der Frequenzen 0,5; 1; 2; 3 und 4 kHz bewertet.

Bei geeigneten Fragestellungen wurde alternativ eine qualitative Aussage über den **Erfolg der Therapie** gemacht. Unter folgenden Voraussetzungen wurde der Therapieerfolg als groß bewertet:

Hörverbesserung von Beginn bis Ende der Behandlung von  $\geq 15$  dB in mindestens zwei Frequenzen (oder  $\geq 10$  dB, falls in dieser Frequenz die Hörschwelle zu Therapiebeginn  $\leq 30$  dB war) oder von  $\geq 30$  dB in einer Frequenz.

Zusätzliche Voraussetzungen:

1. Seitendifferenz der Hörschwellen (HS) zu Ende der Therapie ( $HS_{\text{betroffenes Ohr}} - HS_{\text{nicht betroffenes Ohr}}$ )  $\leq 10$  dB zwischen 0,125 und 6 kHz. Eine Seitendifferenz bis 15 dB in bis zu drei Frequenzen oder bis 20 dB in einer Frequenz zwischen 0,125 und 6 kHz wurde im Rahmen dieses Kriteriums noch toleriert.

Falls vor Behandlungsbeginn das vom ASNH betroffene Ohr das besser hörende war, galt alternativ:

2. Hörschwelle zu Ende der Therapie  $\leq 20$  dB in den Frequenzen von 0,25 bis 3 kHz (oder  $\leq 30$  dB, falls beim UB1 die Hörschwelle  $\geq 60$  dB betrug),  $\leq 30$  dB bei 4 kHz,  $\leq 40$  dB bei 6 kHz und  $\leq 55$  dB bei 8 kHz im vom ASNH betroffenen Ohr.

Eine Besserung der Hörschwelle bis zum Ende der stationären Behandlung um nicht mehr als 10 dB in einer Frequenz oder eine Verschlechterung der Hörschwelle wurde als ausbleibender Erfolg gewertet.

Patienten, deren Hörschwelle und Hörverbesserung zu Ende der Therapie einer Situation zwischen großem und gar keinem Erfolg entsprachen, wurden der Gruppe mit „mäßigem Erfolg“ zugeteilt.

Für die statistische Auswertung wurden die Gruppen ohne und mit mäßigem therapeutischen Erfolg zusammengelegt. Bei der Darstellung der Ergebnisse wurden sie unter dem Titel „ohne Therapieerfolg“ zusammengefasst. Patienten mit großem Therapieerfolg wurden als Patienten „mit Therapieerfolg“ bezeichnet.

### 2.4.3 Tonaudiogramm

Das Reintonaudiogramm wurde in 5 dB-Schritten in einer schallisolierten, reflexarmen Kabine durchgeführt. Bei der ersten Untersuchung wurden die Luft- und die Knochenleitungshörschwelle untersucht. Bei der zweiten und dritten Untersuchung wurde gegebenenfalls nur die Luftleitungshörschwelle gemessen. Wenn der lauteste Ton des Audiometers vom Patienten nicht hörbar war, wurde der Hörschwelle der Wert 120 dB zugeordnet. In den Jahren 2000 bis 2005 stand das Ton-Sprachaudiometer BCA 30 der Firma Audiomed mit dem Kopfhörer Telephonics TDH-39 B für die Luftleitung und Radioear B-71 für die Knochenleitung zur Verfügung. Ab 2005 wurde das „Clinical Audiometer AC40“ der Firma Interacoustics benutzt.

### 2.4.4 Kategoriale Lautheitsskalierung

Bei der kategorialen Lautheitsskalierung (KLS) wurde Schmalbandrauschen mit den Zentralfrequenzen 0,5; 1; 2 und 4 kHz monaural über Kopfhörer angeboten.

Von Beginn der Studie bis Januar 2006 (27 Patienten) wurde das Gerät MA 53 der Firma Maico benutzt. Der Stimuluspegel war bei 20; 40; 55 und 70 dB SPL in einer pseudorandomisierten Reihenfolge festgelegt. Die Patienten konnten die Stimuluslautheit 7 Kategorien zuordnen, von „nicht gehört“ bis „zu laut“ [33]. Am Gegenohr erfolgte bei 8 Patienten eine Vertäubung mit einem Breitbandrauschen des gleichen Pegels wie der maximal angewandte Vertäubungspegel, der bei der Bestimmung der Luftleitungsschwelle im Tonaudiogramm in der gleichen Frequenz benutzt wurde. Zur Optimierung des Vertäubungsverfahrens wurde es im Dezember 2005 modifiziert, indem das Gegenohr mit einem Breitbandrauschen von 40 dB bei allen Stimuluspegeln vertäubt wurde, wenn in

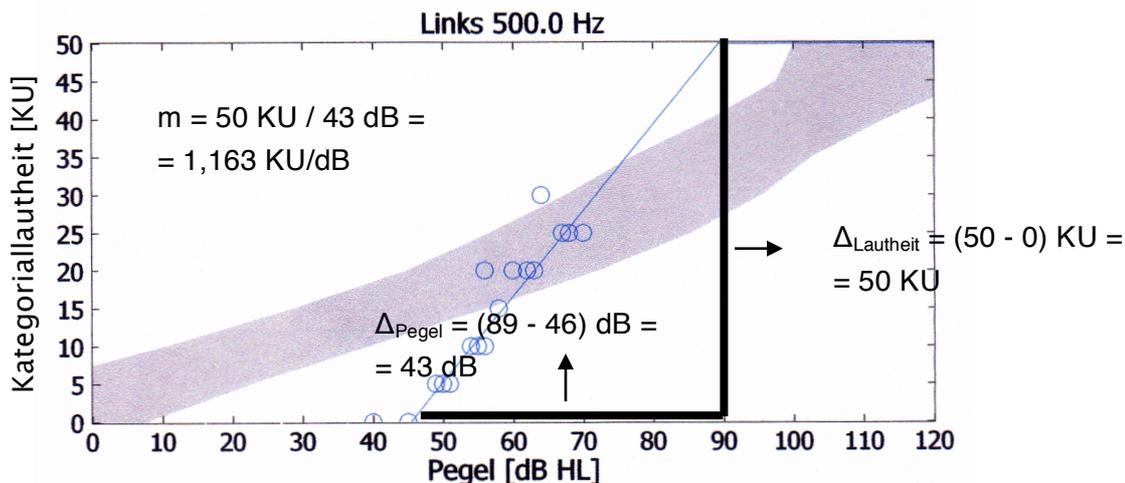
der jeweiligen Frequenz die Luftleitungsschwelle des Gegenohres  $\leq 20$  dB war. Das letztere Vertäubungsverfahren wurde bei 4 Patienten angewendet.

Von Februar bis Juli 2006 (28 Patienten) wurden die Messungen mit dem Gerät und der Software „Oldenburger Hörfeldskalierung“ und mit dem Kopfhörer Sennheiser HDA 200 durchgeführt. Der Stimulus wurde vom Programm zu einem patientenadaptierten Pegel angeboten. Das Eingabemedium war ein Touch-Screen mit 11 Kategorien von „nicht gehört“ bis „zu laut“. Das Oldenburger Messsystem verfügt über keine Vertäubungsmöglichkeit. Für eine detaillierte Beschreibung der Methode wird auf die Literatur verwiesen [34-36].

Ausgewertet wurden jeweils die Werte der Steilheit (m) der PLF in Kategorialunterscheidungseinheiten/Dezibel (KU/dB). Die Tabelle 2.5 gibt die Kategorialunterscheidungseinheiten pro Lautheitskategorie für beide Verfahren an. Kriterium für das Vorliegen eines Rekrutments war, dass die PLF steiler als der von den normal hörenden Probanden ermittelte Grenzwert war. Abbildung 2.1. zeigt an einem Beispiel die Berechnung der Steilheit der PLF.

**Tabelle 2.5:** Die Kategorialunterscheidungseinheiten (KU) in beiden verwendeten KLS-Verfahren.

7-Stufen-Verfahren			11-Stufen-Verfahren (Oldenburger Skalierung)	
Stufen	Lautheitskategorien	KU	Lautheitskategorien	Stufen
7	„zu laut“	50	„zu laut“	11
6	„sehr laut“	45	„sehr laut“	10
		40	<i>Zwischenstufe</i>	9
5	„laut“	35	„laut“	8
		30	<i>Zwischenstufe</i>	7
4	„mittellaut“	25	„mittellaut“	6
		20	<i>Zwischenstufe</i>	5
3	„leise“	15	„leise“	4
		10	<i>Zwischenstufe</i>	3
2	„sehr leise“	5	„sehr leise“	2
1	„nicht gehört“	0	„nicht gehört“	1



**Abbildung 2.1:** Beispiel einer Pegel-Lautheitsfunktion und Berechnung der Steilheit ( $m$ ) bei einem Patienten mit positivem Rekrutment.

#### 2.4.5 Transitorisch evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE)

Die TEOAE wurden in einem schallreflexarmen und elektrisch isolierten Raum registriert. Für die Messung wurde das Gerät ILO 92 mit Clicks von 80 dB SPL und den Geräteeinstellungen Time/sweep 20 ms und Clock Period 40 ms benutzt.

Eine Emission galt als nachgewiesen, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt waren:

1. Reproduzierbarkeit der gesamten Emission  $> 60\%$  [37],
2. Pegel der ganzen Emission  $> 3 \text{ dB}$  [38],
3. Signal/Rausch-Verhältnis  $\geq 6 \text{ dB}$  [38] oder Reproduzierbarkeit  $> 80\%$  [37] in mindestens einem zeitlichen Teilabschnitt.

Falls nur eines der Kriterien zutraf, wurden die TEOAE als nicht sicher vorhanden angenommen. War kein Kriterium erfüllt, so wurde die Emission als nicht registrierbar bewertet.

#### 2.4.6 Distorsionsprodukt-evozierte otoakustische Emissionen (DPOAE)

Die DPOAE wurden im gleichen Untersuchungsraum wie die TEOAE untersucht. Die Messung erfolgte bei 23 Patienten im Jahr 2000 mit dem Gerät der Firma Etymotic mit der Software DPWin 3.5. Es wurden zwei Sinustöne im Frequenzverhältnis  $f_2 : f_1 = 1,2$  und mit einem  $f_2$ -Frequenzspektrum von 488 Hz bis 8007 Hz (insgesamt 34 Frequenzen) angewendet. Diese wurden in einem Pegelverhältnis von  $L_1 = 0,4 \cdot L_2 + 39 \text{ dB SPL}$  mit einem  $L_2$ -Pegel von 65 dB bis 20 dB SPL dargeboten. Eine Emission galt bei einem Signal-Rausch-Quotienten von mindestens 6 dB SPL als nachgewiesen. Das Programm berechnete die Steigung der DPOAE-Wachstumsfunktion, wenn sich bei mindestens vier verschiedenen  $L_2$ -Pegeln eine Emission registrieren ließ.

Im Zeitraum von November 2005 bis Februar 2006 konnten 13 Patienten wegen eines Gerätedefektes nicht untersucht werden.

Von März bis Juli 2006 wurden 26 Patienten mit dem Gerät „Cochlea-Scan“ der Firma Fischer-Zoth untersucht. Die zwei Sinustöne wurden mit einem Frequenzquotienten von  $f_2 : f_1 = 1,2$  und einer Pegelschere  $L_1 = 0,4 \cdot L_2 + 45$  dB SPL angeboten. Der  $L_2$ -Pegel betrug zwischen 65 und 15 dB SPL. Die Testfrequenzen ( $f_2$ ) waren: 1 kHz (nur DPOAE-Pegel); 1,5 kHz (nur Steigungsdiagramm); 2; 3; 4 und 6 kHz (DPOAE-Pegel und Steigungsdiagramm). Eine Emission wurde als nachgewiesen betrachtet, wenn der Signalpegel bei der Frequenz  $2f_1 - f_2$  das Restrauschen um mehr als das 6-fache seiner Standardabweichung überstieg [39]. Die Steigung wurde berechnet, wenn mindestens drei Punkte im Steigungsdiagramm vorhanden waren.

Ausgewertet wurden die Messwerte bei den Frequenzen ( $f_2$ ) 2; 3 und 4 kHz bei einem Stimuluspegel ( $L_2$ ) von 65 dB SPL.

## 2.5 Statistische Methoden

Folgende statistische Tests wurden eingesetzt:

- Zweistichproben-t-Test,
- t-Test für verbundene Stichproben,
- U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney,
- Korrelationsanalyse: Korrelationskoeffizient nach Pearson und Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman, Vergleich zweier geschätzter Korrelationskoeffizienten,
- Regressionsanalyse: Vergleich zweier Regressionskoeffizienten und zweier Achsenabschnitte,
- Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) zum Vergleich zweier Prozentsätze,
- Binomialtest,
- logistische Regression,
- Receiver Operating Characteristic (ROC-Kurve, Grenzwertoptimierungskurve),
- Vergleich der Flächen unter zwei oder mehreren ROC-Kurven nach DeLong, DeLong und Clarke-Pearson [40],
- Benjamini-Hochberg-Prozedur [41].

Bei der logistischen Regression wurden für die Patienten mit Hörsturz die verschiedenen Parameter aus der audiologischen Diagnostik und der Anamnese (Tonaudiogramm, TEOAE, DPOAE, Hörfeldskalierung, Zeit vom Erkrankungsbeginn bis zum Beginn der stationären Therapie) einzeln oder in Kombinationen miteinander ausgewertet. Dabei wurde die Aussagekraft der untersuchten Parameter über den vorhandenen oder ausbleibenden Erfolg der Therapie untersucht.

Die logistische Regression wurde mit einer Variablenselektion verbunden, welche aus den angebotenen unabhängigen Variablen die effektivsten im Sinne einer richtigen Vorhersage des Behandlungserfolgs heraussucht (Statistik- und Analysesoftware „Statistical Package for the Social Sciences - SPSS“; Selektionskriterium „Forward conditional“). Registriert wurden jeweils die ausgewählten Variablen und die Fehlerraten (Anteil falscher Vorhersagen an der Gesamtzahl der Patienten; Resubstitutionsverfahren). Dabei ist zu beachten, dass aufgrund von fehlenden Werten einzelner Variablen die Gesamtzahl der in die jeweiligen Analysen einbezogenen Patienten schwankte. Ein Patient wurde nur in die Analyse einbezogen, wenn alle zur Auswahl stehenden Variablen vorhanden waren. Er fehlte damit auch dann, wenn der fehlende Wert eine Variable betraf, die gar nicht als effektiv ausgewählt wurde [42].

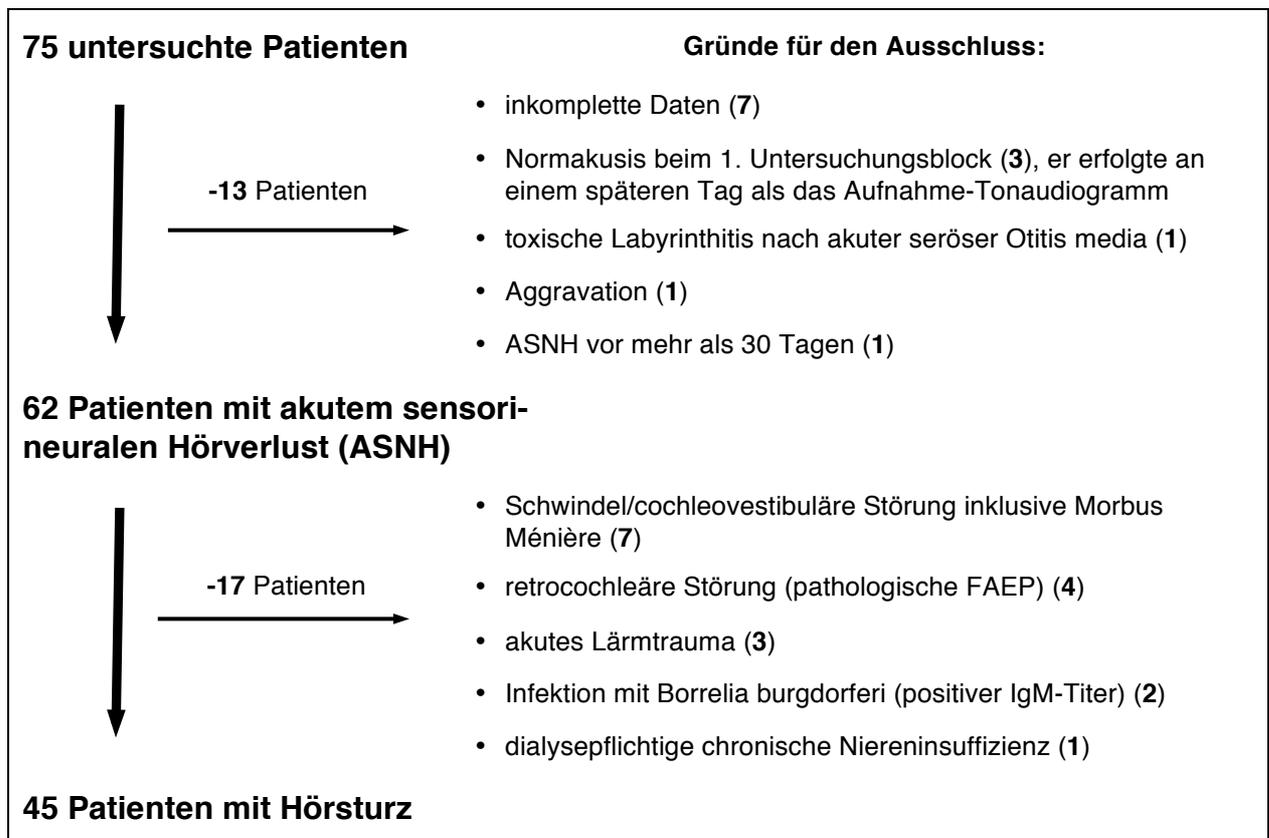
Um die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Befunde bei einer Vielzahl von getesteten Hypothesen zu verringern, wurde die Benjamini-Hochberg-Prozedur angewendet [41, 43]. Das multiple Niveau der Signifikanz (False Discovery Rate) wurde auf  $\leq 0,05$  festgelegt. Ohne die Vortests und die logistische Regression mitzuzählen, waren es 160 Hypothesen, die getestet wurden. Um eine noch größere Anzahl statistischer Tests zu vermeiden, wurden zunächst alle ASNH-Patienten gemeinsam ausgewertet. Bei knapp (nicht-) signifikantem Ergebnis wurde in Abhängigkeit von der klinischen Relevanz der Hypothese die Berechnung auch für die Gruppe mit Hörsturz durchgeführt. Die logistische Regression und die ROC-Kurven kamen nur bei den Patienten mit Hörsturz zum Einsatz.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Merkmale der Patienten

#### 3.1.1 Anzahl und Einteilung nach Diagnosen

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden insgesamt 75 Patienten untersucht. Aus den in Abbildung 3.1 aufgeführten Gründen konnten 13 Patienten nicht in die Auswertung einbezogen werden. Von den 62 verbliebenen Patienten hatten 45 einen idiopathischen ASNH (Hörsturz) und 17 einen nicht-idiopathischen ASNH erlitten.



**Abbildung 3.1:** Erläuterung zum Ausschluss von 13 Patienten aus der Datenauswertung sowie zur Zuordnung der Patienten zu den Gruppen ASNH und Hörsturz.

Vergleicht man die 45 Patienten mit Hörsturz mit den 17 Patienten mit ASNH bekannter Ursache bezüglich ihrer Hörschwelle (Mittelwert der PTA) am UB1 und der Hörverbesserung vom UB1 zum UB3, ergibt sich keine signifikante Differenz (Tabelle 3.1). Deswegen werden im Folgenden die 17 Patienten mit ASNH bekannter Genese mit den 45 Patienten mit idiopathischem ASNH teilweise auch gemeinsam ausgewertet.

Ein Therapieerfolg (nach der Definition im Abschnitt 2.4.2) war bei den Patienten mit Hörsturz in etwa der Hälfte der Fälle, bei den Patienten mit ASNH bekannter Ursache in ungefähr einem Drittel

der Fälle zu verzeichnen. Dieser Unterschied bezüglich der Häufigkeit eines Therapieerfolgs wurde statistisch nicht bestätigt ( $\chi^2 = 1,46$ ;  $p = 0,23$ ; zweiseitig, Tabelle 3.2).

Auf eine weitere Unterteilung der Gruppe der 17 Patienten mit nicht-idiopathischem ASNH wurde wegen der kleinen Patientenzahl verzichtet.

**Tabelle 3.1:** Mittlere Hörschwelle (PTA in dB, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) beim UB1 und Hörverbesserung von UB1 zu UB3 für die Patienten mit Hörsturz und mit ASNH bekannter Ursache.

	Hörsturz n = 45	bekannte Ursachen n = 17	p (t-Test; zweiseitig)
Hörschwelle beim UB1	35,0 $\pm$ 19,6	41,2 $\pm$ 24,4	0,305
Hörverbesserung bis zum UB3	10,1 $\pm$ 13,4	11,4 $\pm$ 14,4	0,756

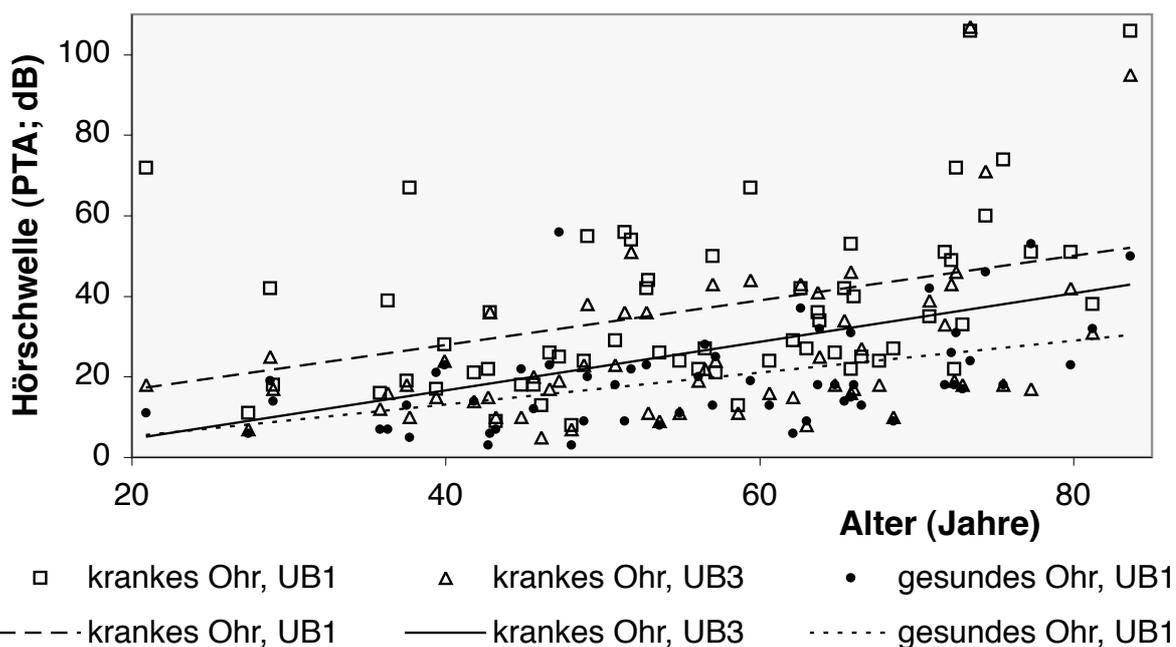
**Tabelle 3.2:** Anzahl der Patienten mit bzw. ohne erfolgreiche Therapie, sortiert nach Diagnosegruppen. Ein Patient mit beidseitigem akutem Lärmtrauma wurde hinsichtlich des Therapieerfolges keiner der Gruppen zugeordnet.

	Hörsturz	bekannte Ursache	Summe
mit Therapieerfolg	22	5	27
ohne Therapieerfolg	23	11	34
Summe	45	16	61

### 3.1.2 Alter

Das mediane Alter der untersuchten Patienten lag bei 57 Jahren, der Mittelwert bei 56 Jahren. Der jüngste Patient war 21, der älteste 84 Jahre alt. In Übereinstimmung mit der Literatur [44] bestand zwischen dem Alter und der Hörschwelle (PTA) beider Ohren sowohl zu Beginn, als auch am Ende der stationären Therapie eine positive Korrelation. Bei der Berechnung dieser Korrelation auf der nicht betroffenen Seite wurden Patienten mit Ertaubung nicht berücksichtigt. Das Ausmaß der Hörverbesserung auf dem akut erkrankten Ohr war hingegen unabhängig vom Alter (Abbildung 3.2).

Patienten mit erfolgreicher Therapie waren im Schnitt 5 Jahre jünger als Patienten ohne Therapieerfolg (Mittelwerte 53,7 versus 58,8 Jahre), wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war ( $p = 0,084$ ; t-Test; einseitig).



**Abbildung 3.2:** Einfluss des Alters auf die Hörschwelle ( $PTA_{0,5-4}$ ) für das „kranke“ (vom ASNH betroffene) Ohr zu Beginn (UB1) und am Ende (UB3), sowie für das „gesunde“ (vom ASNH nicht betroffene) Ohr zu Beginn der stationären Therapie. Die Regressionsgeraden für die Hörschwellen bei UB1 und UB3 verlaufen nahezu parallel. Die Hörverbesserung, die dem Abstand zwischen den beiden Linien entspricht, wies keine Korrelation mit dem Alter auf. Patienten mit an Taubheit grenzender Schwerhörigkeit auf dem nicht aktuell erkrankten Ohr sind nicht dargestellt.

### 3.1.3 Geschlecht

Unter den 62 Patienten waren etwa doppelt so viele Männer wie Frauen (20 Frauen und 42 Männer). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p = 0,0036$ , Binomialverteilung).

Der ASNH trat bei Frauen im Mittel im 64. Lebensjahr, bei Männern im Alter von 52 Jahren auf. Dieser Unterschied war signifikant ( $p = 0,003$ ; zweiseitiger t-Test).

Weibliche und männliche Patienten unterschieden sich bezüglich der Hörschwelle beim UB1 (PTA) nicht voneinander (Frauen 35,4 dB, Männer 37,4 dB,  $p = 0,732$ ; zweiseitiger t-Test). Das Geschlecht der Patienten hatte keinen Einfluss auf die Hörverbesserung während der Therapie (Frauen 10,9 dB, Männer 10,3 dB,  $p = 0,92$ ; zweiseitiger t-Test). Aus diesen Gründen wurden die Ergebnisse weiblicher und männlicher Patienten gemeinsam ausgewertet und dargestellt.

## 3.2 Methodische Aspekte

### 3.2.1 Medikation

Die 43 Patienten, die Prednisolon und Pentoxifyllin erhielten, und die 15 Patienten, die mit Pentoxifyllin ohne Prednisolon behandelt wurden, zeigten die gleiche mittlere Verbesserung der Hörschwelle bis zum Ende der Therapie. Die mittlere Ausgangs-Hörschwelle beider Gruppen war identisch (Tabelle 3.3). Auf einen Vergleich des therapeutischen Effekts aller neun angewandten Medikationen (Kombinationen oder Monotherapien) wurde wegen des dafür ungeeigneten Studiendesigns und der kleinen Patientenzahl verzichtet.

**Tabelle 3.3:** Vergleich der Hörschwellen beim UB1 und der Verbesserung der Hörschwelle ( $PTA_{0,5-4}$ ) von UB1 zu UB3 zwischen Patienten, die Pentoxifyllin ohne Prednisolon und Patienten die Pentoxifyllin und Prednisolon als Therapie erhielten (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen).

	Pentoxifyllin ohne Prednisolon, n = 15	Pentoxifyllin und Prednisolon, n = 43	p (t-Test; zweiseitig)
Hörschwelle beim UB1	35,7 $\pm$ 16,6	35,7 $\pm$ 22,6	0,993
Hörverbesserung von UB1 zu UB3	7,5 $\pm$ 8,6	11,4 $\pm$ 15,1	0,342

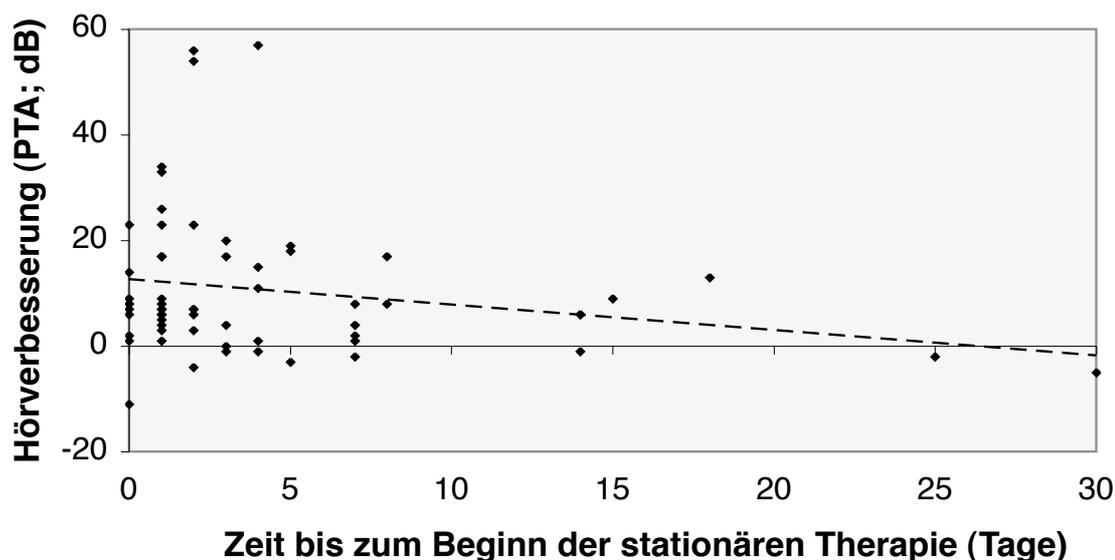
### 3.2.2 Zeit vom akuten sensorineuralen Hörverlust bis zum Beginn der stationären Therapie

Zwischen dem Auftreten des ASNH und dem Anfang der stationären Therapie vergingen bis zu 30 Tage (Spannweite 0 bis 30 Tage, Median: 2 Tage).

Zwischen der Erkrankungsdauer bis zum Beginn der stationären Therapie und der Hörverbesserung ( $PTA_{0,5-4}$ ) bis zu ihrem Ende bestand eine negative Korrelation. Das Signifikanzniveau wurde knapp verfehlt ( $r = -0,211$ ,  $N = 61$ ,  $p = 0,051$ ; einseitig, Abbildung 3.3), es deutet sich jedoch ein Trend an. Bei einem Patienten fehlte die Angabe über die Zeit bis zum Therapiebeginn. Schloss man nur die Patienten mit Hörsturz in die statistische Auswertung ein, so zeigte sich ein ähnliches Ergebnis ( $r = -0,242$ ,  $N = 45$ ,  $p = 0,055$ ; einseitig).

Bei Patienten mit erfolgreicher Therapie war die Zeit zwischen ASNH und erster therapeutischer Infusion kürzer, als bei Patienten ohne Therapieerfolg (Median 1 bzw. 3 Tage). Diese Differenz war nicht signifikant ( $p = 0,07$ ; U-Test; einseitig). Betrachtet man Patienten mit idiopathischem ASNH, so kommt es hierbei zu einer signifikanten Differenz (Median 1,5 bzw. 7 Tage,  $p = 0,012$ ; U-Test; einseitig).

In der Zeit zwischen dem Auftreten des ASNH und dem Anfang der stationären Therapie wurde bereits bei 5 Patienten eine ambulante Therapie eingeleitet. Diese Vorbehandlung begann 1 bis 7 Tage nach dem ASNH. Da die Anzahl dieser Patienten gering war, wurde ein eventueller Einfluss der Vorbehandlung auf den Ausgang der Erkrankung nicht überprüft.



**Abbildung 3.3:** Korrelation zwischen dem Zeitraum vom ASNH bis zum Beginn der stationären Therapie und der Hörverbesserung während der stationären Therapie (PTA). Dargestellt sind die Wertepaare von 61 ASNH-Patienten und die Regressionsgerade. Es bestand mit  $r = -0,211$  und  $p = 0,051$  (einseitig) keine signifikante Korrelation.

### 3.2.3 Zeitliche Durchführung der Untersuchungen

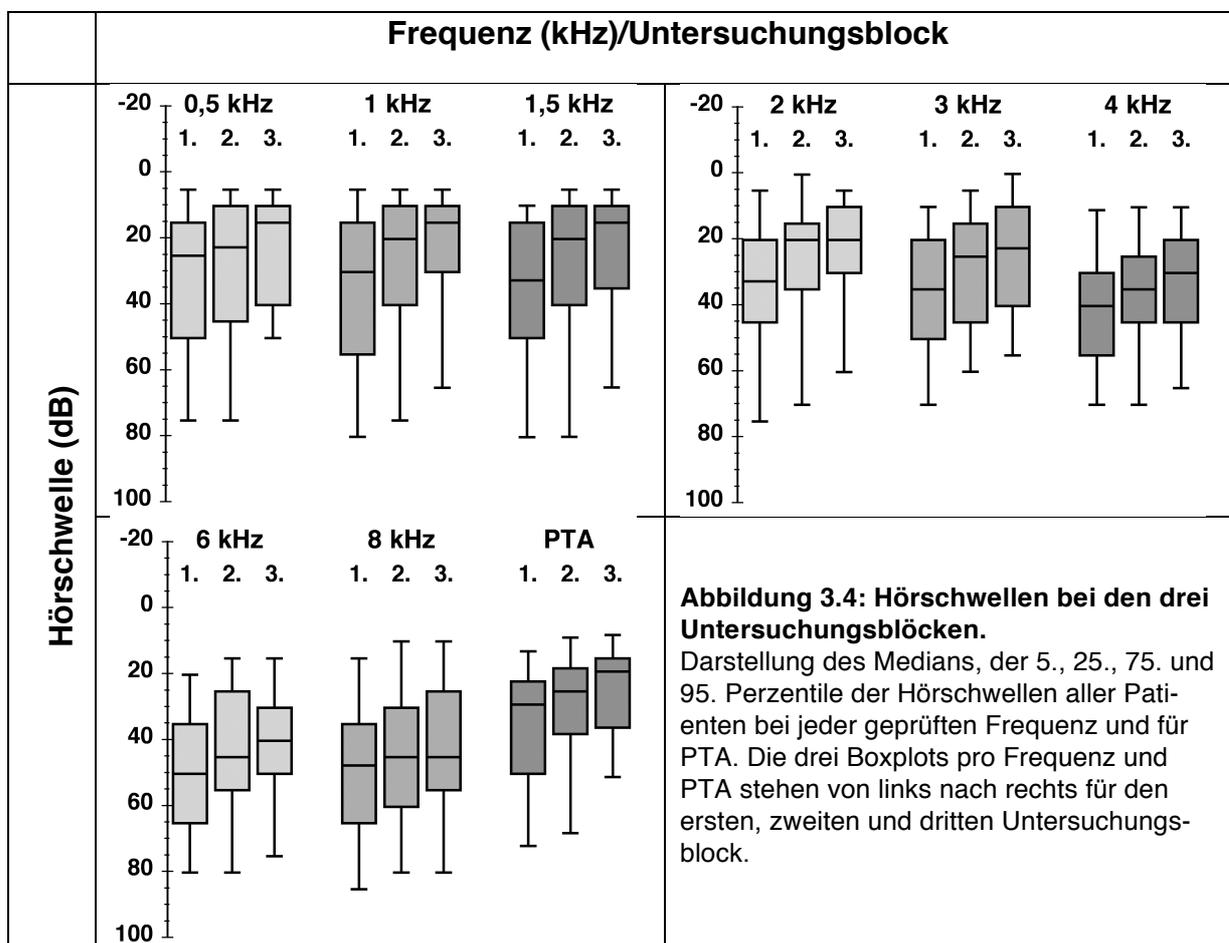
Der UB1 erfolgte bei 16 Patienten am ersten Behandlungstag, bei 39 am zweiten und bei 7 Patienten am dritten Therapietag. Der UB2 fand am vierten Therapietag bei 17, am fünften bei 35 und am sechsten bei 10 Patienten statt. Der UB3 wurde bei 4 Patienten am siebten Tag, bei 9 am achten, bei 42 am neunten und bei 7 Patienten am zehnten Behandlungstag durchgeführt. Zwischen UB1 und UB2 bestand ein zeitlicher Abstand von 2 bis 5 Tagen (Median 3 Tage), zwischen UB2 und UB3 vergingen zwischen 2 und 6 Tage (Median 4 Tage).

### 3.4 Tonaudiogramm

#### 3.4.1 Hörschwellen im Verlauf der stationären Therapie

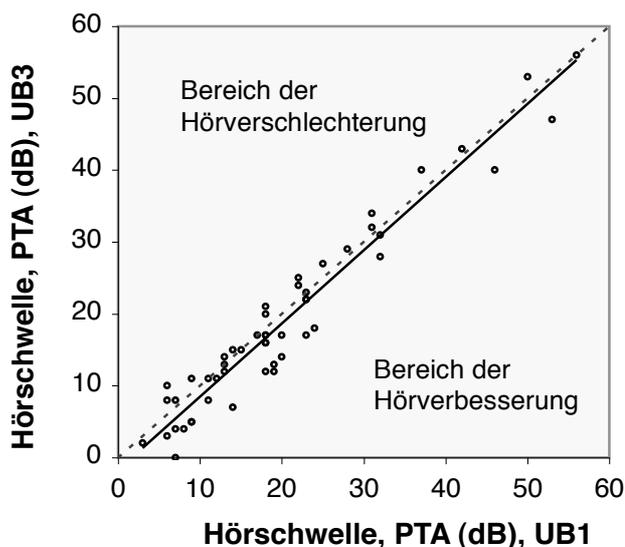
Die Hörschwellen der 62 Patienten bei den drei Untersuchungsblöcken werden in Abbildung 3.4 zusammengefasst.

Die Verbesserung der Hörschwellen war sowohl vom ersten zum zweiten, als auch vom zweiten zum dritten Untersuchungsblock signifikant (jeweils  $p < 0,001$ ; PTA, t-Test für verbundene Stichproben). Die Erholung der Hörschwelle fand überwiegend in der ersten Hälfte der stationären Therapie statt, nur bei der Frequenz 0,5 kHz wurde ein gegensätzlicher Trend beobachtet.



#### 3.4.2 Trainingseffekt

Im vom ASNH nicht betroffenen Ohr wurde kein Lerneffekt bei der Schwellenbestimmung bzw. kein Einfluss der Therapie beobachtet (Abbildung 3.5). Es kann davon ausgegangen werden, dass der Verbesserung der Hörschwelle des betroffenen Ohres über die Therapiezeit ausschließlich ein heilender und kein Trainingseffekt zugrunde lag.



**Abbildung 3.5:** Darstellung der Hörschwelle des nicht betroffenen Ohres des 3. gegen den 1. Untersuchungsblock (UB3 bzw. UB1).

Die Diagonale (gestrichelte Linie) repräsentiert eine (hypothetische) konstante Hörschwelle vom UB1 zum UB3. Wertepaare oberhalb dieser Diagonale entsprechen einer Verschlechterung, Punkte unterhalb der Diagonale einer Verbesserung der Hörschwelle. Die Regressionsgerade der vorliegenden Patienten (durchgezogene Linie) stimmt bei geringer Streuung der Wertepaare ziemlich genau mit der Diagonale überein ( $r = 0,970$ ;  $n = 53$ ;  $b = 1,02$ ;  $a = -1,7$ ). Bei vier Patienten wurde beim UB3 nur das akut betroffene Ohr tonaudiometrisch untersucht. Vier weitere Patienten mit vorbestehender Ertaubung auf dem nicht aktuell erkrankten Ohr und einer mit beidseitigem Ereignis wurden hier nicht mit einbezogen.

### 3.4.3 Prognostischer Wert des Tonaudiogrammes

Im Folgenden wird der Zusammenhang der Hörverbesserung bis zum Ende der stationären Therapie (Differenz der Hörschwellen vom UB1 bis zum UB3) und des Therapieerfolges mit anderen Parametern aus den Tonaudiogrammen des UB1 und des UB2 untersucht.

#### *Parameter aus dem Tonaudiogramm des UB1*

- (1.) **Die Hörschwelle des akut betroffenen Ohres** wies eine positive Korrelation mit der Verbesserung der Hörschwelle auf. Das heißt, dass der Hörgewinn bis zum Ende der stationären Behandlung umso größer war, je schlechter die Ausgangshörschwelle war. Die Korrelation war mit  $p < 0,05$  für die Frequenzen 6 und 8 kHz und mit  $p < 0,001$  für die anderen Frequenzen signifikant (Tabelle 3.6).

Der Unterschied im Durchschnitt der Hörschwellen am UB1 (PTA) zwischen den Patienten mit erfolgreicher Therapie und den Patienten ohne Therapieerfolg verfehlte das Signifikanzniveau (Tabelle 3.4).

- (2.) **Die Hörschwelle des vom ASNH nicht betroffenen (kontralateralen) Ohres:** Lediglich bei den Frequenzen 1,5 und 2 kHz wurde bei der Korrelation mit der Hörverbesserung das lokale

Signifikanzniveau erreicht (Tabelle 3.6). Nach der Benjamini-Hochberg Prozedur muss jedoch das Ergebnis bei 2 kHz als nicht signifikant gewertet werden.

Die Hörschwelle des kontralateralen Ohres beim UB1 (PTA) unterschied sich zwischen den Gruppen mit bzw. ohne erfolgreiche Therapie nicht signifikant (Tabelle 3.4).

(3.) **Die Seitendifferenz der Hörschwellen** ( $HS_{\text{akut erkranktes Ohr}} - HS_{\text{kontralaterales Ohr}}$ ) korrelierte bei allen Frequenzen positiv mit der Hörverbesserung (Tabelle 3.6).

Die Seitendifferenz der Hörschwellen beim UB1 (PTA) wies keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit bzw. ohne erfolgreiche Therapie auf (Tabelle 3.4).

Vier Patienten mit Ertaubung des vom ASNH nicht betroffenen Ohres wurden bei der Auswertung der Parameter „Hörschwelle des kontralateralen Ohres“ und „Seitendifferenz der Hörschwellen“ nicht berücksichtigt.

**Tabelle 3.4:** Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Therapieerfolg hinsichtlich der Hörschwellen beim UB1. Ein Patient mit beidseitigem Lärmtrauma konnte bezüglich des Therapieerfolges keiner der Gruppen zugeordnet werden.

1. Untersuchungsblock, PTA	mit Therapieerfolg	ohne Therapieerfolg	p (t-Test, zweiseitig)
	MW ± SD	MW ± SD	
akut betroffenes Ohr	32,9 ± 17,8	40,4 ± 23,0	0,167
kontralaterales Ohr	17,2 ± 13,8	22,1 ± 11,2	0,236
Seitendifferenz der Hörschwellen	17,3 ± 21,3	19,2 ± 19,7	0,727

### **Zusammenhang zwischen der Hörverbesserung von Anfang bis Ende der stationären Therapie und den Parametern aus den Tonaudiogrammen des UB1 und des UB2**

Die **Hörverbesserung vom Anfang bis zur Hälfte der Therapie** (vom UB1 bis zum UB2) wies bei allen Frequenzen und PTA eine signifikante positive Korrelation mit der Hörverbesserung von Anfang bis Ende der stationären Therapie (vom UB1 bis zum UB3) auf ( $p < 0,001$ ; einseitig, Tabelle 3.6). Diese Korrelation war stärker als alle geprüften Korrelationen vom Tonaudiogramm des ersten Untersuchungsblockes.

Patienten mit einer größeren Hörverbesserung bis zur Mitte der Therapie verzeichneten häufiger einen Therapieerfolg (Tabelle 3.5).

Es wurden keine weiteren Parameter-Kombinationen aus dem UB1 und UB2 ausgewertet, weil die Hörverbesserung im entsprechenden Zeitraum ein eindeutig signifikantes Ergebnis erbrachte. Außerdem blieb die Hörschwelle im Gegenohr stabil (s. Abb. 3.5), so dass eine Untersuchung der

Differenz der Hörschwellen im kontralateralen Ohr oder der Änderung der Seitendifferenz der Hörschwellen vom UB1 zum UB2 entbehrlich war.

**Tabelle 3.5:** Vergleich der Hörverbesserung (Differenz der Hörschwellen vom UB1 zum UB2) zwischen Patienten mit und ohne Therapieerfolg.

PTA	mit Therapieerfolg	ohne Therapieerfolg	p (t-Test, einseitig)
	MW ± SD	MW ± SD	
akut betroffenes Ohr	12,3 ± 14,3	2,0 ± 7,3	< 0,001

**Tabelle 3.6: Pearson-Korrelation zwischen der Hörverbesserung bis zum Ende der Therapie (vom UB1 bis UB3) und Werten aus dem Tonaudiogramm.** Von den zwei Werten in jedem Tabellenfeld repräsentiert der obere den Korrelationskoeffizienten nach Pearson, der untere den p-Wert.

Korrelationskoeffizient (r)/p	Frequenz (kHz)								
	0,5	1	1,5	2	3	4	6	8	PTA
Hörschwelle im erkrankten Ohr beim UB1 n = 62; einseitiger Test	<b>0,507</b> <0,001	<b>0,540</b> <0,001	<b>0,502</b> <0,001	<b>0,508</b> <0,001	<b>0,385</b> 0,001	<b>0,392</b> <0,001	<b>0,272</b> 0,016	<b>0,251</b> 0,024	<b>0,448</b> <0,001
Hörschwelle im kontralateralen Ohr beim UB1 n = 57; zweiseitiger Test	<b>0,062</b> > 0,05	<b>0,008</b> > 0,05	<b>-0,287</b> 0,030	<b>-0,265</b> 0,046 <sup>1)</sup>	<b>-0,126</b> > 0,05	<b>-0,119</b> > 0,05	<b>-0,179</b> > 0,05	<b>-0,008</b> > 0,05	<b>-0,132</b> > 0,05
Seitendifferenz der Hörschwellen beim UB1 n = 57; einseitiger Test	<b>0,477</b> <0,001	<b>0,541</b> <0,001	<b>0,638</b> <0,001	<b>0,598</b> <0,001	<b>0,507</b> <0,001	<b>0,528</b> <0,001	<b>0,371</b> 0,002	<b>0,277</b> 0,019	<b>0,539</b> <0,001
Hörverbesserung im erkrankten Ohr vom UB1 bis UB2 n = 62; einseitiger Test	<b>0,689</b> <0,001	<b>0,696</b> <0,001	<b>0,699</b> <0,001	<b>0,864</b> <0,001	<b>0,895</b> <0,001	<b>0,872</b> <0,001	<b>0,761</b> <0,001	<b>0,718</b> <0,001	<b>0,845</b> <0,001

<sup>1)</sup>: Obwohl mit  $p = 0,046$  das lokale Signifikanzniveau erreicht wurde, kann dieser Befund nach der Benjamini-Hochberg-Prozedur nicht als signifikant gewertet werden.

### 3.5 Kategoriale Lautheitsskalierung (KLS)

#### 3.5.1 Erstellung von Normwerten

Normwerte für beide Verfahren zur KLS wurden aus 16 normal hörenden Ohren (9 Probanden) erstellt. Unter den Probanden waren 6 Frauen und 3 Männer im Alter vom 25 bis 55 Jahren (Median 36 Jahre). Die Steilheit (m) der Pegel-Lautheitsfunktion (PLF) und die daraus ermittelten Normwerte sind in Tabelle 3.7 dargestellt. Die Normwerte wurden berechnet, indem für jede Frequenz Mittelwert und doppelte Standardabweichung addiert wurden, und stellen maximale Grenzwerte dar. Eine PLF, die steiler als der entsprechende Grenzwert war, wurde beim Patienten als positives Rekrutment oder als Hyperakusis bewertet (siehe Abschnitt 3.5.2).

**Tabelle 3.7:** Zusammenfassung der Messwerte der 9 Probanden für die Steilheit der PLF (KU/dB).

	7 Lautheitsstufen-Verfahren				11 Lautheitsstufen-Verfahren			
<i>Frequenz (kHz)</i>	<i>0,5</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>4</i>	<i>0,5</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>4</i>
Mittelwert (MW)	0,480	0,457	0,486	0,506	0,379	0,376	0,412	0,381
Standardabweichung (SD)	0,074	0,116	0,112	0,082	0,065	0,081	0,125	0,095
<b>Grenzwert = MW + 2 · SD</b>	<b>0,628</b>	<b>0,690</b>	<b>0,711</b>	<b>0,670</b>	<b>0,509</b>	<b>0,537</b>	<b>0,662</b>	<b>0,570</b>

### 3.5.2 Nachweis des Rekrutments im Verlauf der Therapie

Die Patienten wurden in Abhängigkeit von der KLS und der Hörschwelle in 5 Gruppen eingeteilt:

- (1.) normale Hörschwelle ( $\leq 20$  dB) und Steilheit der PLF (m) kleiner oder gleich dem anhand von Probanden berechneten Grenzwert (bezeichnet als **normal**),
- (2.) Steilheit der PLF größer als der Grenzwert bei normaler Hörschwelle (bezeichnet als **Hyperakusis**),
- (3.) schwerhörige Patienten (Hörschwelle  $> 20$  dB) und m über dem Grenzwert (**positives Rekrutment**),
- (4.) schwerhörige Patienten (Hörschwelle  $> 20$  dB) und m kleiner oder gleich dem Grenzwert (**negatives Rekrutment**),
- (5.) **Hörschwelle  $\geq 70$  dB** (maximal zulässiger Pegel für die überschwellige Diagnostik [45]). Die PLF wurde in diesem Fall nicht untersucht.

Bei einer Änderung der Hörschwelle und der Steilheit der PLF im Verlauf der Therapie wechselten die Patienten zwischen den fünf Gruppen. In Anhang 1 wird dargestellt, wie sich der Hörstatus der Patienten im Zusammenhang mit diesen fünf Kategorien entwickelte.

Es konnten folgende Beobachtungen gemacht werden:

- Im Verlauf der Therapie sank die Zahl der Patienten mit einer Hörschwelle  $\geq 70$  dB.
- Dementsprechend nahm die Anzahl der Patienten mit normaler Hörschwelle (bis 20 dB) zu.
- Parallel zu dieser Entwicklung verminderte sich die Anzahl der Patienten mit positivem Rekrutment, vor allem bei den Frequenzen 0,5 und 1 kHz.
- Dafür stieg bei denselben Frequenzen die Anzahl der Patienten mit Hyperakusis.
- Die Anzahl der Patienten mit negativem Rekrutment blieb weitgehend konstant.

Da es zu einer großen Streuung der Werte der Patienten in den verschiedenen Gruppen beim UB1 und UB3 mit teilweise kleinen Werten in den Tabellenfeldern kam (s. Anhang 1), wird in der Diskussion darauf nicht näher eingegangen.

### 3.5.3 Verhältnis zwischen Hörschwelle und Steilheit der PLF

Im Verlauf der Therapie änderten sich sowohl die Hörschwelle als auch die Steilheit der PLF (m). Zunächst wurde überprüft, ob diese zwei Messgrößen in einem Verhältnis zueinander stehen.

Bei allen drei Untersuchungsblöcken und bei allen vier geprüften Frequenzen wurde eine signifikante positive Korrelation zwischen Hörschwelle und m beobachtet. Ebenfalls signifikant (außer bei 4 kHz) und mit positivem Vorzeichen war die Korrelation zwischen der Differenz der Hörschwellen von einem früheren zu einem späteren UB und dem Quotienten des m-Wertes aus ersterem und letzterem UB (Tabelle 3.8).

**Tabelle 3.8:** Korrelation der Hörschwellen (HS) mit den PLF-Steilheiten (m) sowie ihrer Differenzen mit den Quotienten der PLF-Steilheiten zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. Im Vorfeld erfolgte die Berechnung der Korrelationskoeffizienten separat für die Patientengruppe mit dem 7-Stufen-KLS-Verfahren und die Gruppe, bei der das 11-Stufen-KLS-Verfahren angewendet wurde. Die Korrelationskoeffizienten unterschieden sich bei keiner Frequenz signifikant voneinander, so dass hier nur die gemeinsamen Korrelationskoeffizienten erwähnt werden. Einbezogen wurden von den 62 Patienten diejenigen, bei denen die entsprechenden Untersuchungen plangemäß durchgeführt wurden. Neben dem Korrelationskoeffizienten werden zusätzlich jeweils die Anzahl der Patienten und der einseitige p-Wert angegeben.

	Frequenz (kHz)			
	0,5	1	2	4
HS <sub>UB1</sub> und m <sub>UB1</sub>	<b>0,648</b> 49 < 0,001	<b>0,580</b> 51 < 0,001	<b>0,507</b> 49 < 0,001	<b>0,344</b> 51 0,014
HS <sub>UB2</sub> und m <sub>UB2</sub>	<b>0,507</b> 52 < 0,001	<b>0,509</b> 54 < 0,001	<b>0,636</b> 54 < 0,001	<b>0,267</b> 53 0,025
HS <sub>UB3</sub> und m <sub>UB3</sub>	<b>0,397</b> 54 0,003	<b>0,249</b> 54 0,034 <sup>1)</sup>	<b>0,624</b> 55 < 0,001	<b>0,468</b> 52 < 0,001
HS <sub>UB1</sub> - HS <sub>UB2</sub> und m <sub>UB1</sub> /m <sub>UB2</sub>	<b>0,565</b> 47 < 0,001	<b>0,420</b> 49 0,01	<b>0,430</b> 48 0,02	<b>0,207</b> 50 > 0,05
HS <sub>UB1</sub> - HS <sub>UB3</sub> und m <sub>UB1</sub> /m <sub>UB3</sub>	<b>0,501</b> 47 0,005	<b>0,415</b> 48 0,013	<b>0,508</b> 47 < 0,001	<b>0,248</b> 49 0,043 <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> und <sup>2)</sup>: Obwohl das Signifikanzniveau von 0,05 lokal erreicht wurde, kann dieses Ergebnis nach der Benjamini-Hochberg-Prozedur nicht als signifikant gewertet werden.

### 3.5.4 Prognostischer Wert des Rekrutments

Zwischen der **Steilheit der PLF am 1. Untersuchungsblock** und der Hörverbesserung bis zum Ende der stationären Therapie bestand eine positive Korrelation bei 0,5; 1 und 2 kHz, jedoch nicht bei 4 kHz (Tabelle 3.9). Vergleichbare Korrelationskoeffizienten wurden auch dann erreicht, wenn nur Patienten mit Hörsturz berücksichtigt wurden.

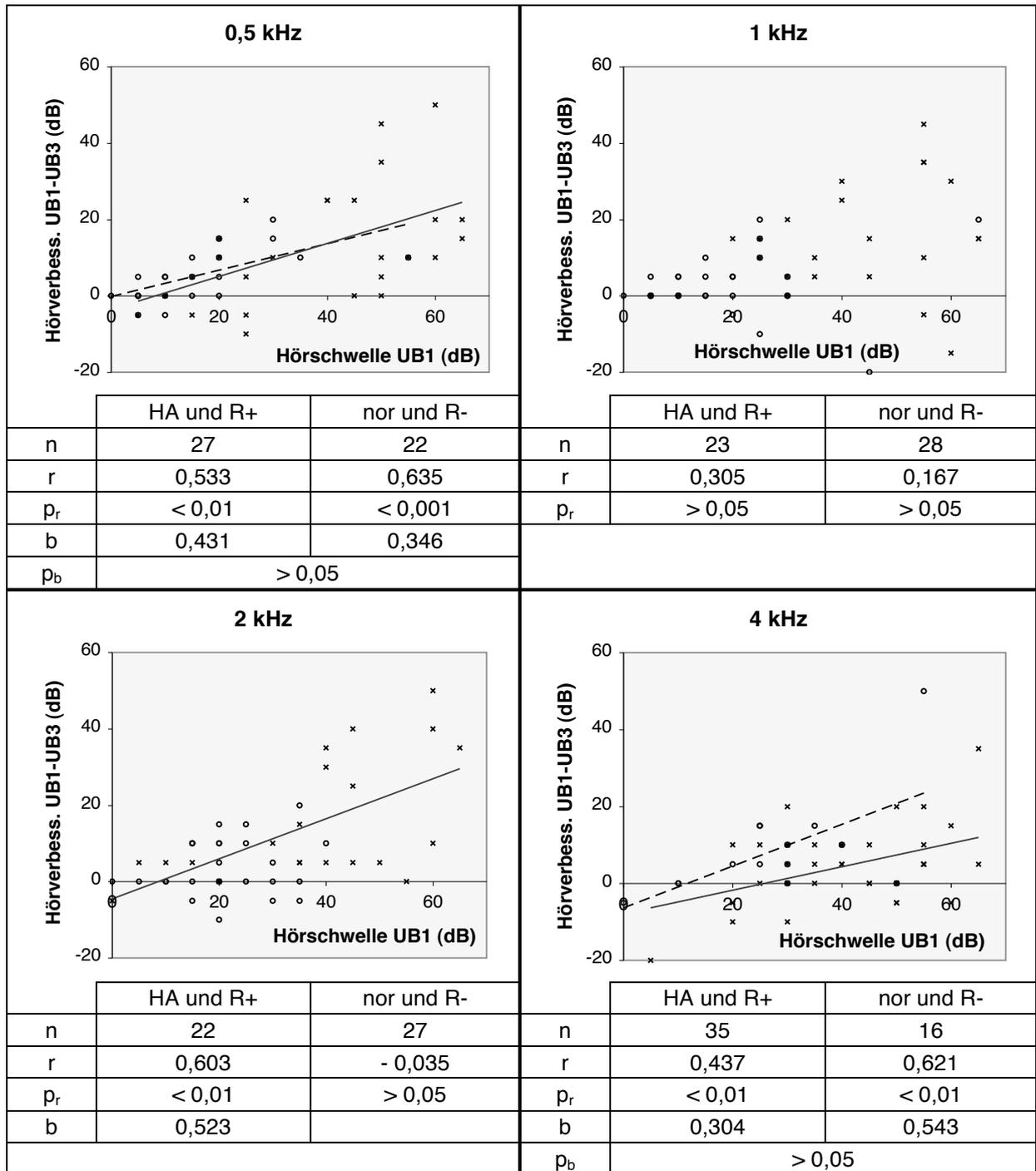
**Tabelle 3.9:** Dargestellt wird die Korrelation der Hörverbesserung vom Beginn bis zum Ende der Therapie mit der Steilheit der PLF ( $m$ ) beim UB1 bzw. mit dem Quotienten der  $m$ -Werte von UB1 und UB2. Neben den Korrelationskoeffizienten werden zusätzlich jeweils die Anzahl der Patienten und der  $p$ -Wert (einseitig) angegeben.

	Frequenz (kHz)			
	0,5	1	2	4
$m_{UB1}$	<b>0,463</b> 49 <i>&lt; 0,001</i>	<b>0,291</b> 51 <i>0,019</i>	<b>0,341</b> 49 <i>0,007</i>	<b>-0,179</b> 51 <i>&gt; 0,05</i>
$m_{UB1}/m_{UB2}$	<b>0,418</b> 48 <i>0,002</i>	<b>0,473</b> 50 <i>&lt; 0,001</i>	<b>0,426</b> 48 <i>0,001</i>	<b>0,213</b> 50 <i>&gt; 0,05</i>

Da die Steilheit der PLF zu jedem Zeitpunkt positiv mit der aktuellen Hörschwelle korrelierte (Tabelle 3.9), und die Korrelation zwischen der Hörverbesserung bis zum Ende der Therapie und der Hörschwelle bei der ersten Untersuchung vergleichbar mit dem Wert  $m$  beim UB1 war (Tabellen 3.6 und 3.10), kann davon ausgegangen werden, dass die Korrelation zwischen  $m$  am ersten Therapietag und der Hörverbesserung bis zum Ende der Behandlung eine Gemeinsamkeitskorrelation darstellt. Um den prognostischen Wert der Steilheit der PLF zu Beginn der Therapie unabhängig von dieser Gemeinsamkeitskorrelation zu prüfen, wurden die Patienten in zwei Gruppen geteilt:

- a. PLF-Steilheit kleiner oder gleich dem anhand der Probanden ermittelten Grenzwert
- b. Steilheit der PLF größer als der Grenzwert

Für jede Frequenz wurde ein Streudiagramm erstellt, wobei die Hörschwelle beim UB1 gegen die Hörverbesserung bis Ende der Therapie aufgetragen wurde. Die zwei Patientengruppen wurden in diesen Diagrammen separat dargestellt. Für die Wertepaare jeder Gruppe wurde der Korrelationskoeffizient berechnet. Bei Signifikanz ( $p \leq 0,05$ ; einseitig) wurde zusätzlich der Regressionskoeffizient berechnet und mit dem Regressionskoeffizienten der anderen Gruppe verglichen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Regressionskoeffizienten bedeutet, dass bei gleicher Ausgangshörschwelle eine unterschiedliche Hörverbesserung eintrat.



**Abbildung 3.6:** Korrelations- und Regressionsanalyse für die Parameter „Hörschwelle zu Beginn der Therapie“ (Hörschwelle UB1) und „Hörverbesserung bis Ende der Therapie“ (Hörverbess. UB1-UB3) in zwei Patientengruppen:

- (1.)  $\diamond$  und gestrichelte Regressionsgerade:  $m$  kleiner oder gleich als die der normal hörenden Probanden, umfasst Patienten mit normalem Gehör (nor) und negativem Rekrutment (R-).
- (2.)  $\times$  und durchgezogene Regressionsgerade: Steilheit der PLF ( $m$ ) größer als die der normal hörenden Probanden, schließt Patienten mit Hyperakusis (HA) und positivem Rekrutment (R+) ein.

p<sub>r</sub>: p-Wert des Korrelationskoeffizienten (einseitig).

p<sub>b</sub>: p-Wert für die Differenz zwischen den Regressionskoeffizienten der zwei Gruppen (zweiseitig).

Die Ausführung dieser Berechnung ergab eine signifikante positive Korrelation zwischen Ausgangshörschwelle und Hörverbesserung bis zum Entlassungszeitpunkt bei den Frequenzen 0,5 kHz (beide Gruppen), 2 kHz (Gruppe b) und 4 kHz (beide Gruppen). Die Regressionskoeffizienten bei den Frequenzen 0,5 und 4 kHz unterschieden sich nicht signifikant voneinander ( $p > 0,05$ ; zweiseitig, Abbildung 3.6). Gleiches galt auch, wenn nur Patienten mit idiopathischem ASNH betrachtet wurden.

Der **Quotient**  $m_{UB1}/m_{UB2}$  ist ein Wert, der die Abnahme des Rekrutments von UB1 zu UB2 darstellt. Er wies bei den Frequenzen 0,5; 1 und 2 kHz eine positive Korrelation mit der Hörverbesserung bis zum Ende der Therapie auf (Tabelle 3.9). Es handelt sich jedoch auch hier um eine Gemeinsamkeitskorrelation, denn bei denselben Frequenzen korrelierte dieser Quotient signifikant mit der Hörverbesserung bis zum UB2 (Tabelle 3.8). Letztere wies wiederum eine statistisch gesicherte Korrelation mit der Hörverbesserung bis zum Behandlungsende auf (Tabelle 3.6).

### **3.6 Transitorisch evozierte und Distorsionsprodukt-evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE und DPOAE)**

Im UB1 wurden bei allen 62 Patienten die TEOAE gemessen. In UB2 und UB3 wurde ein Patient, dessen Hörschwelle (PTA) mehr als 100 dB betrug und dessen TEOAE beim UB1 nicht registrierbar waren, von der TEOAE-Messung ausgenommen.

Mittels DPOAE wurden 49 Patienten untersucht. Bei 43 Patienten wurden sowohl der Emissionspegel, als auch die Wachstumsfunktion ermittelt. Bei sechs Patienten wurden nur die DPOAE-Wachstumsfunktionen berechnet.

#### **3.6.1 Nachweisbarkeit im Verlauf der Therapie**

Der TEOAE-Pegel war beim UB1 bei 34 Patienten, beim UB2 bei 40 und beim UB3 bei 45 Patienten messbar. Die Reproduzierbarkeit der TEOAE erbrachte dagegen bei jeder Messung einen Wert.

Die Registrierung der TEOAE spiegelte bei der Mehrheit der Patienten die Erholung des Hörvermögens wider. Nach den festgelegten Kriterien für den Nachweis einer Emission (Kapitel 2.2.4) stieg die Anzahl der Patienten mit einer sicher registrierbaren Emission bei jedem UB im Vergleich zur Voruntersuchung an (Tabelle 3.10).

Tabelle 3.11 gibt an, wie oft der DPOAE-Pegel messbar war. Tabelle 3.12 fasst zusammen, bei wie vielen Patienten die DPOAE-Wachstumsfunktion auswertbar war.

**Tabelle 3.10:** Anzahl der Patienten (absolut und prozentual) mit sicher, unsicher oder nicht nachweisbaren TEOAE bei jedem Untersuchungsblock (UB). n = 62 (UB1), n = 61 (UB2 und UB3).

	UB1		UB2		UB3	
	n	%	n	%	n	%
sicher	28	45	34	55	37	60
unsicher	4	6	3	5	4	6
nicht nachweisbar	30	48	25	40	21	34

**Tabelle 3.11:** Anzahl der Patienten (absolut und prozentual) mit einem registrierbaren DPOAE-Pegel, n = 43.

Frequenz (kHz)	UB1		UB2		UB3	
	n	%	n	%	n	%
2	26	60	27	63	29	67
3	26	60	31	72	32	74
4	30	70	32	74	32	74

**Tabelle 3.12:** Anzahl der Patienten (absolut und prozentual) mit einer erfassbaren DPOAE-Wachstumsfunktion, n = 49.

Frequenz (kHz)	UB1		UB2		UB3	
	n	%	n	%	n	%
2	18	37	23	47	27	55
3	18	37	22	45	25	51
4	22	45	24	49	28	57

### 3.6.2 Das Verhältnis zwischen OAE und Hörschwelle

Die TEOAE waren bei Hörschwellen (PTA) bis 50 dB registrierbar. Die DPOAE waren bei 2 kHz bis zu einer Hörschwelle von 45 dB, bei 3 kHz bis 65 dB und bei 4 kHz bis 50 dB nachweisbar.

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt bestand eine signifikante Korrelation zwischen TEOAE-Pegel, TEOAE-Reproduzierbarkeit, DPOAE-Pegel und Steilheit der DPOAE-Wachstumsfunktion einerseits und der Hörschwelle andererseits. Bei besseren Hörschwellen wurden in der Regel TEOAE mit größerem Pegel und besserer Reproduzierbarkeit und DPOAE mit höherem Pegel und flacherer Wachstumsfunktion beobachtet.

### 3.6.3 Prognostischer Wert der OAE

Im Folgenden wird das Verhältnis der OAE-Untersuchungsbefunde der ersten beiden Untersuchungsblöcke zu den Endpunkten der Studie beschrieben.

#### **Ergebnisse aus dem 1. Untersuchungsblock**

- (1.) Je geringer die **Reproduzierbarkeit der gesamten TEOAE** beim UB1 war, desto größer war die Hörverbesserung bis zum Ende der stationären Therapie. Diese Korrelation konnte statistisch gesichert werden.

alle Patienten:  $r = -0,461$ ;  $n = 62$ ;  $p < 0,001$ ; einseitig

Die Studienteilnehmer wurden in zwei Gruppen unterteilt (Patienten mit bzw. ohne Therapieerfolg), wobei sich diese bezüglich der mittleren TEOAE-Reproduzierbarkeit nicht signifikant voneinander unterschieden (Tabelle 3.13).

- (2.) Der **Pegel der gesamten TEOAE** korrelierte nicht mit der Hörverbesserung. Die lokale Wahrscheinlichkeit einer nicht-signifikanten Korrelation bei den Patienten mit idiopathischem ASNH war zwar kleiner als 0,05, nach der Benjamini-Hochberg-Prozedur kann sie aber nicht als signifikant bewertet werden.

alle Patienten:  $r = -0,231$ ;  $n = 34$ ;  $p > 0,05$ ; einseitig

idiopathischer ASNH:  $r = -0,349$ ;  $n = 25$ ;  $p = 0,044$ ; einseitig

Der mittlere TEOAE-Pegel des UB1 bei Patienten mit erfolgreicher Therapie unterschied sich nicht signifikant von denen der Patienten ohne Therapieerfolg (Tabelle 3.13).

- (3.) Der **Pegel der DPOAE** korrelierte bei keiner der Frequenzen mit der Hörverbesserung (einseitiger Test):

**2 kHz:**  $r = 0,034$ ;  $n = 26$

**3 kHz:**  $r = -0,196$ ;  $n = 26$

**4 kHz:**  $r = -0,125$ ;  $n = 30$

- (4.) Die **Steilheit der DPOAE-Wachstumsfunktion** und die Hörverbesserung korrelierten ebenfalls nicht miteinander:

**2 kHz:**  $r = 0,163$ ;  $n = 18$

**3 kHz:**  $r = -0,150$ ;  $n = 18$

**4 kHz:**  $r = -0,020$ ;  $n = 22$

- (5.) **Registrierbarkeit der TEOAE**

Patienten mit registrierbaren TEOAE beim UB1 (Kriterien: siehe Abschnitt 2.4.4) wiesen im Durchschnitt eine geringere Hörverbesserung bis zum Ende der Therapie auf. Dies ist nicht gleichbedeutend mit einer schlechteren Prognose, denn sie wiesen auch eine signifikant bessere Ausgangshörschwelle auf (Tabelle 3.15), die wiederum mit einer geringeren Hörverbesserung verbunden war (Tabelle 3.6).

Um die prognostische Relevanz der beim UB1 registrierbaren TEOAE zu beurteilen, wurden die Patienten in Abhängigkeit davon, ob diese registrierbar waren, in zwei Gruppen eingeteilt. Mittels Regressionsanalyse wurde für diese zwei Gruppen untersucht, wie stark der Zusammenhang zwischen Hörverbesserung und Ausgangshörschwelle war.

Die Spannweite der Ausgangshörschwellen (PTA) der Patienten mit registrierbaren bzw. nicht registrierbaren TEOAE ist in Tabelle 3.14 angegeben.

Eine signifikante Korrelation zwischen der Ausgangshörschwelle und der Hörverbesserung bis zur Entlassung konnte nur bei den Patienten mit zu Beginn der Behandlung registrierbaren TEOAE nachgewiesen werden. Daher konnten die Steilheiten der Regressionsgeraden der zwei Gruppen nicht verglichen werden.

Patienten mit registrierbaren TEOAE:  $r = 0,359$ ;  $n = 28$ ;  $p = 0,030$ ; einseitig

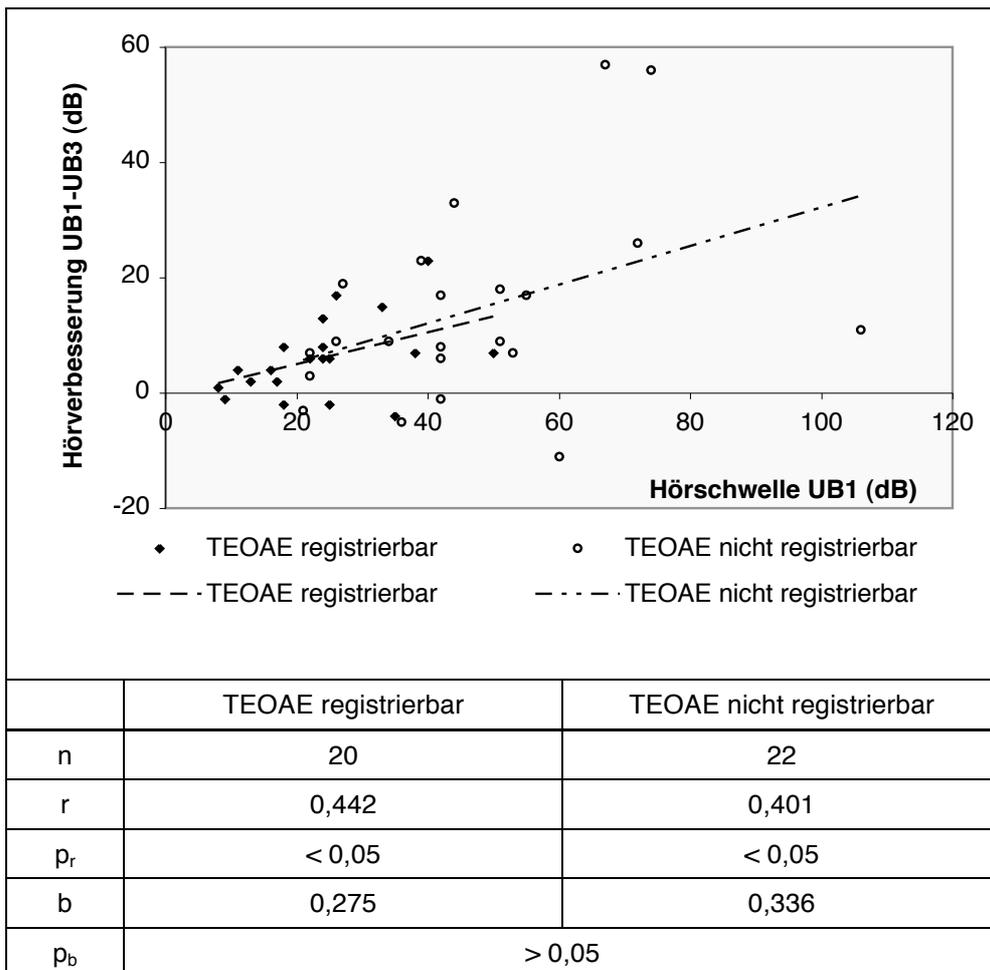
Patienten ohne registrierbare TEOAE:  $r = 0,304$ ;  $n = 30$ ;  $p > 0,05$ ; einseitig

Auch wenn man in der Analyse nur die Patienten mit Hörsturz berücksichtigt, weist die Gruppe mit registrierbaren TEOAE sowohl eine bessere Ausgangshörschwelle, als auch eine kleinere Hörverbesserung bis zum Ende der stationären Therapie auf. Bei beiden Gruppen (mit und ohne registrierbare TEOAE) korrelierten die Hörschwelle (PTA) beim UB1 und die Hörverbesserung bis zur Entlassung signifikant miteinander. Die beiden Regressionskoeffizienten unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Abbildung 3.7). Die Nachweisbarkeit der TEOAE beim UB1 hatte also keinen Einfluss auf die Prognose.

Von den 28 ASNH-Patienten mit sicherem Nachweis der TEOAE beim UB1 (vgl. Tabelle 3.10) ergab sich bei 14 ein Therapieerfolg. Von den 30 Patienten ohne registrierbare TEOAE beim UB1 wiesen 12 einen Therapieerfolg auf. Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $\chi^2_{*} = 0,58$ ).

#### (6.) **Registrierbarkeit der DPOAE**

Die Hörschwellen beim UB1 bei Patienten mit registrierbaren bzw. nicht registrierbaren DPOAE in der jeweiligen  $f_2$ -Frequenz (Kriterien: siehe Abschnitt 2.4.5) sind in Tabelle 3.14 dargestellt. Wie bei den TEOAE ging auch bei den DPOAE eine beim UB1 registrierbare Emission sowohl mit einer besseren Ausgangshörschwelle (bei allen Frequenzen), als auch mit einer geringeren Hörverbesserung (bei 2 und 3 kHz) einher. Nur bei 4 kHz waren eine beim UB1 vorhandene DPOAE mit einer besseren Anfangshörschwelle und trotzdem mit einer gleich hohen Hörverbesserung verbunden (Tabelle 3.15). Bei den  $f_2$ -Frequenzen 2 und 3 kHz sollte deswegen analog zu den TEOAE und Abbildung 3.7 eine Regressionsanalyse durchgeführt werden. Eine signifikante Korrelation zwischen der Hörschwelle beim UB1 und der Hörverbesserung bis zur Entlassung wurde nur bei Patienten mit nachweisbarer Emission beim UB1 bei 2 kHz beobachtet. Daher war der beabsichtigte Vergleich zwischen den Regressionsgeraden der zwei Gruppen nicht möglich (Tabelle 3.16).



**Abbildung 3.7:** Vergleich der Korrelations- und Regressionskoeffizienten zwischen Patienten mit bzw. ohne registrierbare TEOAE beim UB1. Die Analyse bezieht sich auf das Verhältnis zwischen der Ausgangshörschwelle und der Hörverbesserung bis zum UB3 bei Patienten mit idiopathischem ASNH.  
 p<sub>r</sub>: p-Wert des Korrelationskoeffizienten (einseitig).  
 p<sub>b</sub>: p-Wert für die Differenz zwischen den Regressionskoeffizienten der zwei Gruppen (einseitig).

**Kombinationen von Werten aus dem 1. und 2. Untersuchungsblock**

(1.) Die **Differenz der Reproduzierbarkeit der gesamten TEOAE** (Repro<sub>UB2</sub> - Repro<sub>UB1</sub>) wies eine signifikante positive Korrelation mit der Hörverbesserung bis zum UB3 auf.

alle Patienten: **r = 0,536; n = 61; p < 0,001; einseitig**

Diese Differenz war bei Patienten mit Therapieerfolg signifikant größer als bei Patienten mit erfolgloser Behandlung (Tabelle 3.13).

**Tabelle 3.13:** Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Therapieerfolg anhand der TEOAE-Werte des UB1 und der Differenzen der Werte von UB1 zu UB2 (alle Patienten). Der p-Wert von 0,034 ist nach der Benjamini-Hochberg-Prozedur nicht signifikant.

	Therapieerfolg		p (t-Test)
	ja	nein	
TEOAE	MW ± SD	MW ± SD	
Repro <sub>UB1</sub>	48,6 ± 35,3	43,0 ± 31,4	0,515 (zweiseitig)
Pegel <sub>UB1</sub>	6,8 ± 5,5	6,0 ± 2,9	0,618 (zweiseitig)
Repro <sub>UB2</sub> - Repro <sub>UB1</sub>	18,8 ± 28,5	-8,5 ± 21,8	< 0,001 (einseitig)
Pegel <sub>UB2</sub> - Pegel <sub>UB1</sub>	1,8 ± 3,9	-0,2 ± 1,3	0,034 (einseitig)

**Tabelle 3.14:** Spannweite der Hörschwellen der Patienten mit bzw. ohne registrierbare OAE beim UB1. Angegeben sind jeweils der minimale und der maximale Wert für PTA (TEOAE) bzw. pro f<sub>2</sub>-Frequenz (DPOAE). Bei Nicht-Hören wurde der Hörschwelle der Wert 120 dB zugeordnet.

	OAE registrierbar		OAE nicht registrierbar	
	minimum	maximum	minimum	maximum
TEOAE, PTA	8	50	21	106
DPOAE, 2 kHz	0	45	20	120
DPOAE, 3 kHz	0	65	35	120
DPOAE, 4 kHz	0	55	35	120

**Tabelle 3.15:** Vergleich der Ausgangshörschwelle und der Hörverbesserung vom Beginn bis zum Ende der stationären Therapie bei Patienten mit registrierbaren bzw. nicht registrierbaren OAE beim UB1. Die Hörschwelle und die Hörverbesserung beziehen sich auf PTA (TEOAE) bzw. die jeweilige f<sub>2</sub>-Frequenz (DPOAE).

	OAE beim UB1	Ausgangshörschwelle		Hörverbesserung	
		MW ± SD	p (t-Test; einseitig)	MW ± SD	p (t-Test; einseitig)
TEOAE	registrierbar, n = 28	24,1 ± 9,9	< 0,001	6,0 ± 6,2	0,005
	nicht registrierbar, n = 30	50,4 ± 21,5		15,3 ± 17,3	
DPOAE, 2 kHz	registrierbar, n = 32	23,6 ± 12,4	< 0,001	5,9 ± 12,5	< 0,001
	nicht registrierbar, n = 19	61,6 ± 27,3		21,1 ± 18,8	
DPOAE, 3 kHz	registrierbar, n = 30	25,2 ± 14,2	< 0,001	5,2 ± 8,5	0,007
	nicht registrierbar, n = 19	57,6 ± 24,3		13,7 ± 15,2	
DPOAE, 4 kHz	registrierbar, n = 35	33,3 ± 13,8	< 0,001	5,1 ± 11,1	0,195
	nicht registrierbar, n = 14	65,7 ± 25,6		8,2 ± 11,5	

**Tabelle 3.16:** Vergleich der Korrelations- und Regressionskoeffizienten zwischen Patienten mit bzw. ohne beim UB1 registrierbare DPOAE bei 2 und 3 kHz ( $f_2$ ), analog zur Abbildung 3.7. Die Analyse bezieht sich auf das Verhältnis zwischen der Ausgangshörschwelle und der Hörverbesserung bis zum UB3 bei Patienten mit ASNH. Da die Korrelation nur bei 2 kHz und registrierbarer Emission statistisch signifikant war, konnte kein Vergleich der Regressionskoeffizienten vorgenommen werden.  
 $p_r$ : p-Wert des Korrelationskoeffizienten (einseitig).

		DPOAE registrierbar	DPOAE nicht registrierbar
<b>2 kHz</b>	n	32	19
	r	0,374	0,159
	$p_r$	0,017	> 0,05
	b	0,376	
<b>3 kHz</b>	n	30	19
	r	0,129	0,100
	$p_r$	> 0,05	> 0,05

(2.) Die **Differenz des TEOAE-Pegels** ( $\text{Pegel}_{\text{UB2}} - \text{Pegel}_{\text{UB1}}$ ) zeigte eine signifikante positive Korrelation mit der Hörverbesserung bis zum Ende der Behandlung.

alle Patienten:  **$r = 0,543$ ;  $n = 32$ ;  $p < 0,001$ ; einseitig**

Patienten mit bzw. ohne Therapieerfolg unterschieden sich bezüglich dieses Parameters nicht signifikant voneinander (Tabelle 3.13). Das galt auch für die Patienten mit Hörsturz.

(3.) Die **Differenz des DPOAE-Pegels** ( $\text{Pegel}_{\text{UB2}} - \text{Pegel}_{\text{UB1}}$ ) zeigte eine signifikante positive Korrelation mit der Hörverbesserung bei 2 und 4 kHz, jedoch nicht bei 3 kHz. Die Korrelationskoeffizienten für alle Patienten waren:

**2 kHz:  $r = 0,448$ ;  $n = 21$ ;  $p = 0,021$ ; einseitig**

**3 kHz:  $r = 0,091$ ;  $n = 24$ ;  $p > 0,05$ ; einseitig**

**4 kHz:  $r = 0,485$ ;  $n = 28$ ;  $p = 0,004$ ; einseitig**

Wenn man die Berechnung ausschließlich für die Patienten mit idiopathischem ASNH durchführt, werden vergleichbare p-Werte erreicht.

(4.) Die **Differenz der Steilheit (s) der DPOAE-Wachstumsfunktion** ( $s_{\text{UB2}} - s_{\text{UB1}}$ ) wies bei der Frequenz 4 kHz eine negative Korrelation mit der Hörverbesserung von UB1 zu UB3 auf. Diese Korrelation erreichte zwar das Niveau der Signifikanz, ist jedoch wegen eines „Ausreißers“ bei einer kleinen Anzahl an Wertepaaren als Inhomogenitätskorrelation zu betrachten.

**2 kHz:  $r = 0,154$ ;  $n = 17$**

**3 kHz:  $r = -0,083$ ;  $n = 17$**

**4 kHz:  $r = -0,496$ ;  $n = 20$**

### 3.7 Multivariate Auswertung mittels logistischer Regression

Die Analyse mittels logistischer Regression erfolgte ausschließlich für die Patienten mit idiopathischem ASNH, damit die Daten einer möglichst homogenen Patientengruppe entstammen. Folgende Parameter wurden allein und in Kombinationen auf den binominalen Endpunkt „Therapieerfolg“ hin untersucht (Kriterien in Abschnitt 2.4.2):

#### Vom Tonaudiogramm:

- (1.) Hörschwelle des betroffenen Ohres beim UB1
- (2.) Hörschwelle beider Ohren beim UB1
- (3.) Differenz zwischen den Hörschwellen des betroffenen Ohres bei UB1 und UB2 (Hörverbesserung bis zur Mitte der Therapie)
- (4.) Hörschwelle des betroffenen Ohres beim UB1 und Hörverbesserung des betroffenen Ohres von UB1 zu UB2
- (5.) Hörschwelle beider Ohren beim UB1 und Hörverbesserung des betroffenen Ohres von UB1 zu UB2

#### Von den TEOAE:

Pegel und Reproduzierbarkeit der gesamten Emission sowie Reproduzierbarkeit in den Frequenzbändern, jeweils:

- (6.) des betroffenen Ohres beim UB1
- (7.) als Differenz zwischen betroffenem und nicht betroffenem Ohr beim UB1
- (8.) als Differenz der für das betroffene Ohr bei UB2 und UB1 ermittelten Werte
- (9.) als Differenz der für das betroffene Ohr bei UB2 und UB1 ermittelten Werte und die Werte des nicht betroffenen Ohres beim UB1

#### Von den DPOAE:

- (10.) Emissionspegel bei 2; 3 und 4 kHz des betroffenen Ohres beim UB1
- (11.) Emissionspegel bei 2; 3 und 4 kHz: Differenz zwischen betroffenem und nicht betroffenem Ohr beim UB1

Die DPOAE-Wachstumsfunktion war nur bei wenigen Patienten messbar und fand deshalb keinen Eingang in die Auswertung.

#### Von der kategorialen Lautheitsskalierung:

- (12.) Steilheit der Pegel-Lautheitsfunktion ( $m$ ) beider Ohren beim UB1
- (13.) natürlicher Logarithmus der Steilheit der Pegel-Lautheitsfunktion ( $\ln m$ ) des betroffenen Ohres beim UB1
- (14.) natürlicher Logarithmus der Steilheit der Pegel-Lautheitsfunktion des betroffenen Ohres: Differenz der bei UB1 und UB2 ermittelten Werte ( $\ln m_{UB1} - \ln m_{UB2}$ )

- (15.) Quotient aus den Werten der Steilheit der Pegel-Lautheitsfunktion des betroffenen Ohres bei UB1 und UB2 ( $m_{UB1}/m_{UB2}$ )

**Kombinationen der oben genannten Parameter:** in einem zweiten Schritt wurden die bezüglich der Prognose aussagekräftigsten der unter (1.) bis (15.) aufgelisteten Parameter ausgewählt, um sie in Kombinationen zu analysieren.

- (16.) Kombination der Parameter unter (4.) und (14.)  
(17.) Kombination der Parameter unter (4.) und (8.)  
(18.) Kombination der Parameter unter (4.) und (8.), zusätzlich die Zeit zwischen Hörsturz und Beginn der stationären Therapie  
(19.) Kombination der Parameter unter (4.), (8.) und (14.) sowie die Zeit zwischen Hörsturz und Beginn der stationären Therapie  
(20.) Kombination der Parameter unter (4.) mit der Zeit zwischen Hörsturz und Beginn der stationären Therapie

Folgende **Feststellungen** konnten getroffen werden:

- (a.) Von den tonaudiometrischen Parametern besitzen die Hörschwelle des betroffenen Ohres beim UB1 in Kombination mit der Hörverbesserung des betroffenen Ohres von UB1 zu UB2 [Parameter unter (4.)] die beste Treffwahrscheinlichkeit (Klassifikationsfehler = 16 %, 7 von 45 Patienten).

Folgende Parameter wurden vom Algorithmus des Statistik-Programms SPSS als bezüglich der Prognoseeinschätzung wichtigste ausgewählt:

- Hörverbesserung von UB1 zu UB2 bei 1,5; 3 und 8 kHz,
- Hörschwelle beim UB1 bei 4 kHz.

Eine bessere Hörschwelle beim UB1 und eine größere Hörverbesserung bis zum UB2 waren mit einer besseren Prognose verbunden.

- (b.) Von den TEOAE-Parametern besaßen die Differenz des Pegels und der Reproduzierbarkeit der gesamten Emission sowie die der Reproduzierbarkeit in den Frequenzbändern, jeweils zwischen UB2 und UB1 für das betroffene Ohr, die höchste Aussagekraft (Parameter unter (8.), Klassifikationsfehler = 24 %, 11 von 45 Patienten). Unter diesen 11 Patienten waren nur zwei, die auch mittels Tonaudiogramm [Punkt (a.)] falsch klassifiziert wurden. Der Klassifikationsfehler betraf also bei jeder Untersuchungsmethode (Tonaudiogramm vs. TEOAE) überwiegend unterschiedliche Patienten.

Vom Algorithmus ausgewählte Parameter: Differenz der TEOAE-Reproduzierbarkeit zwischen UB2 und UB1, jeweils bei dem Frequenzband von 4 kHz und von der gesamten Emission (bessere Prognose bei größerer Differenz).

- (c.) Die erfolgreich bzw. nicht erfolgreich therapierten Patienten unterschieden sich bezüglich des Emissionspegels der DPOAE nicht signifikant voneinander, so dass hier gar keine Zuordnungsregel erstellt werden konnte.
- (d.) Der Parameter aus der Hörfeldskalierung mit der höchsten Treffsicherheit war die Differenz der natürlichen Logarithmen der Steilheit der Pegel-Lautheitsfunktion bei 500 Hz des betroffenen Ohres zwischen UB1 und UB2 (bessere Prognose bei größerer Differenz, Parameter (14.), Klassifikationsfehler = 40 %, 16 von 40 Patienten). Diese Treffsicherheit war jedoch nur wenig besser als der Zufall (50 %).
- (e.) Die höchste Aussagekraft wurde durch die Kombination der unter (4.) und (8.) genannten Parameter des Tonaudiogramms und der TEOAE erreicht (Klassifikationsfehler = 0, n = 45). Vom Algorithmus ausgewählte Parameter:
- Hörschwelle beim UB1 bei 4 kHz,
  - Hörverbesserung von UB1 zu UB2 bei 3 und 8 kHz,
  - Differenz zwischen der TEOAE-Reproduzierbarkeit bei UB2 und UB1, jeweils bei den Frequenzbändern von 1,5; 3 und 4 kHz und von der gesamten Emission.
- (f.) Wenn zusätzlich zu den Parametern unter (4.) und (8.) die Zeit vom Hörsturz bis zum Beginn der stationären Therapie berücksichtigt wird, bleibt die Fehlerrate bei null (n = 45). Die Zeitangabe wurde dabei in den Klassifikator mit einbezogen.
- Ausgewählte Parameter:
- Hörschwelle beim UB1 bei 1,5 und 4 kHz,
  - Hörverbesserung von UB1 zu UB2 bei 3 kHz,
  - Differenz zwischen der TEOAE-Reproduzierbarkeit bei UB2 und UB1, jeweils bei den Frequenzbändern von 1 und 4 kHz und von der gesamten Emission,
  - Zeit vom Hörsturz bis zum Beginn der stationären Therapie.
- (g.) Bezieht man außerdem die unter (14.) genannten Parameter der Hörfeldskalierung mit ein, so wird die Treffsicherheit nicht verschlechtert (Klassifikationsfehler = 0, n = 40). Im Zuge der logistischen Regression wurden jedoch die Hörfeld-Parameter im Klassifikator nicht verwendet.
- Ausgewählte Parameter:
- Hörschwelle beim UB1 bei 4 kHz,
  - Hörverbesserung von UB1 zu UB2 bei 3 kHz,
  - Differenz zwischen der TEOAE-Reproduzierbarkeit bei UB2 und UB1, jeweils bei dem Frequenzband von 4 kHz und von der gesamten Emission,
  - Zeit vom Hörsturz bis zum Beginn der stationären Therapie.

- (h.) Wenn man dagegen die unter (4.) genannten Parameter des Tonaudiogramms nur mit der Zeit vom Hörsturz bis zum Beginn der stationären Therapie kombiniert (also ohne TEOAE), entsteht wieder eine Fehlerrate von 16 % (7 von 45 Patienten).

### 3.8 Analyse mittels ROC-Kurven

Die bisherige Darstellung der Ergebnisse hat mehrere Parameter aufgezeigt, die für die Prognose nach einem ASNH bzw. einem Hörsturz relevant sind. Als wertvollste haben sich hiervon die Hörverbesserung bis zum UB2 (Hörschwelle<sub>UB1</sub> - Hörschwelle<sub>UB2</sub>) und die Differenz der TEOAE-Reproduzierbarkeit zwischen UB2 und UB1 erwiesen [vgl. Tabellen 3.6, 3.14, Abschnitt 3.8, Punkt (e.)]. Im Folgenden werden für diese Parameter konkrete Grenzwerte erarbeitet, die im Alltag zur Prognoseeinschätzung verwendet werden können. Die Analyse der Hörverbesserung bis zur Mitte der Therapie bezieht sich auf den PTA. Bei der TEOAE-Reproduzierbarkeit wird die gesamte Emission betrachtet. Diese Vorgehensweise ist deswegen sinnvoll, weil so die Anzahl der getesteten Parameter auf zwei reduziert werden kann, was die Übertragung der Methode in die Praxis erleichtert. Das wäre nicht möglich, wenn mehrere Frequenzen bzw. Frequenzbänder betrachtet würden. Außerdem waren interindividuell unterschiedliche Frequenzbereiche vom Hörsturz betroffen.

Die Analyse beschränkte sich auf die 45 Patienten mit idiopathischem ASNH, Patienten mit ASNH anderer Genese wurden nicht berücksichtigt. Die Gründe hierfür werden in Abschnitt 4.1 diskutiert.

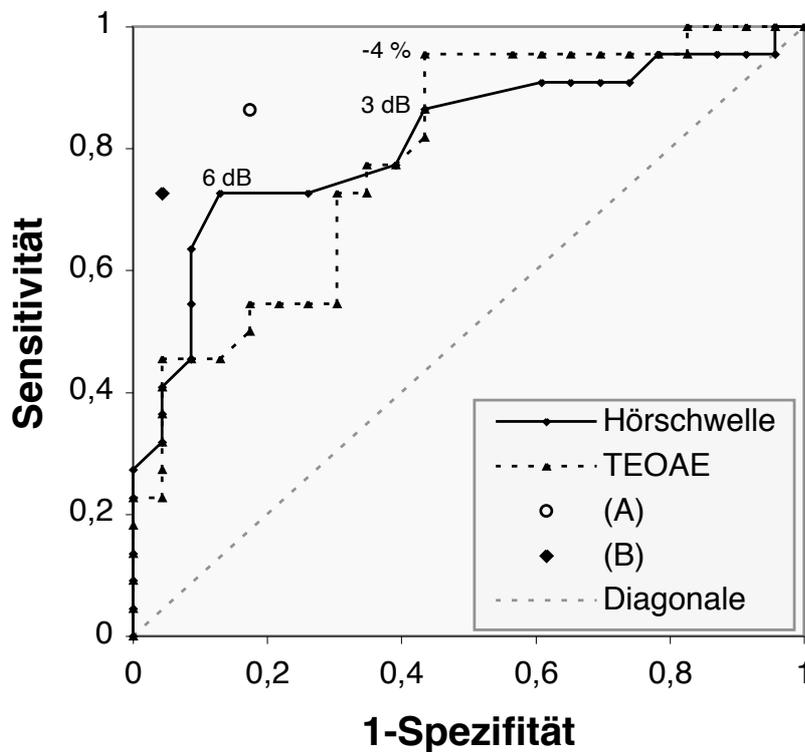
In Abbildung 3.7 sind die ROC-Kurven der Hörverbesserung zwischen UB1 und UB2 und der Differenz der TEOAE-Reproduzierbarkeit zwischen UB2 und UB1 dargestellt. Die ROC-Kurven geben Sensitivität und Spezifität der ermittelten Prognose über einen Therapieerfolg in Abhängigkeit vom jeweils verwendeten Grenzwert an. Die Aussage „gute Prognose“ wurde getroffen, wenn der Wert für die Hörverbesserung bzw. für die Differenz der TEOAE-Reproduzierbarkeit größer oder gleich dem jeweiligen Grenzwert war. Ein kleinerer Wert bedeutete eine „schlechte Prognose“. In diesem Kontext steht die Sensitivität für den Anteil an den Patienten mit Therapieerfolg, bei denen die Prognose richtigerweise als gut eingeschätzt wurde. Die Spezifität gibt den Prozentsatz der Patienten ohne Therapieerfolg an, bei denen richtigerweise eine schlechte Prognose abgegeben wurde. Demzufolge entspricht „1 - Spezifität“ dem Anteil der Patienten ohne Therapieerfolg, bei denen fälschlicherweise eine gute Prognose ermittelt wurde.

Die Kurve der Hörverbesserung von UB1 zu UB2 ergab eine AUC von 0,812, die der Differenz der TEOAE-Reproduzierbarkeit im gleichen Zeitraum eine AUC von 0,789. Der Unterschied zwischen beiden erwies sich als nicht signifikant ( $p = 0,756$ ; Vergleich der AUC nach DeLong et al.).

Die kombinierte Verwendung der Grenzwerte beider Methoden erbrachte ein besseres Ergebnis für Sensitivität und Spezifität. Hierbei ist für die Aussage „gute Prognose“ das Erreichen oder

Überschreiten beider Grenzen vorausgesetzt. Im vorliegenden Patientenkollektiv erwiesen sich folgende Kombinationen als optimal:

- (A) Hörverbesserung von UB1 zu UB2  $\geq 3$  dB, Differenz der TEOAE-Reproduzierbarkeit zwischen UB2 und UB1  $\geq -4$  % (Sensitivität = 0,864, 1 - Spezifität = 0,174, Spezifität = 0,836),
- (B) Hörverbesserung von UB1 zu UB2  $\geq 6$  dB, Differenz der TEOAE-Reproduzierbarkeit zwischen UB2 und UB1  $\geq -4$  % (Sensitivität = 0,727, 1 - Spezifität = 0,043, Spezifität = 0,957), siehe Abbildung 3.7.



**Abbildung 3.7:** ROC-Kurven zur Prognoseeinschätzung eines Therapieerfolges mit Hilfe der Hörverbesserung von UB1 zu UB2 (PTA) und der Differenz der TEOAE-Reproduzierbarkeit zwischen UB2 und UB1. Die Koordinaten der Kurven sind in Anhang 2 angegeben.

Punkt (A): Sensitivität und Spezifität bei gleichzeitiger Anwendung der Grenzwerte „Hörverbesserung  $\geq 3$  dB“ und „Differenz der TEOAE-Reproduzierbarkeit  $\geq -4$  %“.

Punkt (B): Sensitivität und Spezifität bei gleichzeitiger Anwendung der Grenzwerte „Hörverbesserung  $\geq 6$  dB“ und „Differenz der TEOAE-Reproduzierbarkeit  $\geq -4$  %“.

## 4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Nutzen der Tonaudiometrie, der KLS, der TEOAE und der DPOAE bei der Verlaufskontrolle von Patienten mit akutem sensorineuralem Hörverlust (ASNH) zu prüfen. Außerdem wurde ein Schema zur Verlaufskontrolle erarbeitet, das bei der Einschätzung der Prognose des ASNH hilfreich sein soll. Zu diesem Zweck wurden 75 Patienten untersucht, die wegen eines ASNH stationär behandelt wurden. Die Diagnostik erfolgte zu den drei Zeitpunkten Beginn, Mitte und Ende einer zehntägigen stationären Therapie und beinhaltete alle vier oben genannten Untersuchungsmethoden.

In den folgenden Kapiteln wird die Methodik der Studie erörtert und die Bedeutung der Ergebnisse der audiologischen Verfahren interpretiert.

### 4.1 Auswahl der Patienten

In der englischsprachigen Literatur hat sich als Definition für den Hörsturz „eine Verschlechterung der Hörschwelle um  $\geq 30$  dB in mindestens drei benachbarten tonaudiometrischen Frequenzen innerhalb von maximal drei Tagen“ etabliert [46]. Diese Definition mag eindeutig sein, sie berücksichtigt jedoch nicht, dass ein gleich großer Hörverlust in unterschiedlichen Frequenzbereichen eine andere Auswirkung auf das Sprachverstehen, den Musikgenuss und das subjektive Hörempfinden haben kann. Aus diesem Grund wurde in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg der Begriff Hörsturz weiter gefasst und schloss Patienten mit einer akuten subjektiven Hörverschlechterung auch bei geringerem Hörverlust oder bei einer Hörminderung in weniger als drei Frequenzen ein. Ein Patient aus unserem Patientenkollektiv berichtete z.B., dass er „wie durch ein Rohr“ höre. In der Hörprüfung (vor dem UB1) wies er eine Senke der Hörschwelle von 55 dB bei 1,5 kHz auf, wobei die Hörschwelle bei 1 und 2 kHz normal war. Nach der angloamerikanischen Definition wäre das kein Hörsturzpatient.

Die Definition des Hörsturzes beinhaltet außerdem, dass für die akute Schallempfindungsschwerhörigkeit keine Ursache erkennbar ist [1, 13]. Das heißt, der Hörsturz ist der Definition nach idiopathisch. In der vorliegenden Studie wurden jedoch auch Patienten mit einem akuten sensorineuralen Hörverlust (ASNH) bekannter Ursache untersucht. Der Grund dafür ist, dass zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung eines Patienten mit akutem Hörverlust die Ursache desselben unbekannt ist. Um diese Studie praxisnah zu gestalten, wurden alle Patienten mit ASNH untersucht. Um einen Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit denen anderer Studien zu erleichtern, wurden die Befunde der Patienten mit Hörsturz für ausgewählte Fragestellungen separat ausgewertet. Hierdurch konnte außerdem ausgeschlossen werden, dass es zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommt, falls die unterschiedlichen Ursachen des Hörverlustes einen Einfluss auf dessen Prognose haben. Die generelle doppelte Durchführung aller statistischer Tests (sowohl für die Gesamtheit der Patienten, als auch für die Untergruppe

mit Hörsturz) wurde vermieden, um beim multiplen Testen die Anzahl der statistischen Hypothesen so niedrig wie möglich zu halten [43].

Für den idiopathischen ASNH wurden die gleichen Ausschlusskriterien verwendet wie in anderen Studien (retrocochleäre Störung, Neuroborreliose, akutes Lärmtrauma, Morbus Ménière, toxische Labyrinthitis, chronische Niereninsuffizienz, Aggravation). Um einen tieftonalen Hörsturz vom Morbus Ménière abgrenzen zu können, wurden aus der Gruppe mit Hörsturz zusätzlich Patienten mit Schwindel ausgeschlossen. Da Schwindel als Begleitsymptom des Hörsturzes mit einer schlechteren Prognose verbunden ist [14-17], wurden somit Patienten mit einer a priori schlechteren Prognose aus dem Kollektiv ausgeschlossen.

Die audiometrischen Kriterien für eine Indikation zur stationären Therapie beeinflussen die mittlere Ausgangshörschwelle und dadurch indirekt die durchschnittliche Hörverbesserung im Patientenkollektiv. Deswegen sind die vorliegenden Ergebnisse nicht ohne weiteres mit denen anderer Studien zu vergleichen.

## 4.2 Auswahl der Endpunkte

In der Literatur zum ASNH bzw. Hörsturz werden für die Erfassung der Erholung der Hörschwelle verschiedene Endpunkte verwendet:

- (a.) die Hörschwelle am Ende der Therapie [28]
- (b.) die absolute Hörverbesserung (Differenz zwischen den Hörschwellen am Anfang und am Ende der Therapie) [16, 47]
- (c.) die prozentuale Hörverbesserung:  $\frac{\text{Hörschwelle (Beginn)} - \text{Hörschwelle (Ende)}}{\text{Hörschwelle (Beginn)}} \cdot 100\%$  [20]
- (d.) die relative Hörverbesserung:  $\frac{\text{Hörschwelle (Beginn)} - \text{Hörschwelle (Ende)}}{\text{Hörschwelle (Beginn)} - \text{Hörschwelle (kontralateral)}} \cdot 100\%$  [16, 19]
- (e.) ordinale Kategorien über die Hörverbesserung (z.B. vollständige/unvollständige/keine Hörverbesserung) [14, 15, 17, 48]

Die **Hörschwelle am Ende der Therapie** (a.) ist natürlich der entscheidende Parameter für die Hörfunktion des Patienten. Dieses Merkmal hängt jedoch sowohl von der Hörverbesserung während der Therapie als auch von der Hörschwelle vor dem Hörsturz ab. Die Verwendung der Hörschwelle am Ende der Behandlung als Endpunkt ist auch deshalb problematisch, weil die Hörschwelle vor dem ASNH oft unbekannt ist. Als grobe Orientierung kann die Hörschwelle des nicht akut betroffenen Ohres dienen, wenn eine vorbestehende asymmetrische Schwerhörigkeit ausgeschlossen werden kann. Im Rahmen der Anamnese sollte der Patient gefragt werden, ob er vor dem ASNH auf beiden Ohren

gleich gut gehört hat. Es kommt trotzdem nicht selten vor, dass die Hörschwelle vor dem ASNH unbekannt bleibt oder nicht zuverlässig abgeschätzt werden kann.

Die **Differenz zwischen den Hörschwellen zu Beginn und am Ende der Therapie (b.)** ist dagegen ein Wert, der die Entwicklung des Hörvermögens während der Therapie darstellt. Daher repräsentiert dieser Wert am ehesten den therapeutischen bzw. den regenerativen Prozess. Patienten mit einem leichten ASNH können andererseits nach Normalisierung des Hörvermögens nur eine kleine Hörverbesserung aufweisen. Eventuell ist die Hörverbesserung bei diesen Patienten kleiner als bei solchen, die eine unvollständige Genesung nach einem größeren Hörverlust hatten.

Um dieser Problematik zu entkommen, benutzen manche Autoren die **prozentuale Hörverbesserung (c.)**. Diese mathematische Größe stellt die Verbesserung der Hörschwelle ins Verhältnis zur Hörschwelle vor der Therapie. So kann eine kleine absolute Hörverbesserung einen großen prozentualen Wert ausmachen, falls der Hörverlust durch den ASNH gering war. Es muss jedoch angemerkt werden, dass die Dezibel-Skala des Schallpegels eine logarithmische Skala ist. Eine Senkung des Pegels um beispielsweise 6 dB bedeutet eine Halbierung des Schalldrucks unabhängig davon, ob der Schallpegel von 6 dB auf 0 dB (um 100%) oder von 60 dB auf 54 dB (um 10%) sinkt. Deswegen ist die Verwendung der prozentualen Hörverbesserung aus mathematischer und physikalischer Sicht unzulässig.

Die **relative Hörverbesserung (d.)** hat gegenüber der prozentualen den Vorteil, dass eine komplette Erholung des Hörvermögens mit 100 % bewertet wird, unabhängig davon, ob vor dem akuten Hörverlust das Ohr normal oder schwerhörig war. Voraussetzung hierfür ist, dass die Hörschwelle des kontralateralen Ohres der Schwelle des betroffenen Ohres vor dem Hörsturz entspricht. Diese Bedingung wird jedoch nicht von allen Patienten erfüllt. Außerdem existiert die Problematik der prozentualen Nutzung der logarithmischen Dezibel-Skala bei der relativen genauso wie bei der prozentualen Hörverbesserung.

Darüber hinaus kann die Hörverbesserung in **Kategorien** ausgedrückt werden. Byl [15] und Siegel [49] verwendeten hierfür vier nach unterschiedlichen Kriterien festgelegte Kategorien, bei Laird und Wilson [14] waren es drei (komplette, partielle oder keine Besserung). Ein Vorteil der Verwendung von Kategorien ist die Möglichkeit der globalen Berücksichtigung mehrerer Parameter. Die Einteilung in zwei Kategorien ist zudem für die logistische Regression nötig [50]. Die Zuordnung der Werte einer Intervall-Skala (dB) zu einer Ordinal-Skala (Kategorien der Hörverbesserung oder des Therapieerfolges) hat andererseits den Nachteil, dass bei der Auswertung auf parametrische statistische Tests verzichtet werden muss. Letztere haben aber eine höhere Power als nicht parametrische Tests [51]. Kategorien sind in der Literatur nicht einheitlich festgelegt, wodurch es beim Vergleich von Studienergebnissen zu Problemen kommt.

In der vorliegenden Studie wurden die zwei Kategorien „Therapieerfolg vorhanden“ und „Therapieerfolg nicht vorhanden“ verwendet. Für die Zuordnung der Patienten zu einer der beiden Gruppen wurden die Hörschwelle des akut erkrankten Ohres zu Beginn und am Ende der Therapie sowie die Hörschwelle des Gehörganges verwendet (s. Abschnitt 2.4.2).

Zur Quantifizierung der Erholung der Hörschwelle wurde die absolute Hörverbesserung benutzt. Um das oben aufgeführte Problem der erwartungsgemäß kleineren Hörverbesserung bei kleinem Hörverlust zu umgehen, wurde die Regressionsanalyse eingesetzt (siehe Abschnitte 3.5.4 und 3.6.4).

Plontke et al. [52] bemerken, dass sich Hörsturz-Studien durch die Heterogenität der Endpunkte oft nicht miteinander vergleichen lassen. Burschka und Mösges [53] kritisieren außerdem, dass die bei Hörsturzstudien am häufigsten verwendeten Endpunkte nicht sensibel genug seien, um Unterschiede der Hörerholung, z.B. zwischen der Verum- und der Placebogruppe einer Studie, zu erfassen.

### 4.3 Beobachtungszeitraum

Der Untersuchungszeitraum im Rahmen der vorliegenden Arbeit betrug 7 bis 10 Tage (Median 9 Tage). Dieser Zeitraum ist kleiner als bei anderen prospektiven Studien, die mit einer Beobachtungszeit bis zu drei Monaten angelegt wurden [18, 19]. Mit einem Kontrollzeitraum, der nur die Zeit der stationären Behandlung deckt, bleibt die nach der Entlassung erzielte Hörverbesserung ungewiss. Allerdings ist es bei Studien, in deren Rahmen die Patienten auch nach der Entlassung untersucht werden, meistens nicht möglich, bei allen Patienten die Nachkontrolle durchzuführen. Dabei bleibt unbekannt, ob sich das Therapieergebnis der zur Nachuntersuchung nicht erschienenen Patienten von dem der erschienenen unterscheidet.

Der größte Teil der Hörverbesserung nach einem ASNH wird zu Beginn der Therapie bzw. des Beobachtungszeitraums erreicht. Fetterman et al. stellten fest, dass die Hörschwelle nach durchschnittlich 7,1 Monaten nach Therapie nicht besser war als zu Ende der Therapie. Die Dauer der Behandlung wurde dabei nicht angegeben [31]. Ito et al. untersuchten ihre Patienten anfangs wöchentlich. Patienten mit einer relativen Hörverbesserung von  $> 50\%$  in der ersten Behandlungswoche hatten das Plateau der Hörverbesserung schon zu diesem Zeitpunkt, spätestens jedoch in der zweiten Woche erreicht. Nur Patienten mit einem kleineren therapeutischen Effekt nach zwei Wochen konnten eine weitere Besserung des Hörens bis zu einem Monat nach Therapiebeginn nachweisen [19]. Analog zu diesen Beobachtungen stellten Sang-Won Yeo et al. fest, dass sich die Hörverbesserung umso schneller einstellte, je größer sie ausfiel. Von den Patienten mit kompletter Erholung des Hörvermögens war diese bei  $77\%$  bereits zum Entlassungszeitpunkt und bei  $95\%$  bis vier Wochen später nachweisbar [48]. In den Studien von Xenellis et al. und Psifidis et al. stabilisierte sich die Hörschwelle bei der großen Mehrheit der Patienten innerhalb des ersten bzw. der ersten zwei Monate nach dem akuten Hörverlust [17, 18].

Die Befunde dieser Untersuchungen sprechen also dafür, dass bei Patienten mit einer guten Erholung der Hörschwelle der überwiegende Anteil an der Hörverbesserung schon innerhalb des Beobachtungszeitraums der vorliegenden Arbeit erreicht wurde. Bei einem Teil der Patienten, insbesondere bei denen mit einer kleinen Hörverbesserung, wäre ggf. auch nach der Entlassung eine weitere Erholung der Hörschwelle zu erwarten gewesen.

#### 4.4 Alter

Es ist bekannt, dass es mit zunehmendem Alter zu einer Verschlechterung der Hörschwelle kommt, die bei den hohen Frequenzen beginnt [44]. Daher ist nach einem ASNH mit einer Überlagerung von Presbyakusis und akut aufgetretener Schwerhörigkeit zu rechnen. Diese Überlagerung wurde in der vorliegenden Studie bei der Festlegung der Kriterien einer erfolgreichen Therapie berücksichtigt (vgl. Abschnitt 2.4.2).

Die Patienten der vorliegenden Studie wiesen mit zunehmendem Alter sowohl zu Beginn, als auch am Ende der stationären Therapie eine schlechtere Hörschwelle auf. Ein interessanter Befund der vorliegenden Arbeit war, dass kein Einfluss des Alters auf die Hörverbesserung während der Behandlung nachweisbar war. Außerdem existierte zwischen Patienten mit bzw. ohne Therapieerfolg kein wesentlicher Altersunterschied (s. Abschnitt 3.1.2). Die Effektivität der Regenerationsmechanismen, die nach einem Hörsturz bzw. ASNH aktiviert werden, scheint damit unbeeinflusst vom Alter zu sein.

Dieser Befund steht im Widerspruch zu anderen Studien. Fetterman et al. [31] haben in ihrer Untersuchung von 837 Patienten eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen Alter und Hörverbesserung festgestellt, obwohl das durchschnittliche Alter dieser Patienten (52,6 Jahre) ähnlich dem in der vorliegenden Studie war (56 Jahre). Laird und Wilson [14] beobachteten in ihrem Kollektiv von 123 Patienten bei Patienten bis zum Alter von 40 Jahren im Vergleich zu älteren Patienten signifikant häufiger eine relative Hörverbesserung von mindestens 50 %. Byl ermittelte in seiner Arbeit an 225 Patienten, dass die Häufigkeit einer kompletten Hörerholung zwischen dem 15. und 60. Lebensjahr gleichmäßig verteilt war. Bei Patienten unter- oder oberhalb dieser Altersspanne war eine komplette Hörerholung seltener [15].

Cvorovic et al. [16] fanden hingegen bei 541 Hörsturz-Patienten keine Korrelation zwischen Alter und absoluter oder relativer Hörverbesserung. Psifidis et al. [17] konnten ebenfalls keinen Einfluss des Alters auf die Verteilung ihrer 80 Patienten zu den vier Hörerholungskategorien nachweisen.

Als Ursachen für kontroversen Ergebnisse kommen die unterschiedlichen Kriterien bei der Erfassung der Regeneration der Hörfunktion und die Heterogenität der angewandten Therapien in Frage. Die vorliegende Studie ist diesbezüglich am ehesten mit der von Cvorovic et al. vergleichbar. In beiden Studien hatte das Patientenalter keinen Einfluss auf die Hörverbesserung während der Therapie.

## 4.5 Geschlecht

Ein Drittel der untersuchten Patienten waren Frauen. Sie erlitten seltener einen akuten Hörverlust und waren im Durchschnitt 10 Jahre älter als die Männer. Wenn die Krankheit jedoch auftrat, dann waren deren Schwere (Hörverlust am Anfang) und Verlauf (Hörverbesserung bis zum Ende der Therapie) unabhängig vom Geschlecht.

Die Rolle des Geschlechtes in der Pathogenese und bei der Prognose des ASNH wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In der Cochlea wurde die Existenz von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Östrogen-Rezeptoren nachgewiesen [54]. Bei Frauen ist die Altersschwerhörigkeit geringer ausgeprägt als bei Männern [44]. Frauen in der Menopause, die eine Hormon-Ersatztherapie erhalten, weisen eine bessere Hörschwelle auf, als solche ohne Therapie [54]. Andererseits sind Fälle beschrieben, bei denen orale Kontrazeptiva [55] oder eine Hormon-Ersatztherapie [56] für einen akuten Hörverlust verantwortlich gemacht wurden. In der Pathogenese des Hörsturzes wird unter anderem eine vaskuläre Ursache diskutiert [9]. Es ist bekannt, dass Frauen bis zum siebten Lebensjahrzehnt seltener an Atherosklerose erkranken als Männer [57]. Ein Einfluss anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren (Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie) auf das Risiko einen Hörsturz zu erleiden und auf seinen Verlauf wurde von manchen Autoren bestätigt [58], von anderen verworfen [17, 30, 59].

Ebenso widersprüchlich ist die Datenlage bezüglich des Einflusses des Geschlechtes auf die Häufigkeit und den Verlauf eines Hörsturzes. In der Arbeit von Psifidis et al. [17] waren Männer zwar häufiger betroffen, aber das Geschlecht beeinflusste die Ergebnisse nicht. Chao und Chen [30] schlossen mehr Frauen als Männer in ihr Kollektiv ein, die Prognose war aber bei beiden Geschlechtern gleich. Xenellis et al. [18] beobachteten bei ihren männlichen Patienten häufiger eine komplette Hörerholung, bei Frauen hingegen öfter eine fehlende Hörverbesserung.

Die Daten der vorliegenden Arbeit stehen im Einklang mit der Annahme, dass Östrogene einen schützenden Effekt auf die Cochlea oder ihre Gefäße ausüben. Das würde erklären, warum Frauen seltener und erst in höherem Alter einen ASNH erlitten. Wenn die Erkrankung jedoch eintritt, dann haben die oben genannten schützenden Effekte anscheinend keinen Einfluss auf die Heilungsmechanismen. Weil Schweregrad und Verlauf des ASNH unabhängig vom Geschlecht waren (vgl. Abschnitt 3.1.3), wurden die weiblichen und die männlichen Patienten gemeinsam ausgewertet.

## 4.6 Medikation

Die im Rahmen der Studie eingesetzte Medikation (Tabelle 2.3) entspricht der zum Zeitpunkt der Untersuchungen etablierten Therapie [9]. Da die Studie einen nicht-interventionellen Charakter hatte, gab sie die Therapie nicht vor. Deswegen war es nötig zu prüfen, ob Unterschiede in der gewählten Therapie einen Einfluss auf den therapeutischen Effekt ausübten.

Wenn Prednisolon zusätzlich zu Pentoxifyllin gegeben wurde, kam es im Durchschnitt zu einer um 3,9 dB größeren Hörverbesserung (PTA). Diese Differenz war statistisch nicht signifikant (Tabelle 3.3), deswegen wurden die Patienten unabhängig von der Zusammensetzung ihrer Therapie gemeinsam ausgewertet. Dieses Ergebnis muss unter dem Vorbehalt betrachtet werden, dass das Studiendesign nicht dafür konzipiert wurde, verschiedene Therapien miteinander zu vergleichen. Das Ergebnis steht im Einklang mit den Resultaten anderer Studien, die in der Therapie des ASNH weder für Glukokortikoide, noch für Pentoxifyllin eine Wirksamkeit belegen [60-62]. Es gibt allerdings auch Autoren, die in ihren Arbeiten einen günstigen Effekt von Glukokortikosteroiden feststellten [46, 63]. Da es noch keine Phase-3-Studie zur Therapie des Hörsturzes gibt, ist die Frage nach der Wirksamkeit der eingesetzten Therapien noch offen [13].

#### 4.7 Zeit bis zum Beginn der Therapie

Ein früherer Therapiebeginn führte bei den Patienten des vorliegenden Kollektivs mit Hörsturz häufiger zu einem Therapieerfolg, wobei diese Beobachtung für Patienten mit nicht idiopathischem ASNH nicht gilt. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass die angewandte Therapie beim nicht idiopathischen ASNH keine feststellbare Wirkung aufweist, beim idiopathischen ASNH jedoch effektiv ist. Denkbar wäre außerdem ein falsch positiver Befund bei der Patientengruppe mit Hörsturz ( $p = 0,012$ ). Es gibt auch andere Studien, in denen ein früherer Behandlungsbeginn einen positiven Effekt auf den Ausgang des Hörsturzes hatte [15, 16, 18]. In anderen Arbeiten wiederum war dieser Effekt nicht nachweisbar [30, 31, 64]. Man muss berücksichtigen, dass die Wirksamkeit der eingesetzten Therapien nicht zweifellos belegt werden konnte [13]. Nur im Falle einer wirksamen Behandlung wäre ein früherer Beginn von Bedeutung.

Fünf Patienten wurden schon vor Beginn der stationären Therapie ambulant vorbehandelt. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnte der Effekt der ambulanten Therapie nicht beurteilt werden, wobei durch letztere kein relevanter Einfluss auf die Gesamtauswertung zu erwarten war.

#### 4.8 Tonaudiogramm

Die **Hörverbesserung bis zur Mitte der stationären Therapie** (UB2) zeigte bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 0,001 eine hohe Korrelation mit der Hörverbesserung bis zum Ende der Therapie (UB3, Tabelle 3.6). Damit verfügt sie über einen großen prognostischen Stellenwert. Mit Hilfe der logistischen Regression war es möglich, einen Therapieerfolg allein unter Verwendung der Ausgangshörschwelle und der Hörverbesserung bis zur Mitte der Behandlung zu 84 % richtig zu prognostizieren [Abschnitt 3.7, Punkt (a.)].

Die Hörverbesserung bis zum UB2 ist in der Hörverbesserung bis zum UB3 enthalten, weshalb eine signifikante Korrelation zwischen den beiden Parametern zu erwarten war. Trotzdem ist es für den

behandelnden Arzt eine wichtige prognostische Information, dass sich bei der Mehrheit der Patienten bereits fünf Tage nach Beginn der Therapie eine Tendenz bezüglich der Entwicklung der Hörschwelle abzeichnet.

Die Hörschwelle zu Beginn der Therapie wird in vielen Studien über die Prognose des Hörsturzes bzw. des ASNH analysiert. Dem Verfasser der vorliegenden Dissertation sind keine Arbeiten bekannt, die die Hörschwellendifferenz vom Anfang bis zur Mitte der Behandlung untersuchen. Mit der Hörschwelle zu einem späteren Zeitpunkt als dem Therapiebeginn als prognostischem Faktor beschäftigten sich zwei Arbeitsgruppen aus Japan. Yamamoto et al. verglichen die Hörschwelle nach Erreichen des Plateaus der Hörerholung mit den Hörschwellen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, sieben Tage nach dem Hörsturz und sieben Tage nach Therapiebeginn. Zu allen drei Zeitpunkten war die Korrelation signifikant, wobei sie am siebten Tag nach Beginn der Behandlung am stärksten war [20]. Ito et al. stellten fest, dass bei Patienten mit einer „wesentlichen Hörverbesserung“ (relative Hörverbesserung > 50%) der größte Teil davon innerhalb der ersten Therapiewoche erzielt wurde [19].

Die **Hörschwelle zu Beginn der Therapie** (UB1) wies im vorliegenden Patientenkollektiv eine statistisch signifikante positive Korrelation mit der Hörverbesserung bis zum Ende der Behandlung auf (Tabelle 3.6). Andererseits hatten Patienten mit Therapieerfolg in der Regel zu Behandlungsbeginn eine bessere Hörschwelle als Patienten ohne Therapieerfolg, wobei sich dieser Unterschied statistisch nicht sichern ließ (Tabelle 3.4).

Schon bevor Beobachtungsdaten zustande kommen kann man vermuten, dass bei Patienten mit einem größeren akuten Hörverlust auch eine größere Hörverbesserung möglich ist. Die Beobachtung aus der vorliegenden Arbeit stimmt mit der von anderen Autoren überein. Zwei Studien, die die Hörverbesserung vom Beginn bis zum Ende der Therapie als Endpunkt benutzten, wiesen ebenfalls eine positive Korrelation zwischen Ausgangshörverlust und Hörverbesserung auf [16, 31].

In der Mehrzahl der Studien hingegen, in denen Ordinalmerkmale (Kategorien für den Therapieerfolg) als Endpunkte verwendeten wurden, hatte die Ausgangshörschwelle für die Prognose die umgekehrte Bedeutung: unabhängig davon, wie die Kategorien für die Erholung des Hörvermögens definiert wurden, war bei Patienten mit einer besseren Hörschwelle zu Beginn der Therapie häufiger eine Erholung des Hörvermögens zu verzeichnen [15, 17-19]. Dieser Sachverhalt unterstreicht die Annahme, dass der therapeutische Effekt nicht allein durch die Hörverbesserung beschrieben werden kann, und dass Kategorien für den Therapieerfolg hierbei hilfreich sein können.

Die **Hörschwelle des kontralateralen Ohres zu Beginn der Behandlung** wies in der vorliegenden Studie nur bei 1,5 kHz eine signifikante negative Korrelation mit der Hörverbesserung bis zum Ende der Therapie auf. Hingegen korrelierten die **Seitendifferenz der Hörschwellen** (Hörschwelle des Erkrankten abzüglich der des kontralateralen Ohres) **beim UB1** und die Hörverbesserung bis zum

Ende der Therapie bei allen Frequenzen (und PTA) signifikant positiv miteinander (Tabelle 3.6). Diese Korrelation war die höchste unter allen untersuchten Parameter vom UB1.

Die Hörschwelle des kontralateralen Ohres liegt bei den meisten Patienten im gleichen Bereich wie die Hörschwelle des betroffenen Ohres vor dem ASNH. Die Seitendifferenz der Hörschwellen zu Beginn der Behandlung repräsentiert daher am ehesten den Spielraum für die Hörverbesserung nach einem ASNH. Patienten mit einer vorbestehenden asymmetrischen Schallempfindungsschwerhörigkeit sind davon ausgenommen. Möglicherweise sind diese Ausnahmen der Grund dafür, dass die Seitendifferenz der Hörschwellen einen höheren prognostischen Wert aufwies, als die Hörschwelle des kontralateralen Ohres. Cvorovic et al. und Byl untersuchten die Hörschwelle des kontralateralen Ohres als prognostischen Parameter. In beiden Arbeiten zeigte sich bei Patienten mit einer besseren Hörschwelle des Gegenohres eine günstigere Prognose [15, 16]. Byl gibt allerdings nicht an, ob dieser Zusammenhang signifikant war.

#### **4.9 Kategoriale Lautheitsskalierung (KLS)**

Die Pegel-Lautheitsfunktion (PLF) wurde zu drei Zeitpunkten zeitgleich zur Tonaudiometrie untersucht. Hierfür kamen zwei unterschiedliche Geräte und Verfahren zum Einsatz: die Würzburger Skalierung mit 7 Lautheitsstufen und die Oldenburger Skalierung mit 11 Lautheitsstufen (siehe Kapitel 2.4.6). Bei dem 7-Stufen-Verfahren wird die Linie der PLF in Abhängigkeit von der Hörschwelle aus vier oder weniger Wertepaaren berechnet. Das Oldenburger Verfahren ist dem Würzburger an Genauigkeit überlegen, da hier mehr Wertepaare in die Berechnung der PLF eingehen.

Der Wechsel der Messmethode zur überlegenen Oldenburger Skalierung brachte neben dem Vorteil der höheren Genauigkeit die Problematik eines systematischen Fehlers mit einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse mit sich. Möglicherweise hätte dieser Fehler durch die Verwendung beider KLS-Methoden an einer Gruppe von hörgesunden Probanden und hörgestörten Patienten berechnet werden können. So hätte sich ein Korrekturfaktor ermitteln lassen, mit dem der Wert des einen in den des anderen Verfahrens hätte umgerechnet werden können. Dieses Procedere wurde in der vorliegenden Studie nicht angewendet, so dass es ungewiss bleibt, ob eine solche systematische Korrektur der Messwerte auch realistisch ist. Den Unterschieden zwischen den zwei Methoden wurde auf andere Weise Rechnung getragen: die Grenzwerte zwischen einer normalen und einer steilen PLF wurden für beide KLS-Verfahren aus den Messwerten hörgesunder Probanden errechnet (Tabelle 3.7). Anschließend wurden anhand der jeweiligen Grenzwerte die Gruppen „Patienten mit normaler PLF“ und „Patienten mit steiler PLF“ gebildet. Unter dem Vorbehalt der Genauigkeit der ermittelten Grenzwerte kann somit die Verwendung der zwei unterschiedlichen Messmethoden als unproblematisch betrachtet werden.

Es scheint jedoch problematisch, die Korrelationskoeffizienten zwischen der Steilheit der PLF und anderen Parametern (z.B. der Hörschwelle oder der Hörverbesserung) für alle Patienten gemeinsam zu berechnen. Deswegen wurden für die entsprechenden Untersuchungen die Korrelationskoeffizienten zunächst separat für die Patienten jedes KLS-Verfahrens berechnet. Da sich die Korrelationskoeffizienten der zwei KLS-Verfahren in keinem Fall signifikant voneinander unterschieden, wurde schließlich ein gemeinsamer Korrelationskoeffizient berechnet und verwendet. Aufgrund der Ähnlichkeit der zwei Messmethoden und der großen Streuung der Messwerte war ein signifikanter Unterschied nicht zu erwarten. Der Quotient aus der Steilheit der PLF zu zwei verschiedenen Zeitpunkten wird von diesem systematischen Fehler viel weniger belastet, weil die Werte von Zähler und Nenner der gleichen KLS-Methode entstammen.

Im Verlauf der Therapie wurde neben einer Besserung der durchschnittlichen Hörschwelle eine Abnahme der Anzahl der Patienten mit positivem Rekrutment beobachtet. Außerdem wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine signifikant positive Korrelation zwischen Hörschwelle und Steilheit der PLF dokumentiert.

Die Steilheit der PLF bei der ersten Untersuchung korrelierte positiv mit der Hörschwelle zu diesem Zeitpunkt. Außerdem korrelierte sie positiv mit der Hörverbesserung bis zum Ende der stationären Therapie. Letztgenannte Korrelation war signifikant bei 0,5; 1 und 2 kHz (nicht bei 4 kHz) und kann als Gemeinsamkeitskorrelation mit der erstgenannten erklärt werden. Die ebenfalls signifikante Korrelation zwischen der Hörschwelle zu Beginn und der Hörverbesserung bis zum Ende der Therapie wurde im Abschnitt 3.4.3 dargestellt. Zwei Umstände können das abweichende Ergebnis bei 4 kHz erklären. Zum einen kann eine bereits bestehende Presbyakusis, die sich im Verlauf der Therapie nicht bessert, die durch den ASNH bedingte Schwerhörigkeit in den höheren Frequenzen überlagern. Zum anderen können dem ASNH in den hohen Frequenzen (basale Abschnitte der Cochlea) andere Pathomechanismen zugrunde liegen als dem tieftonalen ASNH (apikale Cochleabereiche), und daher zu unterschiedlichen PLF-Befunden kommen.

Noch stärker als mit der Steilheit der PLF beim ersten Untersuchungsblock ( $m_{UB1}$ ) korreliert die Hörverbesserung bis zum Ende der Therapie mit dem Quotienten aus der Steilheit der PLF bei UB1 und UB2 ( $m_{UB1}/m_{UB2}$ ). Diese Korrelation war ebenfalls positiv und bei 4 kHz nicht signifikant. Auch hierbei handelt es sich am ehesten um eine Gemeinsamkeitskorrelation, wobei die Änderung der Hörschwelle von UB1 zu UB2 der gemeinsame Faktor ist. An dieser Stelle sei daran erinnert, dass die Hörverbesserung bis zum UB3 stärker mit der Hörschwelle beim ersten und der Hörverbesserung bis zum zweiten Untersuchungsblock als mit  $m_{UB1}$  bzw.  $m_{UB1}/m_{UB2}$  korreliert.

Um die prognostische Relevanz der KSL unter Berücksichtigung dieser Gemeinsamkeitskorrelationen zu beurteilen, wurden die Patienten anhand der Steilheit der PLF beim UB1 in zwei Gruppen eingeteilt (PLF normal oder steil), und das Verhältnis zwischen Anfangshörschwelle und Hörverbesserung bis zum Ende der Therapie wurde mittels Regressionsanalyse verglichen (Abschnitt 3.5.4). Wenn eine

signifikante Korrelation zwischen der Hörschwelle zu Beginn der Therapie und der Hörverbesserung bis zum Ende der Therapie bestand, wurde die Regressionsgerade mit der entsprechenden der anderen Gruppe verglichen. Insgesamt zeigte sich, wie schon im Abschnitt 4.8 berichtet, die Tendenz, dass die Hörverbesserung bis zum Ende der Therapie umso größer war, je schlechter die Hörschwelle zu Beginn war. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse bei 2 kHz (Gruppe mit Normakusis oder negativem Rekrutment) und 1 kHz (beide Gruppen) wichen hiervon ab, was auf die hohe Anzahl von Patienten mit einem großen Anfangshörverlust und einer Verschlechterung der Hörschwelle bei diesen Frequenzen zurückzuführen ist. In den anderen Gruppen und Frequenzen (0,5 kHz: beide Gruppen, 2 kHz: Gruppe mit Hyperakusis oder positivem Rekrutment, 4 kHz: beide Gruppen) war die Korrelation zwischen der Hörschwelle zu Beginn der Therapie und der Hörverbesserung bis zum Ende der Therapie signifikant. Die Regressionskoeffizienten der Regressionsgeraden bei 0,5 und 4 kHz unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Abb. 3.7). Das bedeutet, dass sich die Patienten mit ASNH und Hyperakusis oder positivem Rekrutment bezüglich ihrer Prognose von den anderen Patienten nicht unterscheiden.

Von ebenso geringer Bedeutung waren die KLS-Parameter im Rahmen der logistischen Regression. Die beste Treffwahrscheinlichkeit zur Voraussage eines Therapieerfolges lag bei 60 % für die Differenz der natürlichen Logarithmen der Steilheiten der PLF bei UB1 und UB2 [ $\ln(m_{UB1}) - \ln(m_{UB2})$ ] bei 500 Hz, was nur wenig besser als der Zufall ist (50 %). Der natürliche Logarithmus wurde deswegen benutzt, weil die Steilheit der PLF ( $m$ ) einen Quotienten darstellt, der Werte von 0 bis  $\infty$  annehmen kann (s. Abbildung 2.1). So entsteht eine linkssteile Verteilung. Die Logarithmierung der  $m$ -Werte nähert diese einer Normalverteilung an, die für die Auswertung geeigneter ist [65]. Im Rahmen der logistischen Regression wurden außerdem Kombinationen der  $m$ -Werte mit Befunden anderer audiologischer Untersuchungen kombiniert. Dabei wurden die KLS-Parameter vom Algorithmus der logistischen Regression nicht verwendet.

Die KLS konnte somit keine ausreichenden Hinweise auf die Prognose des ASNH liefern. Der ASNH kann unterschiedliche Ursachen haben. Auch der Hörsturz stellt nach den gegenwärtigen Theorien kein einheitliches Erkrankungsbild dar, sondern eher ein Symptom, dem verschiedene pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen können [1] (s. Kapitel 1.1.1). Es wäre durchaus denkbar, dass sich in Abhängigkeit von seiner Genese die Prognose des ASNH und des Hörsturzes unterscheidet und das Rekrutment unterschiedlich oft eintritt. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass es nicht möglich ist, die verschiedenen Pathomechanismen auf zwei für die Entwicklung entscheidende Alternativmerkmale (PLF normal oder steil bzw. Rekrutment positiv oder negativ) zu reduzieren. Das Rekrutment erwies sich als unzuverlässiges Kriterium zur Beurteilung der Prognose des ASNH.

#### 4.10 Otoakustische Emissionen

Im Rahmen dieser Studie wurden zwei verschiedene DPOAE-Geräte verwendet. Mit dem ersten Gerät (Firma Etymotic), das im Verlauf wegen eines Defektes ersetzt werden musste, wurden 23, mit dem zweiten (Firma Fischer-Zoth) 26 Studienteilnehmer untersucht. Diese zwei Geräte verwenden unter anderem unterschiedliche Pegelscheren zur Darbietung der zwei Sinustöne (s. Abschnitt 2.4.5). Ein Vergleich des Emissionspegels an den gleichen Studienteilnehmern war im Rahmen der Studie nicht möglich, weil die zwei Geräte nicht zum gleichen Zeitpunkt verfügbar waren. Whitehead et al. untersuchten das optimale Verhältnis zwischen den Pegeln der Reiztöne  $L_1$  und  $L_2$  [66]. Demnach soll in der vorliegenden Dissertation bei normal hörenden Personen das Messgerät der Firma Fischer-Zoth mit  $L_1 = 71$  dB SPL und  $L_2 = 65$  dB SPL einen höheren Emissionspegel als das alte Gerät mit  $L_1 = L_2 = 65$  dB SPL erzeugen. Bei hörgestörten Ohren führe die Senkung des  $L_2$  auf einen kleineren Pegel als der  $L_1$  zu einer Verringerung des Emissionspegels. Andererseits bringe die Anhebung des  $L_1$  eine Verstärkung des Emissionspegels. Es bleibt unklar, inwiefern sich in der vorliegenden Studie diese zwei gegensätzlichen Effekte ausgeglichen haben. Bei der Interpretation der Ergebnisse aus der Messung der DPOAE muss diese Einschränkung berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Studie wiesen Patienten, die beim UB1 eine schlechtere TEOAE-Reproduzierbarkeit, einen niedrigeren TEOAE-Pegel oder keine registrierbare TEOAE hatten, zum einen eine schlechtere Hörschwelle zu Beginn, zum anderen eine größere Hörverbesserung bis zum Ende der Therapie auf. Die TEOAE-Reproduzierbarkeit und der TEOAE-Pegel hatten, ebenso wie die Nachweisbarkeit von TEOAE beim UB1, keinen Einfluss auf den Therapieerfolg.

Bei den festgestellten Korrelationen zwischen TEOAE-Pegel und TEOAE-Reproduzierbarkeit zu Beginn der Therapie mit der Hörverbesserung kann von keiner echten Korrelation, sondern muss von einer Gemeinsamkeitskorrelation ausgegangen werden. Der gemeinsame Faktor ist dabei die Hörschwelle zu Beginn der Behandlung. Patienten mit besserer Hörschwelle zu Beginn der Therapie hatten sowohl eine höhere Reproduzierbarkeit und einen höheren TEOAE-Pegel, als auch eine geringere Hörverbesserung während der Behandlung. Dieses Ergebnis wurde durch die Regressionsanalyse bestätigt: die gleiche Anfangshörschwelle führte unabhängig davon, ob die TEOAE zu Beginn der Therapie registrierbar waren, zu der gleichen Hörverbesserung.

Das Verhältnis zwischen Hörschwelle und OAE-Parametern ist seit langem bekannt, auch bei Hörsturzpatienten. Hoth kam teilweise zu vergleichbaren Ergebnissen. Er veröffentlichte Daten von 25 Patienten mit Hörsturz [28] und von 120 Patienten mit Innenohrschwerhörigkeit unterschiedlicher Genese [67]. In beiden Arbeiten wurde eine signifikante negative Korrelation zwischen der aktuellen Hörschwelle und dem TEOAE- sowie DPOAE-Pegel festgestellt.

In Bezug auf die prognostische Relevanz der TEOAE kam es in der späteren Arbeit von Hoth zu einer größeren Hörverbesserung (PTA) bei Patienten mit einem hohen TEOAE-Pegel zu Beginn der Therapie [28]. In der gleichen Studie untersuchte Hoth an einem Kollektiv von 25 ASNH-Patienten

die Zunahme des OAE-Pegels ( $\Delta_{\text{Pegel}}$ ) im Verhältnis zur Hörverbesserung ( $\Delta_{\text{Schwelle}}$ ). In der Verteilung des Quotienten  $\Delta_{\text{Pegel}}/\Delta_{\text{Schwelle}}$  fand er einen Peak bei 0 bis -0,1 dB/dB, was bedeutet, dass sich bei vielen Patienten trotz der Hörverbesserung der TEOAE- und der DPOAE-Pegel nur marginal oder gar nicht änderten. Es muss angemerkt werden, dass in seiner Arbeit im Gegensatz zur vorliegenden eine Vorauswahl der Daten vorgenommen wurde, indem nur Patienten berücksichtigt wurden, die sowohl registrierbare OAE zu Beginn der Therapie, als auch eine Hörverbesserung bis zum Ende der Therapie aufwiesen. Trotz dieser Befunde, die für eine gute Aussagekraft der DPOAE und TEOAE bezüglich der Prognose sprechen, empfiehlt Hoth in der Diskussion seiner Arbeit den Einsatz der OAE zur Einschätzung der Prognose des ASNH nicht.

Sakashita et al. zeigten an 42 Patienten mit idiopathischem ASNH, dass bei Patienten mit Therapieerfolg die TEOAE zu Beginn häufiger registrierbar waren als bei denen ohne Therapieerfolg. Die Hörschwelle unterschied sich nicht signifikant zwischen den zwei Gruppen [29]. Zu bemerken ist, dass sich zwischen der Arbeit von Sakashita und der vorliegenden abgesehen von der Definition des Therapieerfolges auch die analytische Vorgehensweise unterschied. In der vorliegenden Studie wurden die Patienten zunächst in Abhängigkeit von der Registrierbarkeit der TEOAE in zwei Gruppen geteilt, die dann in Bezug auf den Therapieerfolg und das Verhältnis zwischen Ausgangshörschwelle und Hörverbesserung verglichen wurden. Sakashita hat umgekehrt gearbeitet: er hat die zwei Gruppen nach dem Kriterium des Therapieerfolges gebildet und retrospektiv den Unterschied der zwei Gruppen bezüglich Ausgangshörschwelle und Registrierbarkeit der TEOAE untersucht.

Lalaki et al. beobachteten, dass alle Patienten mit registrierbaren TEOAE durchschnittlich bis zum dritten Therapietag eine relevante oder komplette Hörverbesserung aufwiesen, wobei im gleichen Zeitraum bei keinem der Patienten ohne Hörverbesserung die TEOAE registrierbar waren [68]. Im hier untersuchten Kollektiv kam es nicht zu einer so scharfen Trennung. Möglicherweise liegt dies an Unterschieden in der Definition der kompletten bzw. relevanten oder fehlenden Hörverbesserung in der Arbeit von Lalaki, wobei sie ihre Kriterien diesbezüglich nicht nennt.

Hinsichtlich der DPOAE konnte die vorliegende Studie keine signifikante Korrelation zwischen der Hörverbesserung einerseits und dem DPOAE-Pegel oder der Steilheit der DPOAE-Wachstumsfunktion beim UB1 andererseits nachweisen. Der DPOAE-Emissionspegel war auch für den Therapieerfolg nicht relevant. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen von Chao und Chen, die an 108 Patienten mit Hörsturz bezüglich des DPOAE-Pegels zu Beginn der Therapie keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne Therapieerfolg nachweisen konnten [30].

Die Zunahme des Pegels und der Reproduzierbarkeit der TEOAE vom Beginn bis zur Mitte der Therapie (Differenzen zwischen UB2 und UB1) wies im vorliegenden Patientenkollektiv eine signifikante Korrelation mit der Hörverbesserung von Anfang bis Ende der Therapie auf. Das erreichte Signifikanzniveau war ebenso hoch, wie das der Korrelation zwischen der Hörverbesserung bis zur Mitte und bis zum Ende der Behandlung. Eine Gemeinsamkeitskorrelation kann daher ausgeschlossen

werden. Zudem war die Zunahme der TEOAE-Reproduzierbarkeit bei Patienten mit Therapieerfolg signifikant größer.

Von den zwei genannten TEOAE-Parametern hat sich bei der logistischen Regression die Differenz der Reproduzierbarkeit zwischen UB2 und UB1 als der für die Prognose wichtigste Parameter erwiesen. Der Klassifikationsfehler (falsche Prognose) bei der logistischen Regression betraf unter Verwendung entweder der Tonaudiometrie oder der TEOAE allein überwiegend unterschiedliche Patienten. Wenn die Zunahme der TEOAE-Reproduzierbarkeit, die Hörverbesserung bis zum UB2 und die Hörschwelle beim UB1 mittels logistischer Regression gemeinsam ausgewertet wurden, konnte eine fehlerfreie Vorhersage über den Therapieerfolg gemacht werden [s. Abschnitt 3.7, Punkte (a.), (b.), (e.)]. Die fehlerfreie Klassifikation muss jedoch nicht unbedingt eine perfekte prognostische Methode bedeuten. Sie kann auch durch eine Überanpassung des verwendeten Algorithmus der logistischen Regression an die vorliegenden Messwerte erklärt werden. Außerdem ist der Stichprobenumfang eher klein für multivariate Analysen, insbesondere wenn viele Untersuchungsmethoden kombiniert werden [42].

Bei der Analyse der ROC-Kurven erbrachte die gleichzeitige Nutzung der Differenz der TEOAE-Reproduzierbarkeit zwischen UB2 und UB1 und der Hörverbesserung vom UB1 bis zum UB2 verglichen mit den zwei Einzelparametern eine höhere Genauigkeit bezüglich der Prognose eines Therapieerfolgs (s. Abschnitt 3.8).

So stellt die Besserung der Funktion der äußeren Haarzellen bis zur Mitte der Therapie, die durch die Zunahme des TEOAE-Pegels und insbesondere der TEOAE-Reproduzierbarkeit dokumentiert wird, einen günstigen prognostischen Faktor dar. Dieser geht, wahrscheinlich in Abhängigkeit von der Pathogenese des Hörsturzes oder des ASNH, nur teilweise mit einer Besserung der Hörschwelle im gleichen Zeitraum einher. Die Messwerte der TEOAE und der Schwellenaudiometrie ergänzen sich daher zur Einschätzung der Prognose.

Die DPOAE-Pegeldifferenz zwischen UB1 und UB2 korrelierte bei den Frequenzen 2 und 4 kHz signifikant mit der Hörverbesserung vom UB1 bis zum UB3. Das Signifikanzniveau wurde bei 3 kHz nicht erreicht, was sich weder audiologisch noch pathophysiologisch erklären lässt. Denkbar wäre ein falsch negativer Befund. Bei der Korrelation bei 2 und 4 kHz kann es sich um eine Gemeinsamkeitskorrelation handeln. Der DPOAE-Pegel korrelierte bei jedem UB mit der aktuellen Hörschwelle. Die Hörverbesserung bis zur Mitte der Therapie weist eine sehr hohe Korrelation mit der Hörverbesserung vom Beginn bis zum Ende der stationären Therapie auf (vgl. Tabelle 3.6 und Abschnitt 3.6.3, Kombinationen von Werten aus UB1 und UB2). Daher ist eine Korrelation zwischen der DPOAE-Pegeldifferenz und der Hörverbesserung von UB1 zu UB2 durchaus zu erwarten.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Chao und Chen. Sie stellten bei Patienten mit einer Zunahme des DPOAE-Pegels von mindestens 0,5 dB in den ersten drei Tagen der Therapie

(Mittelwert ermittelt über die geprüften Frequenzen) signifikant häufiger eine klinisch relevante Hörverbesserung fest [64]. Die Autoren haben die Hörverbesserung bis zum dritten Behandlungstag als Einflussfaktor nicht untersucht, so dass der Effekt einer Gemeinsamkeitskorrelation nicht ausgeschlossen werden kann.

#### 4.11 Festlegung von Grenzwerten zur Prognosestellung

Da die univariate Analyse und die logistische Regression keine Grenzwerte zur Einschätzung der Prognose bieten, schloss sich eine Analyse mittels ROC-Kurven an. Hierbei wurden als prognostische Parameter die Hörverbesserung (PTA) bis zum UB2 und die Differenz der TEOAE-Reproduzierbarkeit (gesamte Emission) zwischen UB1 und UB2 verwendet (vgl. Abschnitt 3.8).

Die Patientengruppen mit und ohne Therapieerfolg wiesen bezüglich der zwei o.g. Parameter überlappende Werte auf (s. Tabellen 3.5 und 3.13). Deswegen gibt es keinen möglichen Grenzwert, der die Patienten mit und ohne Therapieerfolg komplett unterscheiden kann. Falsche Aussagen zur Prognose sind also bei keinem Grenzwert zu vermeiden. Bei einem höheren Grenzwert steigt die Spezifität der Aussage „gute Prognose“, dafür sinkt aber die Sensitivität. Umgekehrt verbessert sich bei einem niedrigeren Grenzwert die Sensitivität zulasten der Spezifität (vgl. Anlage 2).

Bei der Auswahl des für den klinischen Einsatz geeigneten Grenzwertes sollte zwischen diesen Vor- und Nachteilen abgewogen werden. Bei einem niedrigeren Grenzwert (niedrigere Spezifität) steigt die Anzahl der Patienten mit einer fälschlicherweise als gut eingeschätzten Prognose. Eine mögliche Folge wäre, dass diese Patienten untertherapiert werden könnten. Andererseits würde bei einem höheren Grenzwert (niedrigere Sensibilität) bei mehr Patienten fälschlicherweise eine schlechte Prognose gestellt werden. Dies könnte im Falle einer intensivierten Therapie bei einigen Patienten zu einer „Übertherapie“ führen

Eine intensivere Behandlung (z.B. intratympanische Steroide oder eine hochdosierte systemische Steroidgabe) als die Standardtherapie (z.B. Prednisolon nach dem Stennert-Schema) wäre jedoch mit höheren Risiken behaftet, während eine bessere Wirksamkeit nicht gesichert ist. Die Kortikosteroidbedingte Mortalität durch gastrointestinale Blutungen und die Gefahr von Osteoporose-bedingten Frakturen sind dosisabhängig [69, 70]. In einer prospektiven, randomisierten, doppel-blinden Studie wurde der therapeutische Effekt einer hochdosierten mit dem einer mäßig dosierten systemischen Kortikosteroid-Therapie beim Hörsturz verglichen, wobei kein Unterschied festgestellt wurde [47]. Eine intratympanale Applikation ist mit den Risiken des Eingriffs verbunden (z.B. atrophe Narbe im Trommelfell, akute oder chronische Otitis media, Cholesteatom). In Bezug auf die Wirksamkeit der intratympanalen im Vergleich zur systemischen Gabe der Kortikosteroide ist die Datenlage nicht eindeutig und es gibt sehr wenige kontrollierte und randomisierte Studien [71-73].

Zwei Kombinationen von Grenzwerten führten im hiesigen Patientenkollektiv zu einer optimalen Sensitivität und Spezifität der Prognose eines Therapieerfolgs (Abbildung 3.7):

- (A) Hörverbesserung vom UB1 bis zum UB2  $\geq 3$  dB und  
Differenz der TEOAE-Reproduzierbarkeit zwischen UB2 und UB1  $\geq -4\%$   
Sensitivität = 0,864, Spezifität = 0,826;
- (B) Hörverbesserung vom UB1 bis zum UB2  $\geq 6$  dB und  
Differenz der TEOAE-Reproduzierbarkeit zwischen UB2 und UB1  $\geq -4\%$   
Sensitivität = 0,727, Spezifität = 0,957.

Aus obigen Überlegungen zu der Wirksamkeit und den Risiken einer aggressiveren Therapie sollten generell die unter (A) genannten Grenzwerte bevorzugt werden. Die Konsequenzen der niedrigeren Spezifität berücksichtigend, sollte die Entscheidung über eine Verkürzung der Behandlung nicht allein anhand einer guten Prognose getroffen werden. Falls eine Maximaltherapie erwünscht ist (z.B. bei Patienten, die beruflich auf ein gutes Gehör angewiesen sind oder bei kontralateraler höhergradiger Schwerhörigkeit) und falls die damit verbundenen höheren Risiken der Therapie in Kauf genommen werden, können die unter (B) genannten Grenzwerte verwendet werden.

## 4.12 Schlussfolgerungen

Aus den Erkenntnissen, die im Rahmen dieser Studie gewonnen wurden, wurde eine Empfehlung für einen Zeitplan der audiologischen und neurootologischen Untersuchungen bei ASNH erarbeitet (Tabelle 4.1). Da die Daten Patienten entstammen, die über zehn Tage stationär behandelt wurden, bietet sich das vorgeschlagene Schema am ehesten für gleichartig behandelte Patienten an. Es spricht jedoch nichts gegen die Anwendung dieses Schemas auch bei ambulanten Patienten. Der Untersuchungszeitplan wurde zur Verlaufskontrolle und Einschätzung der Prognose entwickelt. Bezüglich weiterer Untersuchungen, die beim ASNH indiziert sind und in diesem Zeitplan nicht erwähnt werden, wird auf die AWMF-Leitlinie zum ASNH verwiesen [1].

**Tabelle 4.1:** Vorschlag für ein Schema audiologischer Untersuchungen zur Verlaufskontrolle und Prognoseeinschätzung bei Patienten mit ASNH während der ersten 10 Therapietage.  
Grau: Untersuchung empfohlen, weiß: Untersuchung nicht nötig

	1. Tag	5. Tag	9. Tag
Tonaudiogramm			
TEOAE			
KLS	evtl.		

Von den im Rahmen dieser Studie durchgeführten Untersuchungen hat sich das Tonaudiogramm zu Beginn, Mitte und Ende des stationären Aufenthaltes am meisten zur Verlaufskontrolle des ASNH bewährt. Es ist zudem die technisch und apparativ einfachste audiologische Untersuchung.

Die Parameter, die sich zur Einschätzung der Prognose am besten eignen, sind die Differenzen der Hörschwelle und der TEOAE-Reproduzierbarkeit, jeweils zwischen Beginn und Mitte der Therapie. Diese zwei Parameter ergänzen einander und können als gleichwertig angesehen werden. Patienten, die bis zur Mitte der Therapie eine Hörverbesserung von mindestens 3 dB (PTA) und gleichzeitig eine Differenz der TEOAE-Reproduzierbarkeit zwischen Mitte und Beginn der Behandlung von mindestens -4 % aufwiesen, hatten zu 86 % ein Therapieerfolg. Wenn mindestens eines der Kriterien nicht erfüllt war, konnte zu 83 % kein Therapieerfolg erreicht werden. Diese Grenzwerte können in der Praxis verwendet werden, um mit einer befriedigenden Zuverlässigkeit nach wenigen Tagen die Aussichten auf einen Therapieerfolg zu prognostizieren.

Bei einer Patientin konnte zu Anfang der Behandlung mithilfe der OAE eine Aggravation nachgewiesen werden, woraufhin sie von der Auswertung ausgeschlossen wurde (s. Abbildung 3.1). Als Konsequenz aus den vorliegenden Ergebnissen werden zwei Messungen der TEOAE empfohlen. Die erste soll vor Beginn der Therapie oder wenigstens so früh wie möglich durchgeführt werden, weil sie auch einen differenzialdiagnostischen Zweck erfüllt. Die DPOAE können alternativ zu den TEOAE zu Beginn der Therapie zur Aufdeckung einer Aggravation eingesetzt werden. Da jedoch die DPOAE bezüglich der Prognose keinen Informationsgewinn bringen, kann zugunsten der TEOAE auf diese Untersuchung verzichtet werden. Die Schlussfolgerung anderer Autoren, dass gut registrierbare OAE zu Beginn der Therapie unabhängig von anderen Faktoren eine bedeutende Hörerholung prognostizieren, konnte am hiesigen Patientenkollektiv nicht bestätigt werden.

Aus der KLS konnten im Vergleich zum Tonaudiogramm keine wichtigen oder zusätzlichen Informationen zum Verlauf oder zur Prognose des ASNH gewonnen werden. Deswegen wird die KLS als entbehrlich angesehen, sei es, dass die Prüfung des Rekrutments aus differenzialdiagnostischen Gründen notwendig ist.

#### **4.12 Ausblick**

Wichtige Entwicklungen in der Hörsturz-Forschung sind in Zukunft am ehesten in zwei Bereichen zu erwarten: Zum einen im besseren Verständnis der Pathophysiologie, die heute noch zum großen Teil ungeklärt ist. Zum anderen darauf aufbauend in der Entwicklung gezielter Therapien, denn zum jetzigen Zeitpunkt ist die Effektivität der verfügbaren Therapien durchaus noch umstritten. Für die weitere Zukunft ist eine Individualisierung der Therapie zu erhoffen, die sich bei jedem einzelnen Patienten sowohl nach der Genese des Hörsturzes, als auch nach dem individuellen genetischen Hintergrund der Medikamentenwirkungen und -nebenwirkungen richtet.

Ein Fortschritt in der Therapie wird automatisch die Prognose des Hörsturzes positiv beeinflussen. Das Repertoire audiologischer Untersuchungsmethoden zur Einschätzung der Prognose dürfte mittelfristig unverändert bleiben. Es besteht jedoch Raum zur Optimierung des Einsatzes der vorhandenen Methoden, so dass die Vorhersage der Entwicklung nach einem ASNH noch präziser werden kann. Einen Beitrag hierzu möchte der Autor mit der vorliegenden Dissertation leisten.

## 5. Zusammenfassung

**Einführung:** Der akute sensorineurale Hörverlust (ASNH) stellt mehrere Herausforderungen an den behandelnden Arzt. Zum einen muss die Ursache erkannt werden, zum anderen soll die Prognose eingeschätzt und die Intensität der Therapie daran angepasst werden. Die vorliegende Studie widmet sich der Frage, welche audiologischen Untersuchungen zu welchem Zeitpunkt der Therapie eines ASNH eingesetzt werden sollen, um eine optimale Verlaufskontrolle zu gewährleisten und die Prognose des ASNH am sichersten einschätzen zu können.

**Methodik:** Zweiundsechzig Patienten mit ASNH wurden während einer 10-tägigen stationären Therapie prospektiv zu drei Zeitpunkten (Anfang, Mitte und Ende der Behandlung) mittels Reintonaudiogramm, transitorisch evozierter otoakustischer Emissionen (TEOAE), Distorsionsprodukt-evozierter otoakustischer Emissionen (DPOAE) und kategorialer Lautheitsskalierung (KLS) untersucht. Für eine Gruppe von 45 Patienten mit idiopathischem ASNH erfolgte eine separate Auswertung. Es wurde geprüft, welcher Parameter oder welche Kombination aus Parametern der ersten zwei Untersuchungen am besten mit der Erholung der Hörschwelle korrelierte. Die Hörerholung wurde anhand der zwei Endpunkte Hörverbesserung (Differenz der Hörschwellen zwischen Beginn und Ende der Therapie) und Therapieerfolg (ja oder nein) gemessen.

**Ergebnisse:** Von den zu Therapiebeginn gewonnenen Daten wies die Differenz der Hörschwellen zwischen akut betroffenem und kontralateralem Ohr die höchste Korrelation mit der Hörverbesserung auf ( $r = 0,539$ ,  $p < 0,001$ ). Keiner der Parameter unterschied sich signifikant zwischen Patienten mit und ohne Therapieerfolg. Bei der Betrachtung der Befunde bis zur Mitte der Behandlung besaß die Differenz der Hörschwellen zwischen Beginn und Mitte der Therapie im vom ASNH betroffenen Ohr die höchste Korrelation mit der Hörverbesserung ( $r = 0,845$ ,  $p < 0,001$ ). Dieser Parameter und die Differenz der TEOAE-Reproduzierbarkeit zwischen Mitte und Beginn der Therapie waren diejenigen, die am deutlichsten zwischen Patienten mit bzw. ohne Therapieerfolg unterschieden (beide jeweils  $p < 0,001$ , t-Test). Zwischen der Patientengruppe mit idiopathischem ASNH und der Gesamtheit der Patienten mit ASNH gab es nur geringe Abweichungen. Patienten mit gleichzeitiger Erfüllung der Kriterien „Differenz der Hörschwellen (Mittelwerte der Frequenzen 0,5; 1; 2; 3 und 4 kHz) zwischen Beginn und Mitte der Therapie  $\geq 3$  dB“ und „Differenz der TEOAE-Reproduzierbarkeit zwischen Mitte und Beginn der Therapie  $\geq -4$  %“ erreichten zu 86 % ein Therapieerfolg. Wenn mindestens eines der Kriterien nicht erfüllt wurde, blieb der Therapieerfolg zu 83 % aus.

**Schlussfolgerung:** Beim ASNH sind mittels Reintonaudiogramm und TEOAE eine zuverlässige Prognose bis zum fünften Tag nach Therapiebeginn sowie eine effiziente Verlaufskontrolle möglich.

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie: *Hörsturz (akuter idiopathischer sensorineuraler Hörverlust) - AWMF Leitlinie*. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2010)
2. 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.* **119**(7): 763-6 (1999)
3. Vollrath, M., N. Marangos, G. Hesse: *Die Dehydratationstherapie des Tiefstonhorverlustes. Eine Alternative zur rheologischen Therapie?* *HNO.* **38**(4): 154-7 (1990)
4. Berrocal, J.R., R. Ramirez-Camacho: *Sudden sensorineural hearing loss: supporting the immunologic theory*. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* **111**(11): 989-97 (2002)
5. Michel, O.: *Der Hörsturz*. pp. 43-58. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York 1994.
6. Schuknecht, H.F., E.D. Donovan: *The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. *Arch Otorhinolaryngol.* **243**(1): 1-15 (1986)
7. Suckfüll, M., Hempel, M.: *Pathogenese*. In: Suckfüll, M. (ed.): *Diagnostik, Klinik und Therapie des Hörsturzes*. pp. 44-56. Uni-Med Bremen 2003.
8. Reichel, O.: *Differentialdiagnose*. In: Suckfüll, M. (ed.): *Diagnostik, Klinik und Therapie des Hörsturzes*. pp. 38-41. Uni-Med Bremen 2003.
9. Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie: *Hörsturz - AWMF Leitlinie*. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2004)
10. Dekelboum, A.: *Diving Medicine*. In: A. Lalwani (ed.): *Current Diagnosis and Treatment - Otolaryngology, Head and Neck Surgery*. pp. 726-727. McGraw Hill New York 2008.
11. Schmalzing, G.: *Wie gut ist die Arzneimitteltherapie des Hörsturzes wissenschaftlich belegt?* In: Westhofen, M. (ed.): *Vestibularfunktion - Brücke zwischen Forschung und Praxis*. pp. 43-61. Springer Wien - New York 2006.
12. Weinaug, P.: *Die Spontanremission beim Hörsturz*. *HNO* **32**(8): 346-51 (1984)
13. Suckfüll, M.: *Hörsturz - Erwägungen zur Pathophysiologie und Therapie*. *Dtsch Arztebl Int* **106**(41): 669-75 (2009)
14. Laird, N., W.R. Wilson: *Predicting recovery from idiopathic sudden hearing loss*. *Am J Otolaryngol* **4**(3): 161-4 (1983)
15. Byl, F.M., Jr.: *Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table*. *Laryngoscope*, **94**(5 Pt 1): 647-61 (1984)
16. Cvorovic, L., Deric, D., Probst, R., Hegemann, S.: *Prognostic model for predicting hearing recovery in idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. *Otol Neurotol* **29**(4): 464-9 (2008)
17. Psifidis, A.D., Psillas, G.K., Daniilidis, J.: *Sudden sensorineural hearing loss: long-term follow-up results*. *Otolaryngol Head Neck Surg* **134**(5): 809-15 (2006)
18. Xenellis, J., Karapatsas, I., Papadimitriou, N., Nikolopoulos, T., Maragoudakis, P., Tzagkaroulakis, M., Ferekidis, E.: *Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: prognostic factors*. *J Laryngol Otol* **120**(9): 718-24 (2006)

19. Ito, S., Fuse, T., Yokota, M., Watanabe, T., Inamura, K., Gon, S., Aoyagi, M.: *Prognosis is predicted by early hearing improvement in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. Clin Otolaryngol Allied Sci **27**(6): 501-4 (2002)
20. Yamamoto, M., Kanzaki, J., Ogawa, K., Ogawa, S., Tsuchihashi, N.: *Evaluation of hearing recovery in patients with sudden deafness*. Acta Otolaryngol Suppl **514**: 37-40 (1994)
21. von Wedel, H., Meister, H., Walger, M.: *Untersuchungen zur Hörflächenskalierung im Rahmen der Hörgeräteversorgung*. HNO **48**(3): 189-94 (2000)
22. Kiessling, J., Pfreimer, C., Schubert, M.: *Rekrutmentnachweis - Kategorial-Lautheitsskalierung und klassische überschwellige Audiometrie im Vergleich*. Laryngorhinootologie **75**(1): 10-7 (1996)
23. Robinson, K., Gatehouse, S.: *Test-retest reliability of loudness scaling*. Ear Hear. **17**(2): 120-3 (1996)
24. Hoth, S., Neumann, K.: *Das OAE-Handbuch, Otoakustische Emissionen in der Praxis*. p. V. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York 2006.
25. Brown, A.M., McDowell, B., Forge, A.: *Acoustic distortion products can be used to monitor the effects of chronic gentamicin treatment*. Hear Res **42**(2-3): 143-56 (1989)
26. Plinkert, P.K., Kröber, S.: *Früherkennung einer Cisplatin-Ototoxizität durch evozierte otoakustische Emissionen*. Laryngorhinootologie **70**(9): 457-62 (1991)
27. Hotz, M.A., Probst, R., Harris, F. P., Hauser, R.: *Monitoring the effects of noise exposure using transiently evoked otoacoustic emissions*. Acta Otolaryngol **113**(4): 478-82 (1993)
28. Hoth, S.: *On a possible prognostic value of otoacoustic emissions: a study on patients with sudden hearing loss*. Eur Arch Otorhinolaryngol **262**(3): 217-24 (2005)
29. Sakashita, T., Minowa, Y., Hachikawa, K., Kubo, T., Nakai, Y.: *Evoked otoacoustic emissions from ears with idiopathic sudden deafness*. Acta Otolaryngol Suppl **486**: 66-72 (1991)
30. Chao, T.K., Chen, T.H.: *Distortion product otoacoustic emissions as a prognostic factor for idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. Audiol Neurootol **11**(5): 331-8 (2006)
31. Fetterman, B.L., Saunders, J.E., Luxford, W.M.: *Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss*. Am J Otol **17**(4): 529-36 (1996)
32. Stennert, E.: *Bell's palsy - a new concept of treatment*. Arch Otorhinolaryngol **225**(4): 265-8 (1979)
33. Allen, J.B., Hall, J.L., Jeng, P.S.: *Loudness growth in 1/2-octave bands (LGOB) - a procedure for the assessment of loudness*. J Acoust Soc Am **88**(2): 745-53 (1990)
34. Kollmeier, B., Hohmann, V.: *Optimierung der Methodik - Meßapparatur*. In: Kollmeier, B. (ed.): *Hörflächenskalierung - Grundlagen und Anwendung der kategorialen Lautheitsskalierung für Hördiagnostik und Hörgeräte-Versorgung*. pp. 78-80. Median-Verlag von Killisch-horn 1997.
35. Hohmann, V., Kollmeier, B., Müller-Deile, J.: *Optimierung der Methodik - Festlegung der Parameter*. In: Kollmeier, B. (ed.): *Hörflächenskalierung - Grundlagen und Anwendung der kategorialen Lautheitsskalierung für Hördiagnostik und Hörgeräte-Versorgung*. pp. 81-102. Median-Verlag von Killisch-horn 1997.
36. Brand, T., Hohmann, V., Kollmeier, B.: *Optimierung der Methodik - die adaptive Hörflächenskalierung*. In: Kollmeier, B. (ed.): *Hörflächenskalierung - Grundlagen und Anwendung der kategorialen Lautheitsskalierung für Hördiagnostik und Hörgeräte-Versorgung*. pp. 146-166. Median-Verlag von Killisch-horn 1997.
37. Hoth, S., Neumann, K.: *Das OAE-Handbuch, Otoakustische Emissionen in der Praxis*. pp. 47-62. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York 2006.

38. Schmuziger, N., Hauser, R., Probst, R.: *zur diagnostischen Wertigkeit otoakustischer Emissionen. Teil 2.* HNO **46**(9): 828-37 (1998)
39. Mack, F.I. (Geschäftsführer der Firma Mack Medizintechnik GmbH): *telefonisches Gespräch* (2009)
40. DeLong, E.R., DeLong, D.M., Clarke-Pearson, D.L.: *Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach.* Biometrics **44**(3): 837-45 (1988)
41. Benjamini Y, Hochberg Y.: *Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing.* Journal of the Royal Statistic Society **57**: 298-300 (1995)
42. Kropf, S., Institut für Biometrie und Medizinische Informatik, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät: *Auswertung mittels logistischer Regression und ROC-Analyse: persönliche Kommunikation* (2007, 2011)
43. Victor, A., Elsässer, A., Hommel, G., Blettner, M., *Wie bewertet man die p-Wert-Flut? - Hinweise zum Umgang mit dem multiplen Testen - Teil 10 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen.* Dtsch Arztebl Int **107**(4): 50-6 (2010)
44. Europäisches Komitee für Normung, *Akustik - Statistische Verteilung von Hörschwellen als eine Funktion des Alters (ISO 7029:2000).*
45. Tietze, G., Lenarz, T., Kiessling, J., von Specht, H.: *Die Verwendung hoher Schallpegel in der audiometrischen Diagnostik und Kernspintomographie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf und Hals-Chirurgie.* HNO **46**(4): 301-2 (1998)
46. Wilson, W.R., Byl, F.M., Laird, N.: *The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study.* Arch Otolaryngol **106**(12): 772-6 (1980)
47. Westerlaken, B.O., de Kleine, E., van der Laan, B., Albers, F.: *The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss using pulse therapy: a prospective, randomized, double-blind clinical trial.* Laryngoscope **117**(4): 684-90 (2007)
48. Yeo, S.W., Lee, D.H., Jun, B.C., Park, S.Y., Park, Y.S.: *Hearing outcome of sudden sensorineural hearing loss: long-term follow-up.* Otolaryngol Head Neck Surg **136**(2): 221-4 (2007)
49. Siegel, L.G.: *The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss.* Otolaryngol Clin North Am **8**(2): 467-73 (1975)
50. Katz, M.H.: *Multivariable Analysis - a practical guide for clinicians.* p. 38. Cambridge University Press 1999
51. Sachs, L.: *Angewandte Statistik.* p. 203. Springer-Verlag Berlin - Heidelberg 1992
52. Plontke, S.K., Bauer, M., Meisner, C.: *Comparison of pure-tone audiometry analysis in sudden hearing loss studies: lack of agreement for different outcome measures.* Otol Neurotol **28**(6): 753-63 (2007)
53. Burschka M., Klemm E., Mösges R.: *Neue Auswertungsstrategien für Hörsturzpatienten.* In: 77. Jahresversammlung der Deutschen Gessellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Mannheim 2006
54. Hultcrantz, M., Simonoska, R., Stenberg, A.E.: *Estrogen and hearing: a summary of recent investigations.* Acta Otolaryngol **126**(1): 10-4 (2006)
55. Hanna, G.S.: *Sudden deafness and the contraceptive pill.* J Laryngol Otol **100**(6): 701-6 (1986)
56. Strachan, D.: *Sudden sensorineural deafness and hormone replacement therapy.* J Laryngol Otol **110**(12): 1148-50 (1996)

57. Kumar V., Cotran R.S., Robbins S.L.: *Blood vessels*. In: Kumar V., Cotran R.S., Robbins S.L. (eds.): *Basic pathology*. p. 283. Saunders Philadelphia 1997
58. Aimoni, C., Bianchini, C., Borin, M., Ciorba, A., Fellin, R., Martini, A., Scanelli, G., Volpato, S.: *Diabetes, cardiovascular risk factors and idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a case-control study*. *Audiol Neurootol* **15**(2): 111-5 (2010)
59. Preyer, S., Schmidt, K., Wallroth, L., Matthias, R.: *Prospektive Studie zum kardiovaskulären Risiko von Horsturzpatienten*. *HNO* **40**(3): 79-85 (1992)
60. Mattox, D.E., Simmons, F.B.: *Natural history of sudden sensorineural hearing loss*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **86**(4 Pt 1): 463-80 (1977)
61. Probst, R., Tschopp, K., Ludin, E., Kellerhals, B., Podvinec, M., Pfaltz, C. R.: *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss*. *Acta Otolaryngol* **112**(3): 435-43 (1992)
62. Cinamon, U., Bendet, E., Kronenberg, J.: *Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **258**(9): 477-80 (2001)
63. Moskowitz, D., Lee, K.J., Smith, H.W.: *Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. *Laryngoscope* **94**(5 Pt 1): 664-6 (1984)
64. Chao, T.K., Hsiu-Hsi Chen, T.: *Predictive model for improvement of idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. *Otol Neurotol* **31**(3): 385-93 (2010)
65. Sachs, L.: *Angewandte Statistik*. p. 173. Springer-Verlag Berlin - Heidelberg 1992
66. Whitehead, M.L., Stagner, B.B., McCoy, M.J., Lonsbury-Martin, B.L., Martin, G.K.: *Dependence of distortion-product otoacoustic emissions on primary levels in normal and impaired ears. II. Asymmetry in L1, L2 space*. *J Acoust Soc Am* **97**(4): 2359-77 (1995)
67. Hoth, S.: *Der Einfluss von Innenohrhörstörungen auf verzögerte otoakustische Emissionen (TEOAE) und Distorsionsprodukte (DPOAE)*. *Laryngorhinootologie* **75**(12): 709-18 (1996)
68. Lalaki, P., Markou, K., Tsalighopoulos, M.G., Daniilidis, I.: *Transiently evoked otoacoustic emissions as a prognostic indicator in idiopathic sudden hearing loss*. *Scand Audiol Suppl* (52): 141-5 (2001)
69. Olsen, M., Christensen, S., Riis, A., Thomsen, R. W.: *Preadmission use of systemic glucocorticoids and 30-day mortality following bleeding peptic ulcer: a population-based cohort study*. *Am J Ther* **17**(1): 23-9 (2010)
70. van Staa, T.P., Leufkens, H.G., Cooper, C.: *The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis*. *Osteoporos Int* **13**(10): 777-87 (2002)
71. Seggas, I., Koltsidopoulos, P., Bibas, A., Tzonou, A., Sismanis, A.: *Intratympanic steroid therapy for sudden hearing loss: a review of the literature*. *Otol Neurotol* **32**(1): 29-35 (2010)
72. Plontke, S.K., Lowenheim, H., Mertens, J., Engel, C., Meisner, C., Weidner, A., Zimmermann, R., Preyer, S., Koitschev, A., Zenner, H. P.: *Randomized, double blind, placebo controlled trial on the safety and efficacy of continuous intratympanic dexamethasone delivered via a round window catheter for severe to profound sudden idiopathic sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy*. *Laryngoscope* **119**(2): 359-69 (2009)
73. Rauch, S.D., Halpin, C.F., Antonelli, P.J., Babu, S., Carey, J.P., Gantz, B.J., Goebel, J.A., Hammerschlag, P.E., Harris, J.P., Isaacson, B., Lee, D., Linstrom, C.J., Parnes, L.S., Shi, H., Slattery, W.H., Telian, S.A., Vrabec, J.T., Reda, D.J.: *Oral vs intratympanic corticosteroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized trial*. *JAMA* **305**(20): 2071-9 (2011)

## Anhang 1

Entwicklung der Steilheit der PLF und der Hörschwelle vom Beginn bis zum Ende der Therapie in Bezug auf 5 Patientengruppen (vgl. Abschnitt 3.5.2):

- **nor**: normal
- **HA**: Hyperakusis
- **R+**: positives Rekrutment
- **R-**: negatives Rekrutment
- **H70**: Hörschwelle  $\geq 70$  dB

f: Untersuchung fehlt,  $\Sigma$ : Summe

Dargestellt wird die Verteilung der Patienten auf die Gruppen beim UB1 bzw. UB3. Beispielsweise wiesen von den 20 Patienten mit positivem Rekrutment beim 0,5 kHz im UB1 3 Patienten beim UB3 eine Normakusis, 5 eine Hyperakusis, 6 ein positives Rekrutment und 4 ein negatives Rekrutment auf, 2 verpassten die Untersuchung. Bei 0,5 kHz fehlt ein Patient, da dessen PLF beim UB1 nicht bewertbar war. Die Diagonale (schattierte Felder) entspricht den Patienten, die bezüglich der Steilheit der PLF und der Hörschwelle in beiden UB der gleichen Gruppe angehörten.

0,5 kHz		UB1							1 kHz		UB1						
		nor	HA	R+	R-	H70	f	$\Sigma$			nor	HA	R+	R-	H70	f	$\Sigma$
UB3	nor	14	2	3	2	1	1	23	UB3	nor	15	0	6	3	2	1	27
	HA	4	5	5	0	1	1	16		HA	3	3	2	0	1	0	9
	R+	0	0	6	2	1	0	9		R+	1	0	5	2	1	0	9
	R-	0	0	4	0	1	0	6		R-	0	0	5	3	0	1	9
	H70	0	0	0	0	3	0	3		H70	0	0	1	0	2	0	3
	f	0	0	2	0	0	3	5		f	0	0	1	1	0	3	5
	$\Sigma$	18	7	20	4	7	5	61		$\Sigma$	19	3	20	9	6	5	62
2 kHz		UB1							4 kHz		UB1						
		nor	HA	R+	R-	H70	f	$\Sigma$			nor	HA	R+	R-	H70	f	$\Sigma$
UB3	nor	15	3	7	3	3	1	32	UB3	nor	3	1	3	5	0	0	12
	HA	0	3	1	0	0	0	4		HA	1	0	0	2	1	0	4
	R+	0	0	5	1	3	1	10		R+	0	3	20	1	1	2	27
	R-	1	0	3	5	0	0	9		R-	0	0	6	4	1	0	11
	H70	0	0	0	0	2	0	2		H70	0	0	0	0	3	0	3
	f	0	0	0	2	0	3	5		f	0	0	2	0	0	3	5
	$\Sigma$	16	6	16	11	8	5	62		$\Sigma$	4	4	31	12	6	5	62

## Anhang 2

**Koordinaten der ROC-Kurven** aus Abbildung 3.7 für die Parameter „Hörverbesserung (Differenz der Hörschwellen, PTA) von UB1 zu UB2“ und „Differenz der TEOAE-Reproduzierbarkeit (für die gesamte Emission) zwischen UB2 und UB1“. Mit einem Wert, der größer oder gleich dem Grenzwert ist, kommt es bezüglich des Therapieerfolgs zur Aussage „gute Prognose“.

Hörverbesserung von UB1 zu UB2			TEOAE-Reproduzierbarkeit, Differenz zwischen UB2 und UB1		
Grenzwert (dB)	Sensitivität	1-Spezifität	Grenzwert (%)	Sensitivität	1-Spezifität
54	0,000	0,000	104	0,000	0,000
53	0,045	0,000	103	0,045	0,000
39	0,091	0,000	85	0,091	0,000
29	0,136	0,000	49	0,136	0,000
18	0,227	0,000	44	0,182	0,000
15	0,273	0,000	41	0,227	0,000
13	0,318	0,043	39	0,227	0,043
12	0,364	0,043	38	0,273	0,043
11	0,409	0,043	30	0,318	0,043
10	0,455	0,087	22	0,364	0,043
9	0,545	0,087	20	0,409	0,043
7	0,636	0,087	17	0,455	0,043
6	0,727	0,130	14	0,455	0,087
5	0,727	0,261	12	0,455	0,130
4	0,773	0,391	10	0,500	0,174
3	0,864	0,435	8	0,545	0,174
2	0,909	0,609	7	0,545	0,217
1	0,909	0,652	6	0,545	0,261
0	0,909	0,696	5	0,545	0,304
-1	0,909	0,739	4	0,727	0,304
-3	0,955	0,783	2	0,727	0,348
-5	0,955	0,87	1	0,773	0,348
-6	0,955	0,913	0	0,773	0,391
-8	0,955	0,957	-1	0,818	0,435
-11	1,000	0,957	-2	0,864	0,435
-20	1,000	1,000	-4	0,955	0,435
			-7	0,955	0,565
			-8	0,955	0,609
			-13	0,955	0,652
			-15	0,955	0,696
			-16	0,955	0,739
			-18	0,955	0,783
			-22	0,955	0,826
			-23	1,000	0,826
			-34	1,000	0,87
			-38	1,000	0,913
			-61	1,000	0,957
			-81	1,000	1,000

## Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Professor **Hellmut von Specht** bedanken. Er hat mir das Thema der vorliegenden Arbeit überlassen, mich mit dem wissenschaftlichen Arbeiten vertraut gemacht und mich in jeder Phase der Arbeit begleitet. Anfangs führend, später beratend in den kritischen Phasen und bei den unzähligen Fragen, die während eines solchen Projekts entstehen.

Frau Oberarzt Dr. med. **Dorothea Rostalski** danke ich dafür, dass sie die Rolle der Betreuerin dieses Projekts angenommen hat, für ihre Korrekturen, für ihre Ermutigungen und für ihr immer offenes Ohr.

Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. nat. habil **Roland Mühler** danke ich sehr für seine kritischen Anmerkungen und für seine Hilfsbereitschaft.

Meinem Kollegen Herrn Dr. med. habil **Jan Rudolf** gilt mein Dank für seinen Beitrag bei der Erhebung der ersten Patientendaten und damit zur Entstehung dieser Studie.

Herrn Professor Dr. rer. nat. **Siegfried Kropf** vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik danke ich für seine Zeit und Mühe, mir die logistische Regression und die ROC-Analyse bereitzustellen und zu erklären.

Zu besonderem Dank bin ich den Audiometrieassistentinnen Frau **Katrin Mentzel**, Frau **Bettina Schröder** und Frau **Helga Wiemann** verpflichtet, die mir die Durchführung der audiologischen Untersuchungen beigebracht haben und diese an den Patienten gewissenhaft und zuverlässig tätigten.

Meinem Chefarzt Herrn Dr. med. **Peer-Oliver Philipp** bin ich dankbar, dass er in der letzten Phase dieses Projektes hinter mir stand, so dass ich meine Dissertation neben der alltäglichen Arbeit als Arzt zum Abschluss bringen konnte.

Ganz besonders danke ich meiner Ehefrau **Simone Völkel** für ihre Engelsgeduld, die moralische Unterstützung und die praktische Hilfe bei der Textkorrektur.

Bei den freiwilligen Probanden möchte ich mich dafür bedanken, dass sie ihre Zeit zur Erstellung der Normwerte zur Verfügung gestellt haben, ebenso bei den untersuchten Patienten für die Zustimmung zur Auswertung ihrer Daten.

Letztlich möchte ich allen danken, die mich in meinem Werdegang unterstützt haben, meinen Eltern, meinen Schullehrer und Dozenten an der Universität und denjenigen, die mir den Weg zur Facharzt-ausbildung in Magdeburg eröffnet haben. Es ist nicht möglich, in diesem Rahmen alle zu nennen, ich bin aber jedem in Dankbarkeit verbunden.

## Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Verlaufskontrolle und Ermittlung der Prognose mittels audiologischer Funktionsdiagnostik bei Patienten mit akutem sensorineuralen Hörverlust“

in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

mit Unterstützung durch Professor Dr. rer. nat. Hellmut von Specht, Dr. med. Dorothea Rostalski, Professor Dr. rer. nat. Siegfried Kropf, und Simone Völkel

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 05.10.2011

## Darstellung des Bildungsweges

### Persönliche Daten

Vor- und Nachname: Ioannis Charalampakis  
 Geburtsdatum: 29.07.1976  
 Geburtsort: Marousi, Griechenland  
 Staatsangehörigkeit: griechisch  
 Anschrift: Leibnizstr. 6, 39104 Magdeburg  
 E-Mail: giannicharal@yahoo.gr

### Schule und Studium

6/1994: Abitur, Lyzeum von Nea Chalkidona  
 9/1995 – 9/1996: 1. und 2. Semester an der Fakultät für Radiologie, Fachhochschule (T.E.I.) Athen  
 9/1996 – 7/2002: Medizinische Fakultät - Universität Patra, Griechenland

### Musikalische Ausbildung

1998: Diplom für Harmonielehre  
 2001: Diplom für klassische Gitarre

### Berufliche Erfahrung

01.11.2002 - 31.01.2007: Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (als Assistenzarzt)  
 seit 01.02.2007: Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Sana Ohre-Klinikums, Haldensleben (als Assistenzarzt bzw. seit 14.05.2008 als Facharzt)

### Arztbezeichnungen

14.05.2008: Facharzt für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde  
 22.03.2011: Zusatzbezeichnung Palliativmedizin

### Auszeichnung

1999: Ehrenstipendiat der Anstalt Staatlicher Stipendien (I.K.Y.) für die Leistung im 1. Jahr des Medizinstudiums