

**Retrospektive Analyse der Wirksamkeit der Hörsturztherapie nach dem Halleschen
Stufenschema**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Mario Sperling, geb. Grewe

Betreuer:

apl. Prof. Dr. rer. nat., rer. medic. habil. Torsten Rahne

Gutachterin/Gutachter:

Prof. Dr. Sebastian Schraven, Aachen

PD Dr. Nora Weiss, München

Datum der Verteidigung: *18.12.2024*

Referat

Das Thema dieser Arbeit ist die retrospektive Analyse der Wirksamkeit der Hörsturztherapie nach dem Halleschen Stufenschema. Der Hörsturz ist ein häufiges Krankheitsbild, dessen Ursache weiterhin unbekannt ist. Aufgrund dieser idiopathischen Genese sind die Behandlungsstrategien sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene sehr inhomogen.

Das Hallesche Stufenschema ist ein strukturierter, dreistufiger Behandlungsplan mit regelmäßigen audiologischen Kontrollen, welcher auf den Empfehlungen von Leitlinien und Metaanalysen basiert. In dieser Studie werden die Ergebnisse der audiologischen Kontrollen von 514 Patienten untersucht. Einbezogen wurden alle Patienten, welche mit der Diagnose „idiopathischer Hörsturz“ im Universitätsklinikum Halle im Erfassungszeitraum von September 2013 bis Dezember 2018 nach dem Halleschen Stufenschema therapiert wurden. Es handelt sich um eine deskriptive Beobachtungsstudie mit dem Ziel, den Erfolgsgrad dieses Therapiekonzepts zu evaluieren. Audiometrische Daten wurden zu 5 verschiedenen Zeitpunkten erhoben, welche im Folgenden als Therapiestufen bezeichnet werden. Die Hörveränderung wurde nach jeder Therapiestufe evaluiert. Das primäre Zielkriterium ist die absolute Hörschwellenveränderung im Reintonaudiogramm. Weiterhin wurden die relative Hörschwellenveränderung, die Veränderung des Einsilberverstehens im Freiburger Sprachaudiogramm und die Remissionsraten berechnet. Die insgesamt 491 untersuchten Patienten wurden weiter in Abhängigkeit ihrer tatsächlich erfolgten Therapieschritte in Behandlungsgruppen unterteilt. Die beste mittlere Hörerholung zeigte sich für die systemische Prednisolontherapie. Auch wenn die anderen Therapieoptionen eine geringere Hörschwellenverbesserung zeigten, war entscheidend, dass sich die Hörschwelle durch die weitere Therapieeskalation immer weiter verbesserte. Die Wirksamkeit des Halleschen Stufenschemas, die Wirksamkeit jedes einzelnen Therapieschrittes und auch die Validität der Reihenfolge der therapeutischen Eskalationsschritte konnte somit bestätigt werden. Lediglich die noch immer nicht gesicherte Wirksamkeit der Kortikosteroidtherapie gegenüber einer Spontanremission kann aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht bewertet werden und muss anhand von weiteren Studien überprüft werden.

Sperling, Mario: Retrospektive Analyse der Wirksamkeit der Hörsturztherapie nach Halleschem Stufenschema, Halle (Saale), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Med. Fak., Diss., 77 Seiten, Erscheinungsjahr 2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	
Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	
1. Einleitung	1
1.1 Die Definition des Hörsturzes	1
1.2 Das Hallesche Stufenschema	2
1.2.1 Wissenschaftlicher Hintergrund.....	2
1.2.2 Grundlagen des Halleschen Stufenschemas	4
1.2.3 Präsentation des Therapieerfolges in klinischen Studien zum Thema Hörsturz	8
1.2.4 Remissionsraten	9
2. Zielstellung	11
3. Material und Methodik.....	12
3.1 Studiendesign und Datenerhebung	12
3.2 Auswertungszeitpunkte	13
3.3 Primärer Zielparameter.....	13
3.4 Sekundäre Zielparameter.....	14
3.5 Berechnung der relativen Hörschwellen.....	14
3.6 Einteilung in Behandlungsgruppen	15
3.7 Statistische Auswertung.....	16
3.7.1 Mittelwertvergleiche innerhalb der Behandlungsgruppen	16
3.7.3 Auswertung der sprachaudiometrischen Daten	18
3.7.4 Vergleich der Hörschwelle zwischen den Behandlungsgruppen	19
3.7.5 Auswertung der Remissionsraten	19
4. Ergebnisse	21
4.1 Deskriptive Statistik.....	21
4.2 Verlauf der Reintonhörschwellen $3PTA_{\text{aff}/\text{rel}/\text{relcontrol}}$	26
4.2.1 Verlauf der Reintonhörschwellen $3PTA_{\text{aff}/\text{rel}/\text{relcontrol}}$ bei initialem Hörverlust ≥ 30 dB	30
4.3 Verlauf des Einsilberverstehens bei 65 und 80 dB SPL	34
4.4 Überprüfung der Korrelation zwischen $4PTA_{0,5-4}$ und WRS_{65}	36
4.5 Verlauf der Reintonhörschwelle als $4PTA_{0,5-4}$	37
4.5.1 Verlauf der Reintonhörschwelle als $4PTA_{0,5-4}$ bei initialem Hörverlust ≥ 30 dB.....	38
4.6 Vergleich der mittleren Hörschwelle als $3PTA_{\text{aff}}$ zwischen den Behandlungsgruppen .	39

4.6.1 Vergleich der mittleren Hörschwelle (3PTA _{aff}) zwischen den Behandlungsgruppen bei initialem Hörverlust ≥ 30 dB	40
4.7 Darstellung der Remissionsraten	41
5. Diskussion.....	44
5.1 Diskussion der Ergebnisse	44
5.1.1 Ergebnisse nach Primärtherapie	44
5.1.3 Ergebnisse nach Sekundärtherapie.....	50
5.1.4 Ergebnisse nach Tertiärtherapie	53
5.1.5 Ergebnisse der Nachkontrolle	55
5.2 Diskussion in Bezug auf die Methodik	56
5.2.1 Limitationen bezüglich der Auswahl des Referenzaudiogrammes	56
5.2.2 Mögliche Fehlerquellen der verwendeten Berechnung des relativen Hörverlusts ...	57
5.2.3 Gründe für die Auswertung mit initialem Hörverlust von mindestens 30dB	57
5.2.4 Vor- und Nachteile des 3PTA _{aff} im Vergleich zum 4PTA _{0,5-4}	58
5.2.5 Vor- und Nachteile der Sprachaudiometrie	59
5.2.6 Limitationen der Remissionsraten	60
5.2.7 Limitationen der absoluten Hörschwellenverbesserung	61
5.3 Weiterführende Überlegungen.....	62
5.3.1 Überlegungen zu prognostischen Markern	62
5.3.2 Überlegungen zur Pharmakokinetik in Bezug auf die Sekundärtherapie	64
5.3.3 Relevanz der Nachkontrolluntersuchung.....	65
5.3.4 Überlegungen zur Spontanremission.....	65
6. Zusammenfassung	67
7. Literaturverzeichnis.....	69
8. Thesen.....	75
Erklärungen	

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

i.v. – intravenös

ITC – intratympanale Kortikosteroidtherapie

PTA – pure tone average

RCT – Randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial)

MRT – Magnetresonanztomographie

ISSNHL – idiopathic sudden sensorineural hearing loss

ILS – Intralabyrinthäres Schwannom

ϵ_{GG} – Greenhouse-Geisser-Epsilon

dB – Dezibel

SPL – Schalldruckpegel („sound pressure level“)

SL – sensation level

WRS – Einsilberverstehen in % („word recognition score“)

Pre – Voraudiogramm

T \emptyset – Aufnahmezeitpunkt (vor Therapiebeginn)

PT – Primärtherapie

ST – Sekundärtherapie

TT – Tertiärtherapie

FU – Nachkontrolle („Follow up“)

HV30 – initialer Hörverlust von mindestens 30 dB

rmANOVA – Statistisches Verfahren: repeated measure analysis of variance

1. Einleitung

Der Hörsturz ist ein häufiges Krankheitsbild, welches oft mit einem Verlust der Lebensqualität einhergeht (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie 2014). In Deutschland gibt es jährlich zwischen 160 bis 400 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen (Klemm et al. 2009; Olzowy et al. 2005). Die HÖRSTAT Studie von 2015 ergab eine Prävalenz von Schwerhörigkeit bei ca. 16 % der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland. Insgesamt 10% der Befragten konnten sich an einen erlittenen Hörsturz erinnern (Gablenz und Holube 2015). Männer und Frauen erkranken gleich häufig und der Altersgipfel liegt um das 50. Lebensjahr. Im Kindesalter ist der Hörsturz eine Seltenheit. Obwohl das Krankheitsbild häufig auftritt, ist die Ursache nach wie vor unklar (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie 2014). Aus diesem Grund finden sich sowohl innerhalb Deutschlands als auch international viele unterschiedliche Therapieansätze. Das Hallesche Stufenschema ist ein auf den Empfehlungen von Leitlinien und Metaanalysen basierendes, dreistufiges Therapiekonzept mit regelmäßigen audiologischen Verlaufskontrollen. Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirksamkeit dieses im Universitätsklinikum Halle (Saale) praktizierten Therapieansatzes anhand der audiometrischen Daten zu evaluieren.

1.1 Die Definition des Hörsturzes

„Der Hörsturz ist eine ohne erkennbare Ursache plötzlich auftretende, in der Regel einseitige Schallempfindungsschwerhörigkeit cochleärer Genese von unterschiedlichem Schweregrad bis hin zur Ertaubung. Schwindel und/oder Ohrgeräusche können zusätzlich auftreten.“ (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie 2014)

Die nachfolgende Definition der amerikanischen Leitlinie für Hörsturztherapie geht etwas mehr ins Detail und definiert darüber hinaus drei Untergruppen eines plötzlichen Hörverlustes.

„Der plötzliche Hörverlust (SHL) ist definiert als ein schnell beginnendes subjektives Gefühl einer Schwerhörigkeit in einem oder beiden Ohren, das über einen Zeitraum von 72 Stunden auftritt.

Plötzlicher sensorineuraler Hörverlust (SSNHL) ist eine Untergruppe von SHL, die (a) sensorineuraler Natur ist und (b) bestimmte audiometrische Kriterien erfüllt.

- (a) Sensorineuraler Hörverlust weist auf eine Abnormalität der Cochlea, des Hörnervs oder höherer Aspekte der zentralen Hörwahrnehmung oder -verarbeitung hin.
- (b) Das am häufigsten verwendete audiometrische Kriterium ist eine Abnahme des Hörvermögens um ≥ 30 Dezibel (dB), die mindestens 3 aufeinanderfolgende Frequenzen betrifft. Da die prämorbid Audiometrie im Allgemeinen nicht verfügbar ist, wird der Hörverlust mit den Schwellenwerten des gegenüberliegenden Ohrs verglichen.

Plötzlicher Idiopathischer sensorineuraler Hörverlust (ISSNHL) ist definiert als SSNHL ohne erkennbare Ursache trotz angemessener Untersuchung“ (Stachler et al. 2012).

1.2 Das Hallesche Stufenschema

1.2.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Diagnose Hörsturz ist aufgrund der idiopathischen Genese eher eine Ausschlussdiagnose. Jeder Patient mit einem plötzlichen Hörverlust wird im Universitätsklinikum Halle zunächst HNO-ärztlich untersucht, um mögliche Ursachen des Hörverlustes wie eine Schallleitungsstörung oder schwerwiegende systemische Erkrankungen auszuschließen. Diese Untersuchung besteht, entsprechend der deutschen S1-Leitlinie für Hörsturz-Therapie, mindestens aus einer eingehenden allgemeinen und Fachanamnese, der Erhebung des HNO-Status, einer Blutdruckmessung, der Ohrmikroskopie, einer Hörprüfung (Stimmgabeltests nach Weber und Rinne, Tonaudiogramm), der Tympanometrie und einer orientierenden Vestibularisprüfung. Diverse weiterführende Untersuchungen wie eine CT-, MRT- oder Laboruntersuchungen können je nach Befund in Einzelfällen für die Diagnostik wichtig sein (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie 2014).

Wird in diesen Untersuchungen keine Ursache für den Hörverlust gefunden, bestätigt sich somit die Diagnose eines Hörsturzes. Die Patienten werden in diesem Fall nach dem „Halleschen Stufenschema für Hörsturztherapie“ behandelt (siehe Abb.1). Dieses Therapiekonzept besteht aus drei verschiedenen Therapiestufen, welche bei unzureichender Hörverbesserung nacheinander durchlaufen werden können.

Die Primärtherapie besteht aus einer systemischen, intravenösen Gabe von Hochdosis-Prednisolon (250 mg/d [200 mg/d bei einem Körpergewicht <70 kg]) über drei Tage mit nachfolgender ausschleichender Dosisreduktion (für jeweils 2 Tage: 150 mg, 100 mg, 50 mg, 25 mg, 12.5 mg). Spätestens 7 Tage nach Therapiebeginn erfolgt eine audiometrische Kontrolle des Hörvermögens. Bei unzureichender Besserung des Hörens wird den Patienten eine Sekundärtherapie angeboten.

Als Sekundärtherapie erfolgt einmal täglich eine intratympanale Injektion von Dexamethasonphosphat 4mg/ml an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Dabei wird unter ohrmikroskopischer Kontrolle nach Durchstoßung des Trommelfells mit Hilfe einer Spritze ca. 0.3 ml Dexamethasonphosphat in das Mittelohr appliziert. Nach der Injektion sollen die Patienten den Kopf für 30 Minuten auf die Gegenseite legen und das Schlucken vermeiden, um einen möglichen Medikamentenverlust über die Ohrtrompete zu minimieren. Nach Beendigung der 5-tägigen Therapie erfolgt erneut eine audiometrische Kontrolle.

Kommt es weiterhin nicht zu einer zufriedenstellenden Erholung des Hörvermögens und besteht zudem ein Verdacht auf eine Pathologie des Mittelohrs, so wird dem Patienten als Tertiärtherapie eine Tympanoskopie angeboten. Im Verlauf dieses Eingriffs können mögliche Ursachen für den persistierenden Hörverlust ausgeschlossen werden. Dazu gehört auch der Nachweis einer evtl. vorhandenen falschen Rundfenstermembran und deren anschließende Entfernung, um dann sicherzustellen, dass die lokal applizierten Medikamente die Rundfenstermembran erreichen und folglich ihre Wirkung im Innenohr entfalten können. Diese falsche Rundfenstermembran existiert in ca. 25-33% der Fälle (Plontke 2017). Besteht kein Anhalt für eine Pathologie des Mittelohrs, so erfolgt im Rahmen dieses Eingriffs die tertiäre Hörsturztherapie mit Hilfe einer lokalen Corticosteroidapplikation in Form eines mit Triamcinolon getränkten, resorbierbaren Schwämmchens.

Für die Diagnosestellung und auch als Verlaufskontrolle wird initial, nach jedem einzelnen Therapieschritt und ebenso einige Wochen nach Beendigung der Therapie, die Hörschwelle mittels einer Tonschwellenaudiometrie gemessen. Im Detail werden dem Patienten dabei über einen Kopfhörer auf jeweils einem Ohr Sinustöne in ansteigender Lautstärke präsentiert. Sobald der Patient den Ton wahrnehmen kann, teilt er dies dem Untersucher über ein Handzeichen mit. Für die Bestimmung der Hörschwelle über die Luftleitung werden nacheinander Sinustöne der Frequenzen 0.125, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 und 8 kHz präsentiert. Die Bestimmung der Hörschwelle der Knochenleitung erfolgt mit Hilfe eines speziellen Knochenleitungshörers, der direkt auf den processus mastoideus aufgelegt wird. Über diesen werden wieder Sinustöne präsentiert. Die gemessenen Frequenzen entsprechen der Luftleitungsmessung abzüglich der Frequenzen 0.125 kHz und 8 kHz. Die Hörschwelle wird in „Dezibel hearing level“ [dB HL] in dem Bereich von -10 bis 120 dB HL (Luftleitung) bzw. -10 bis maximal 80 dB HL (Knochenleitung) gemessen. „Dezibel sound pressure level“ [dB SPL] bildet die frequenzunabhängige Lautstärke in dB ab. „Dezibel hearing level“ steht dahingegen für eine in der Tonschwellenaudiometrie verwendete, frequenzspezifisch normierte Messgröße. Im mittleren Frequenzbereich ist der Schalldruckpegel, welcher zum Erreichen der Hörschwelle notwendig ist, geringer im Vergleich

zum Hoch- und Tieftonbereich. Zusammenfassend steht 0 dB HL also immer für die mittlere Hörschwelle Normalhörender, entspricht aber, abhängig von der Frequenz, unterschiedlichen Schalldruckpegeln bzw. dB SPL Werten (Mrowinski et al. 2017).

In den gleichen Sitzungen wird auch das Sprachverständnis mit Hilfe einer Freiburger Sprachaudiometrie bestimmt. Bei dieser Untersuchung erfolgt unter anderem die Messung des prozentualen Sprachverständnis über die Präsentation von einsilbigen Substantiven (Hahlbrock 1957; Hoth 2016). Dem Patienten wird über Kopfhörer monaural jeweils eine unterschiedliche, standardisierte Liste von 20 einsilbigen Substantiven bei 65 und bei 80 Dezibel „sound pressure level“ [dB SPL] präsentiert. Die Anzahl vom Patienten korrekt wiedergegebener Einsilber wird in Prozent erfasst.

1.2.2 Grundlagen des Halleschen Stufenschemas

Grundsätzlich ist ein Behandlungsversuch des Hörsturzes laut der Deutschen Leitlinie für Hörsturztherapie aufgrund einer wesentlichen Einschränkung der Lebensqualität gerechtfertigt (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie 2014).

Eine Therapie mit oralen oder intravenösen, also systemischen Kortikosteroiden wird häufig angewendet. Dennoch wird dieser Therapieversuch sehr kritisch diskutiert. Wissenschaftliche Grundlage für diesen Therapieversuch sind Gluko- und Mineralokortikoidrezeptoren im Innenohr, für die eine protektive Wirkung für verschiedene, mit Hörverlust assoziierte Traumata gezeigt werden konnte (Trune und Canlon 2012). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass inflammatorische Prozesse, die zu einem Untergang von Haarsinneszellen der Cochlea führen können, durch eine frühe Applikation von Glukokortikoiden unterbrochen und umgekehrt werden können. Eine virale Infektion, welche eine häufig genannte Theorie für die Entstehung des Hörsturzes ist, führt unter anderem zu solchen inflammatorischen Prozessen (Adams 2002). Die Vermutung einer positiven Wirkung von Kortikosteroiden auf die Hörregeneration bei einem Hörsturz ist also naheliegend. Häufig wird auch eine RCT von Wilson et al. zitiert, welche als eine der ersten randomisierten, kontrollierten Studien eine statistisch signifikante Wirksamkeit der systemischen Prednisolontherapie gegenüber einer Placebothherapie nachweisen konnte (Wilson et al. 1980).

Dennoch kann die Wirksamkeit der Glukokortikoidtherapie beim Hörsturz bisher nicht als gesichert gelten, da bisherige Studien insgesamt meist von zu geringer wissenschaftlicher Qualität waren. Die generell nur sehr selten erfolgten randomisierten kontrollierten Studien (Goldstandard) hatten zum Teil zu wenige Patienten und sind insgesamt zu gegensätzlichen

Aussagen gekommen (Plontke 2017; Stachler et al. 2012; Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie 2014; Marx et al. 2018). Da sich zusammenfassend aber in einem Großteil der Studien eine positive Wirkung auf die Hörerholung unter Kortikosteroidtherapie gezeigt hat, empfiehlt die deutsche Leitlinie trotz dieser vielen Unsicherheiten und den zum Teil kontroversen Studienergebnisse die Therapie mit Kortikosteroiden. Niedermayer et al. kamen weiterhin zu dem Ergebnis, dass der Kortisol-Spiegel im Innenohr erst bei einer intravenösen Applikation von 250mg Prednisolon eine therapeutisch signifikante Konzentration im Innenohr erreicht. Eine Dosis von 125 mg wurde im Vergleich als nicht ausreichend bewertet (Niedermayer et al. 2003).

Eine orale, niedrig dosierte Therapie mit Kortikosteroiden konnte in qualitativ hochwertigen Studien keine Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo zeigen. Aufgrund der genannten Ergebnisse wurde in Deutschland die Empfehlung zur Therapie mit 250 mg Prednisolon i.v. über 3 Tage ausgesprochen (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie 2014).

Die intratympanale Kortikosteroidtherapie (ITC) scheint als Primärtherapie gleichwertig gegenüber einer niedrig dosierten systemischen Kortikosteroidtherapie zu sein (Rauch et al. 2011). Als Rescue- oder Sekundärtherapie, also bei unzureichender Hörschwellenverbesserung nach systemischer Kortikosteroid-Therapie, zeigte eine ITC aber eine neunfach höhere Wahrscheinlichkeit der Hörschwellenverbesserung gegenüber Placebo (Plontke 2017; Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie 2014).

Ergebnisse aus Tierversuchen zeigen, dass eine wesentlich höhere Steroid-Konzentration im Innenohr erreicht werden kann, wenn die Medikamentenapplikation transtympanal anstatt systemisch erfolgt (Chandrasekhar 2001; Parnes et al. 1999). Außerdem werden so auch die meisten bedeutenden Nebenwirkungen umgangen. Hörsturzpatienten mit Nebendiagnosen, bei denen eine systemische Cortisontherapie kontraindiziert ist (z.B. Diabetes, Katarakt, myasthenia gravis und Glaukom), können so ohne erhöhtes Risiko mit Hilfe einer ITC therapiert werden. Die relevanteste Nebenwirkung scheint die persistierende Trommelfellperforation zu sein, welche allerdings selten ist und meist spontan oder mithilfe einer ambulanten Schienung („paper patch myringoplasty“) gut verheilt. Als weitere Vorteile der lokalen Applikation sind noch die Umgehung der Blut-Hirn-Schranke, die Umgehung von „First Pass“- Effekten und die geringeren erforderlichen Medikamentenmengen zu erwähnen (Plontke 2017, S. 10–11; Stachler et al. 2012).

Auch die amerikanische „Clinical practice guideline: sudden hearing loss“ hat die Wirksamkeit der ITC untersucht. Aufgrund der vielen verschiedenen Dosierungen und Applikationsprotokolle gestaltete sich der Vergleich der vorhandenen Studien schwierig. In drei der dort untersuchten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) konnte eine Verbesserung des Höroutcomes gegenüber Placebo bei 53-90% der Patienten gezeigt werden. In den meisten der non-RCT Studien konnte ebenfalls eine Hörverbesserung berichtet werden. Hier rangierte der Anteil der Patienten, welche eine Hörverbesserung zeigten, von 8% bis 100%. Ein kritisches Problem in der Bewertung aller dieser Studien war allerdings die Definition einer Hörverbesserung. Meist wurde eine 10 dB Verbesserung der pure ton average (PTA) – dem Mittelwert der Hörschwelle aus mehreren Frequenzen des Reintonaudiogramms – oder eine Verbesserung von 15% oder 20% im Word recognition score (WRS) als Hörverbesserung definiert. Andere nutzten eine Verbesserung von 30 dB PTA oder eine Verbesserung der Hörschwelle um 50% als Definition einer erfolgreichen Therapie. Die großen Unterschiede dieser Definitionen machen einen Vergleich der Studienergebnisse schwer. Und bei einem an Surditas grenzenden Hörverlust kann eine Hörverbesserung von 10 dB klinisch wenig relevant sein (z.B. Hörverbesserung von 120 auf 110 dB HL), auch wenn in solchen Fällen teilweise statistische Signifikanzen nachgewiesen werden können. Trotz dieser Kritikpunkte wurde aber anerkannt, dass in den meisten Fällen ein positiver Trend in Bezug auf die Hörverbesserung bei der ITC als Rescue-Therapie gezeigt werden konnte. Deshalb wird auch in der amerikanischen Leitlinie die ITC unter Beachtung der Vor- und Nachteile als Therapieoption bei persistierendem Hörverlust empfohlen (Stachler et al. 2012, S21-S23).

Die Wirksamkeit der Tympanoskopie mit Abdichtung der Rundfenstermembran konnte anhand der verfügbaren Daten bisher weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden. Grund dafür sind unter anderem unzureichende Studiendesigns und Unsicherheit über die korrekte Ausführung der OP (Plontke 2017, S. 5). Aus diesem Grund sollte die Indikation zu einer Tympanoskopie sehr streng gestellt werden und keinesfalls routinemäßig bei jedem Patienten mit persistierendem Hörverlust angewandt werden. Eine Tympanoskopie als Tertiärtherapie wird demnach auch nur Patienten angeboten, bei denen ein hochgradiger, therapieresistenter Hörverlust oder der Verdacht auf eine Pathologie des Mittelohrs bzw. eine Ursache für den Hörverlust besteht. Findet sich im Rahmen dieses Eingriffs keine Ursache für den Hörverlust so wird weiterhin von einer idiopathischen Genese ausgegangen und entsprechend einer Tertiärtherapie erneut eine Therapie mit Kortikosteroiden versucht. Hier erfolgt die Applikation über ein in Triamcinolon getränktes Schwämmchen, welches direkt vor die

Rundfenstermembran platziert wird (Plontke et al. 2022). Es handelt sich also auch hier um eine lokale Kortikosteroidtherapie wie auch schon bei der Sekundärtherapie.

Als Teil des „Halleschen Stufenschemas“ wird jedem Patienten mit persistierendem Hörsturz des Universitätsklinikums Halle (Saale) die Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) empfohlen. Bei 41.9% der Patienten wurde in einer lokalen Studie ein pathologischer Befund aufgedeckt, welcher wahrscheinlich in Beziehung zum Hörsturz steht (Plontke 2017, S. 4). Auch in der amerikanischen Guideline werden pathologische Befunde im MRT bei 47.5% der Patienten beschrieben. Hier wird aber eher von Zufallsbefunden ohne Zusammenhang zum Hörverlust gesprochen. Nur in 2.5% der Fälle wurde eine weitere Abklärung dieser Befunde empfohlen, wobei die Konsequenzen der restlichen Befunde nur schwer einzuschätzen seien (Stachler et al. 2012, S13-S15). Trotzdem werden auch in der amerikanischen Guideline follow-up Untersuchungen gegebenenfalls auch mit zentraler Bildgebung als sehr wichtig angesehen. Denn bei einem kleinen aber signifikanten Anteil der Patienten mit ISSNHL, welche mittels MRT untersucht wurden, konnte eine relevante retrocochleäre Pathologie festgestellt werden. Bei dieser handelte es sich wiederum meist um ein Vestibularisschwannom. Die Inzidenz von Vestibularisschwannoma bei MRT-Untersuchungen ist bei den verschiedenen Autoren vergleichbar hoch. Bei 2.7-10.2% (Stachler et al. 2012) bzw. durchschnittlich 3.9% (Mittelwert aus 11 verglichenen Studien) (Plontke 2017) der Patienten mit der Verdachtsdiagnose Hörsturz konnte ein Vestibularisschwannom im MRT nachgewiesen werden.

An dieser Stelle soll auch noch auf das seltenere Intralabyrinthäre Schwannom (ILS) genauer eingegangen werden. Bei intracochleärer Lage verursacht dieser Tumor fast immer als Erstsymptom einen ipsilateralen Hörverlust. Ein intralabyrinthäres Schwannom wird nur selten gefunden. Die Inzidenz wird aber wahrscheinlich unterschätzt. Mögliche Ursachen für diese seltene Diagnose des ILS sind die geringe Größe bei Symptombeginn, eine zu grob gewählte Schichtdicke im MRT und das Fehlen einer expliziten Anordnung mit gesondertem Hinweis auf die Suche eines ILS in der Bildgebung. Es ist folglich wichtig, bei einer aufgrund eines Hörsturzes angeordneten MRT-Untersuchung auf die genaue Formulierung der Fragestellung zu achten. Es sollte ein dünnschichtiges MRT des Felsenbeins mit Kontrastmittel mit gesondertem Hinweis auf die Suche nach einem intralabyrinthären Schwannom durchgeführt werden (Plontke 2017, S. 5–9).

1.2.3 Präsentation des Therapieerfolges in klinischen Studien zum Thema Hörsturz

Die Überprüfung des Therapieerfolges nach Hörsturztherapie erfolgt im deutschsprachigen Raum üblicherweise anhand der Hörschwellenveränderung im Tonschwellenaudiogramm sowie gegebenenfalls durch die Messung des Sprachverstehens, welche meist mit Hilfe des Freiburger Einsilbertests bestimmt wird. Bei der Präsentation von Studienergebnissen hat sich die Verwendung des „Pure Tone Average“ (PTA) etabliert. Dabei handelt es sich um einen Mittelwert der Hörschwelle über verschiedenen Frequenzen in dB HL. Welche Frequenzen mit dem PTA abgebildet werden, ist von Studie zu Studie extrem variabel und inhomogen (Stefan K. Plontke, Michael Bauer, Christoph Meisner). Wird das Sprachverstehen (WRS) präsentiert, so geschieht dies im deutschsprachigen Raum häufig anhand verschiedener Lautstärken, meist 65 und 80 dB SPL. Im angloamerikanischen Raum wird der WRS hingegen meist bei 40 dB „sensation level“ [dB SL] bestimmt. Dies beschreibt eine Lautstärke, welche 40 dB über der Sprachverständlichkeitsschwelle liegt (Rahne et al. 2021).

Des Weiteren gibt es verschiedenste Klassifikationssysteme, um das Hören in verschiedene Hörklassen einzuordnen. Ein Beispiel dafür ist die Klassifikation der WHO (World report on hearing 2021). Sie definiert 7 verschiedene Kategorien für Hörverlust, welche nur anhand von Grenzwerten des PTA bei 0,5, 1, 2 und 4 kHz ($4PTA_{0,5,1,2,4}$) unterteilt werden. Solche Klassifikationssysteme sollen eine klinische Einordnung des Schweregrades der Hörminderung erleichtern, bei der Indikationsstellung von Operationen helfen und beispielsweise auch eine Abgrenzung eines im Alltag funktionalen („servicable“) Hörvermögens gegenüber einem mit konventionellen Hörgeräten schlecht versorgbaren („non-serviceable“) Hörvermögen ermöglichen. Letzteres wird beispielsweise auch in der Klassifikation der „American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery“ (AAO-HNS) berücksichtigt. Sie unterscheidet zwischen 4 Kategorien (A-D) und orientiert sich dafür an dem PTA für die Frequenzen 0,5, 1, 2, 3 kHz ($4PTA_{0,5,1,2,3}$ [dB HL]) sowie dem Sprachverstehen bei 40 dB SL (WRS_{40SL}) in Prozent (Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines for the Evaluation of Hearing Preservation in Acoustic Neuroma (Vestibular Schwannoma): Committee on Hearing and Equilibrium 1995). Als Grenzwert für die oben genannte funktionelle Unterscheidung des Hörvermögens wird hier die 50/50-Regel verwendet (Wade und House 1984). Dieser Grenzwert steht für die Hörschwelle von 50 dB HL im $4PTA_{0,5,1,2,3}$ und das Sprachverstehen von 50% WRS_{40SL} , welcher das „servicable“ (Klassen A+B nach AAO-HNS) vom „non-servicable“ (Klassen C+D nach AAO-HNS) Hörvermögen trennt. Die Klassifikationssysteme nach Silverstein (Silverstein et al. 1986) und Gardner-Robertson (Gardner und Robertson 1988) berücksichtigen ebenfalls diese 50/50-Regel, messen die Hörschwelle hingegen aber als 3PTA der Frequenzen 0,5, 1 und 2 kHz. Eine Einteilung in diese

Klassifikationen kann eine internationale Vergleichbarkeit von Studienergebnissen verbessern und wird bisher insbesondere bei Patienten mit Vestibularisschwannom angewendet (Rahne et al. 2021).

1.2.4 Remissionsraten

Um eine gute Vergleichbarkeit der Daten zu erreichen, empfiehlt die amerikanische „Guideline sudden hearing loss“ eine Berechnung und Veröffentlichung der Remissionsraten. Diese sollten laut dieser Guideline wie folgt eingeteilt werden:

- Komplette Remission: Die gemessene Hörschwelle liegt innerhalb von 10 dB zum Vergleichsaudiogramm und der WRS (word recognition score) liegt innerhalb von 5-10% zum Vergleichsaudiogramm.

- Partielle Remission:

a) Wenn das Ohr durch den Hörsturz unbrauchbar („nonserviceable“) war, zeigt eine Erholung zu einem gut versorgbaren („serviceable“) Ohr eine signifikante Verbesserung und damit eine partielle Remission. Ein brauchbares Ohr sollte typischerweise von traditionellen hörverstärkenden Geräten profitieren können.

b) Bei einem nach Hörsturz noch brauchbarem Ohr gilt eine Verbesserung von ≥ 10 dB HL im Reintonaudiogramm oder eine Verbesserung $\geq 10\%$ im Sprachaudiogramm (bei einem Ausgangswert von $> 50\%$) als partielle Remission.

- Keine Remission: Jede Verbesserung < 10 dB HL sollte als keine Remission eingestuft werden.

Generell wird von den Autoren als wichtig erachtet, dass beim Vergleich der Hörschwellen jede Änderung > 10 dB HL sein muss, um als klinisch relevant angesehen zu werden (Stachler et al. 2012, S23-S24).

Hallesches Stufenschema – Hörsturz

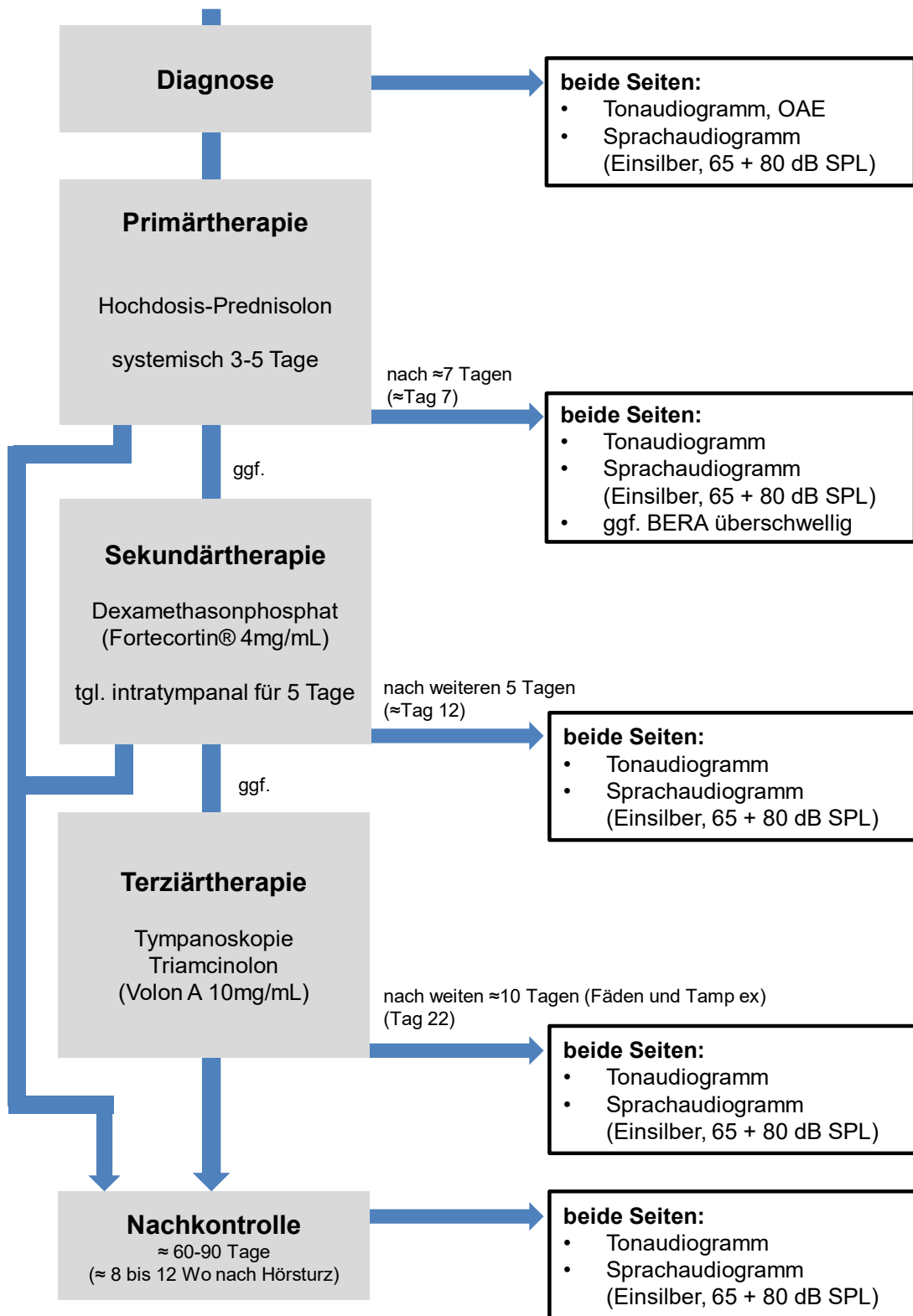


Abbildung 1: Das Hallesche Stufenschema zur Behandlung des Hörsturzes, mit freundlicher Genehmigung der HNO-Universitätsmedizin Halle.

2. Zielstellung

Im Halleschen Stufenschema finden sich keine neuen Therapieansätze, es ist eher eine Zusammenstellung bekannter einzelner Therapieoptionen, welche die höchste Evidenz vorweisen konnten. Hervorzuheben ist aber die Zusammenfassung verschiedener etablierter Therapiekonzepte in ein einziges Eskalationsschema, welches bei unzureichender Hörverbesserung durchlaufen werden kann. Die Intention des Stufenschemas besteht in dem Erreichen einer weiteren Hörverbesserung nach jedem neuen Therapieschritt.

In einer deskriptiven Beobachtungsstudie soll die Wirksamkeit des durch das Hallesche Stufenschema beschriebenen Behandlungskonzeptes des ISSHL evaluiert werden. Als primärer Zielparameter wurde die Veränderung der Reintonhörschwelle zum Zeitpunkt nach der Primärtherapie ausgewertet. Als sekundäre Zielparameter wurde die Veränderung der Reintonhörschwelle nach Sekundärtherapie, nach Tertiärtherapie und zum Zeitpunkt der Nachkontrolle jeweils im Vergleich zur vorhergehenden Therapiestufe ausgewertet. Weiterhin wurden als sekundäre Zielparameter auch die relative Veränderung der Reintonhörschwelle, das Einsilbverstehen, Remissionsraten und Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen jeweils zu definierten Endpunkten ausgewertet.

3. Material und Methodik

3.1 Studiendesign und Datenerhebung

Es wurde eine monozentrische, retrospektive und anonymisierte Datenauswertung durchgeführt. Als Datenquelle diente die elektronische Befunddatenbank Avantgarde (Villingen-Schwenningen, Deutschland) sowie das Krankenhausinformationssystem ORBIS (Dedalus HealthCare, Bonn, Deutschland). Über eine Suche nach der Diagnose „Hörsturz“ (ICD-10-Code: **H91.2**) wurden die Patienten identifiziert und danach hinsichtlich ihrer Ausschlusskriterien untersucht. Danach erfolgte ein elektronischer, bereits pseudonymisierter Export der studienrelevanten Daten (Zielparameter). Empfänger der Daten waren die an der Studie beteiligten Wissenschaftler am Universitätsklinikum Halle (Saale). Diese Daten lagen dann in einer Tabelle vor, welche als Identifizierungsmerkmale das Pseudonym (fortlaufende Nummer) und das Geburtsdatum des Patienten enthielten. Die Datentabelle wurde nach der Berechnung des Alters bei Auftreten des Hörsturzes durch Weglassen des Geburtsdatums entpersonalisiert. Zusätzlich wurde das jeweilige Pseudonym durch eine Zufallszahl ersetzt (maskiert) und die Tabelle dann nach dieser Kategorie sortiert (Shuffling). (GMDS Arbeitsgruppe "Datenschutz und IT-Sicherheit im Gesundheitswesen" (DIG)). Im Votum der Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurden keine rechtlichen oder ethischen Bedenken erhoben.

Patienten mit einem beidseitigen Hörsturz wurden doppelt aufgelistet und dann jeweils einmal als linksseitiger- und einmal als rechtsseitiger Hörsturz eingeordnet. In der Auswertung wurden diese Patienten somit als „normaler“ einseitiger Hörsturz betrachtet, was einen Vergleich zu den restlichen Hörsturzpatienten ermöglichte.

Gültig für den Import in die Datentabelle waren alle Patienten, welche im Erfassungszeitraum vom 01.09.2013 bis zum 31.12.2018 im Universitätsklinikum Halle (Saale) unter der Diagnose „idiopathischer Hörsturz“ behandelt wurden. Diese Daten wurden dann im Detail auf ihre Vollständigkeit und die Gültigkeit für diese Studie überprüft. Waren für die Auswertung essentielle audiometrische Untersuchungen unvollständig oder nicht vorhanden, führte dies zu einem Ausschluss der betroffenen Fälle. Bei einer relevanten Differenz zwischen Knochen- und Luftleitungshörschwelle (≥ 15 dB in 3 oder mehr Frequenzen) war eine andere Ursache für die Innenohrkomponente des kombinierten Hörverlustes nicht auszuschließen. Diese Patienten wurden folglich ebenfalls aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Zuletzt wurden noch alle Fälle ausgeschlossen, bei denen die Therapie aufgrund einer anderen

Medikamentendosierung oder Therapiedauer nicht mit dem Halleschen Stufenschema vereinbar war.

In dieser Studie wurden für die Tonschwellenaudiometrie ausschließlich die mittels Luftleitung gemessenen Werte ausgewertet. Jeglicher Verweis auf eine Hörschwelle steht daher im gesamten folgenden Text für eine über die Luftleitung gemessene Hörschwelle.

3.2 Auswertungszeitpunkte

In der statistischen Auswertung wurden audiometrische Daten der folgenden sechs Zeitpunkte analysiert. Bei dem Voraudiogramm (Pre) handelt es sich um eine zu einem beliebigen Zeitpunkt vor dem aktuellen Hörverlust entstandene audiometrische Untersuchung. Aufnahme (T \emptyset) beschreibt den Zeitpunkt der klinischen Vorstellung allerdings noch vor dem Therapiebeginn. Weiterhin wurde nach jedem therapeutischen Schritt, die im einzelnen sieben Tage nach Beginn der Primärtherapie (PT), fünf Tage nach Beginn der Sekundärtherapie (ST) und zehn Tage nach der Tertiärtherapie (TT) durchgeführt wurden, eine audiometrische Untersuchung angefertigt. Der letzte Zeitpunkt erhobener Daten ist die Nachkontrolle (FU). Diese sollte ungefähr acht bis zwölf Wochen nach dem Hörsturzereignis erfolgen (vgl. Abbildung 1). Diese sechs verschiedenen Zeitpunkte der Datenerhebung werden im Folgenden zusammenfassend als Therapiestufen bezeichnet.

3.3 Primärer Zielparameter

Für die Auswertung des primären Zielparameters wurde der Mittelwert der Reintonhörschwellen für die Luftleitung über den drei benachbarten, am stärksten vom Hörsturz betroffenen Frequenzen bestimmt. Diese mittlere Hörschwelle wird im Folgenden als „3 pure tone average“ der betroffenen Frequenzen, kurz 3PTA_{aff} bezeichnet. Um diese drei Frequenzen zu ermitteln, wurde die Hörschwelle im Reintonaudiogrammes zum Zeitpunkt der Aufnahme mit der Hörschwelle des Referenzaudiogrammes (s.u.) verglichen. Zu beachten ist, dass diese drei benachbarten, am stärksten vom Hörsturz betroffenen Frequenzen für jeden Fall nur einmal ermittelt wurden. Für jeden Fall ergab sich somit eines von acht möglichen Frequenztriplets, welches für alle Auswertungszeitpunkte beibehalten wurde.

Als Referenzaudiogramm kam das Voraudiogramm, das Audiogramm des nicht betroffenen Ohres zum Zeitpunkt des Hörsturzes (Audiogramm der Gegenseite) oder ein nach DIN ISO 7029 alters- und geschlechtsspezifisches Normaudiogramm zur Anwendung.

War ein Voraudiogramm vorhanden, so wurde dies als Referenzaudiogramm verwendet. Ausgenommen waren alle Fälle, in denen die Hörschwelle des Voraudiogramms bei mindestens

einer Frequenz die Hörschwelle zu Therapiebeginn um ≥ 10 dB überstieg oder beide Hörkurven identisch waren. In diesem Fall musste davon ausgegangen werden, dass zum Zeitpunkt des Voraudiogramms eine reversible Beeinträchtigung des Hörens vorlag und folglich als Referenzaudiogramm nicht anwendbar war. In diesen Fällen oder wenn kein Voraudiogramm vorhanden war, wurde alternativ das Audiogramm der Gegenseite als Referenzaudiogramm genutzt. Auch hier galt dieses als nicht anwendbar, wenn die Hörschwelle bei mindestens einer Frequenz ≥ 10 dB höher war als auf der betroffenen Seite. In diesen Fällen musste davon ausgegangen werden, dass die Hörschwelle beider Ohren bereits vor dem Hörsturz nicht symmetrisch war. Dann musste folglich als dritte und letzte Alternative ein Alters- und Geschlechtsspezifisch nach DIN ISO 7029 normiertes Audiogramm als Referenz genutzt werden (Stachler et al. 2012; Plontke 2017; Akustik – Statistische Verteilung von Hörschwellen als eine Funktion des Alters (EN ISO 7029:2000), Deutsche Fassung). Bei den beidseits betroffenen Patienten wurde nur das Voraudiogramm der betroffenen Seite oder alternativ das Normaudiogramm als Referenz in Betracht gezogen.

Zusätzlich zu der Auswertung nach den bisher beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurde noch ein Filterkriterium für eine weitere Sekundäranalyse der Daten definiert. Dabei handelt es sich um den initialen, mittleren Hörverlust von mindestens 30 dB im $3PTA_{\text{aff}}$ verglichen mit dem Referenzaudiogramm.

3.4 Sekundäre Zielparameter

Als sekundäre Zielparameter wurden die relative Verbesserung der Hörschwelle, die relative Hörschwellenveränderung unter Berücksichtigung des Referenzaudiogramms, das Sprachverstehen, die Unterschiede zwischen einzelnen Behandlungsgruppen bezogen auf die Therapiestufe und die Remissionsraten ausgewählt. Das genaue Vorgehen bei der Auswertung jedes Zielparameters wird in den folgenden Kapiteln näher erläutert.

3.5 Berechnung der relativen Hörschwellen

Um die relative Hörschwellenveränderung auszuwerten, wurden die vorhandenen Absolutwerte nach den von Plontke, Bauer und Meisner entwickelten Formeln umgerechnet (Stefan K. Plontke, Michael Bauer, Christoph Meisner). Anhand von Formel (1) wurde die relative Hörschwellenveränderung berechnet, welche im Folgenden auch als $3PTA_{\text{rel}}$ bezeichnet wird.

$$3PTA_{\text{rel}}[\text{in Prozent}] = 100\% \frac{3PTA_{\text{aff}(T\emptyset)} - 3PTA_{\text{aff}(PT/ST/TT/FU)}}{3PTA_{\text{aff}(T\emptyset)}} \quad (1)$$

Die an das $3PTA_{\text{aff}}$ angehängte, tiefgestellte Bezeichnung kennzeichnet immer die entsprechende Therapiestufe. Im Fall von „(T \emptyset / PT / ST / TT)“ steht dies variabel für die jeweils untersuchte Therapiestufe. Es wurde somit die jeweilige relative Hörschwellenveränderung nach jeder Therapiestufe ermittelt.

Die relative Hörschwellenveränderung unter Berücksichtigung des Referenzaudiogrammes – im Folgenden $3PTA_{\text{relcontral}}$ genannt – wurde nach Formel (2) berechnet.

$$3PTA_{\text{relcontral}}[\text{in Prozent}] = 100\% \frac{3PTA_{\text{aff}}(\text{T}\emptyset) - 3PTA_{\text{aff}}(\text{PT/ST/TT/FU})}{3PTA_{\text{aff}}(\text{T}\emptyset) - 3PTA_{\text{aff}}(\text{contral})} \quad (2)$$

Die Berechnung erfolgt analog zu dem bei Formel (1) beschriebenen Vorgehen. Anders als bei Formel (1) wird hier noch $3PTA_{\text{aff}}(\text{contral})$ im Nenner subtrahiert. Dies kennzeichnet dabei das $3PTA_{\text{aff}}$ des Referenzaudiogrammes, bei dem es sich wie zuvor beschrieben entweder um das Voraudiogramm, das Audiogramm der Gegenseite oder um ein nach Alter und Geschlecht genormtes Audiogramm handelt.

3.6 Einteilung in Behandlungsgruppen

Dem Halleschen Stufenschema liegt zugrunde, dass nicht jeder Patient alle Therapieschritte durchläuft. Um die Daten auszuwerten, war eine Einteilung in verschiedene Behandlungsgruppen notwendig, welche in Tabelle 1 im Detail aufgelistet sind.

Tabelle 1: Behandlungsgruppen der eingeschlossenen Patienten

Gruppenname	Beschreibung
PT/ \emptyset / \emptyset	Nur Primärtherapie
PT/ST/ \emptyset	Primär- und Sekundärtherapie
PT/ST/TT	Primär-, Sekundär- und Tertiärtherapie
PT/ \emptyset /TT	Primär- und Tertiärtherapie unter Auslassung der Sekundärtherapie.
\emptyset /ST/ \emptyset	Nur Sekundärtherapie. Gründe für die Auslassung der Primärtherapie waren Nebenerkrankungen (insb. Diabetes mellitus) oder Unverträglichkeit der systemischen Prednisolontherapie des Patienten.
\emptyset /ST/TT	Sekundär- und Tertiärtherapie. Gründe für die Auslassung der Primärtherapie wie oben.

3.7 Statistische Auswertung

3.7.1 Mittelwertvergleiche innerhalb der Behandlungsgruppen

Die statistische Auswertung erfolgte anhand der SPSS Statistics Software Version 25 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, New York: IBM Corp.). Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests auf $p < 0.05$ festgelegt.

Zunächst erfolgte eine deskriptive Analyse der Daten. Die Auswertung der absoluten und relativen Hörschwellenveränderung des $3PTA_{\text{aff}}$ erfolgte mit Hilfe einer Varianzanalyse (Analysis of variance – ANOVA) für Messwiederholungen (auch repeated measure ANOVA bzw. rmANOVA genannt). Die rmANOVA berechnet allerdings nur, ob sich die getesteten Gruppen voneinander unterscheiden. Details über den quantitativen Unterschied spezifischer Gruppenpaarungen werden bei diesem Testverfahren hingegen nicht ausgegeben. Aus diesem Grund wurde anschließend noch ein Post-Hoc-Test durchgeführt, welcher paarweise Vergleiche zwischen allen Therapiestufen berechnet. Für Behandlungsgruppen, in denen nur 2 Behandlungsstufen miteinander verglichen werden konnten, wurde alternativ ein t-Test durchgeführt. Es werden also die Differenzen der Mittelwerte jeder möglichen Gruppenpaarung gebildet und zusätzlich der p-Wert dieser Differenzen unter Anwendung der Bonferroni-Korrektur berechnet. Im Ergebnisteil werden nur die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche für direkt aufeinanderfolgende Therapieschritte präsentiert. Eine Beschreibung der Änderung der Hörschwelle „nach Primärtherapie“ in der Gruppe PT/ \emptyset / \emptyset steht also genauer gesagt für den paarweisen Vergleich zwischen $T\emptyset$ und PT ($T\emptyset - PT$). „Nach Sekundärtherapie“ bedeutet in der gleichen Behandlungsgruppe ein Vergleich zwischen PT und ST ($PT - ST$). Gleichzeitig steht „nach Sekundärtherapie“ in der Gruppe \emptyset /ST/ \emptyset aber für einen paarweisen Vergleich zwischen $T\emptyset$ und ST ($T\emptyset - ST$). Denn in dieser Behandlungsgruppe haben die Patienten keine Primärtherapie erhalten und somit ist $T\emptyset$ die direkt der Sekundärtherapie vorausgehende Therapiestufe.

Für die Auswertung der relativen Hörschwellenveränderungen musste die erste relative Hörschwellenveränderung einer Behandlungsgruppe gegen eine relative Hörverbesserung von 0 % getestet werden. Um eine statistische Auswertung der relativen Hörschwellenveränderungen $3PTA_{\text{rel}}$ und $3PTA_{\text{relcontrol}}$ der ersten Hörschwellenverbesserung einer Behandlungsgruppe mit der einer vorausgehenden Therapiestufe zu ermöglichen, muss diese mit der relativen Hörschwellenveränderung zum Zeitpunkt $T\emptyset$ verglichen werden. Setzt man also in die Formeln (1) und (2) für die Berechnung der relativen Hörschwellenveränderung für den Wert $3PTA_{\text{aff}}(PT/ST/TT/FU)$ die Hörschwelle zum Zeitpunkt $T\emptyset$ ein, so ergibt dies für jeden Fall eine Hörverbesserung von 0%, da zu diesem Ausgangszeitpunkt noch keine

Hörverbesserung stattgefunden hat. Die relative Hörverbesserung nach der ersten Therapiestufe wurde somit immer mit einer Hörverbesserung von 0 % verglichen.

Bei der Auswertung der Hörschwellendifferenzen ist zu beachten, dass eine Verbesserung der absoluten Hörschwelle durch eine Verringerung des $3PTA_{aff}$ gekennzeichnet ist. Ein positives Ergebnis der paarweisen Vergleiche nach jeder Therapiestufe spricht somit bei dem Vergleich der Absolutwerte für eine Verbesserung der Hörschwelle. Betrachtet man hingegen die relative Hörschwellendifferenz, so spricht ein positiver Wert für eine Verschlechterung der Hörschwelle.

Um die rmANOVA anwenden zu können, müssen die folgenden Voraussetzungen erfüllt sein.

1. Die Messungen müssen abhängig voneinander sein
2. Die abhängige Variable muss mindestens intervallskaliert sein
3. Der Innersubjektfaktor ist nominalskaliert und hat mindestens drei Stufen
4. Die abhängige Variable sollte für jede Stufe des Innersubjektfaktors etwa normalverteilt sein
5. Sphärizität sollte gegeben sein.
6. Es befinden sich keine extremen Ausreißer in den Gruppen

Zu 1.+2.: Bei den verwendeten Variablen handelt es sich um aufeinanderfolgende Messungen bei den selben Patienten, welche in Dezibel gemessen wurden. Somit gelten diese Voraussetzungen als erfüllt.

Zu 3.: Innersubjektfaktoren sind die Therapiestufen. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl von Nachkontrollen wurde jede Auswertungsreihe der ANOVA noch einmal unter Ausschluss des Therapieschrittes Nachkontrolle (FU) durchgeführt. Bei einem Ausschluss der Nachkontrolle gab es Messungen, bei denen der Innersubjektfaktor nur zwei Faktorstufen hatte. In diesen Fällen wurde dann stattdessen ein gepaarter t-Test durchgeführt.

Zu 4.: Die Voraussetzung der Normalverteilung der abhängigen Variablen wurde nach dem zentralen Grenzwertsatz ab einer Fallzahl von $n \geq 30$ als erfüllt angesehen. Wenn diese Anforderung für einen Untersuchungsschritt nicht erfüllt war, so wurde diese Voraussetzung mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Die Nullhypothese dieses Tests nimmt an, dass die Daten normalverteilt sind. Die Nullhypothese und somit eine Normalverteilung der Daten wurde ab einem Signifikanzniveau von $p > 0.05$ angenommen.

Zu 5.: Die Varianzgleichheit zwischen allen Messpaaren wird auch als Sphärizität bezeichnet. Dies wurde mit dem Mauchly-Test für Sphärizität untersucht. Die Nullhypothese dieses Tests

besagt, dass die Varianzen jedes Innersubjektfaktors gleich sind. Ab einem p-Wert > 0.05 wurde die Nullhypothese und damit eine Varianzgleichheit zwischen allen Messpaaren angenommen. Bei Verletzung der Sphärizität erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, bei der Berechnung der ANOVA einen Fehler erster Art zu begehen. Aus diesem Grund wurde bei einer Verletzung der Sphärizität ein Korrekturverfahren angewandt, welches anhand des ϵ -Wertes ausgewählt wird. Als Korrekturverfahren wurde entweder die Greenhouse-Geisser- oder die Huynh-Feldt-Korrektur verwendet. Nach der Empfehlung von Girden erfolgte die Auswahl des Korrekturverfahrens anhand des Greenhouse-Geisser-Epsilon (ϵ_{GG}). Bei einem $\epsilon_{GG} > 0.75$ wurde die Huynh-Feldt-Korrektur verwendet. Bei $\epsilon_{GG} \leq 0.75$ oder unbekannter Sphärizität wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt (Girden 1992).

Zu 6.: Als letzte Voraussetzung mussten die Daten auf extreme Ausreißer überprüft werden. Dies erfolgte mit Hilfe einer graphischen Darstellung als Boxplot. Extreme Ausreißer sind Werte ab einem dreifachen Interquartilabstand. Diese werden in dem von SPSS erstellten Boxplots mit dem Symbol „*“ gekennzeichnet. Die stärksten Ausreißer wurden dann noch einmal auf mögliche Eingabefehler überprüft.

Die Voraussetzungen für die Durchführung eines gepaarten t-Tests entsprechen größtenteils den oben aufgelisteten Voraussetzungen der ANOVA. Da lediglich zwei abhängige Variablen miteinander verglichen werden, erfolgt allerdings kein Test auf Sphärizität. Die Voraussetzung der Normalverteilung muss anders als bei der ANOVA nun für die Residuen der Variablen erfüllt sein. Eine Testung der Normalverteilung der Residuen erfolgte auch hier mit Hilfe des zentralen Grenzwertsatzes oder des Shapiro-Wilk-Tests.

3.7.3 Auswertung der sprachaudiometrischen Daten

Aufgrund der sehr geringen Anzahl vollständiger, sprachaudiometrischer Untersuchungen war eine statistische Auswertung dieses Zielparameters nicht möglich. Um trotzdem die Veränderung des klinisch sehr relevanten Sprachverstehens abschätzen zu können, wurde ein Zusammenhang zwischen den sprachaudiometrischen Ergebnissen und der Hörschwellenveränderung (Frequenzen aus dem Hauptsprachbereich 0,5, 1, 2 und 4 kHz (4PTA_{0,5-4})) untersucht. Bei gegebener Korrelation kann die Veränderung des Einsilberverstehens anhand der Veränderung der Hörschwelle im 4PTA abgeschätzt werden. Anstatt der Auswertung des Einsilberverstehens im Sprachaudiogramm wird im Fall einer Korrelation die absolute Hörschwellenveränderung im 4PTA_{0,5-4} mittels rmANOVA untersucht.

Um einen Zusammenhang des Einsilberverstehens (WRS bei 65 dB SPL) mit dem 4PTA nachzuweisen, wurde ein Korrelationstest durchgeführt. Da eine Korrelation zwischen zwei metrisch skalierten Variablen erfolgte, wurde der Korrelationstest nach Pearson durchgeführt. Die notwendige Voraussetzung der Abwesenheit von extremen Ausreißern wurde graphisch mit Hilfe von Boxplots überprüft. Die Voraussetzung einer linearen Korrelation wurde mit Hilfe eines Streudiagramms abgeschätzt.

3.7.4 Vergleich der Hörschwelle zwischen den Behandlungsgruppen

Weiterhin sollte untersucht werden, ob es einen Unterschied der Hörschwelle in Abhängigkeit der verschiedenen Behandlungsgruppen gab. Dies wurde für jeden Auswertungszeitpunkt einzeln untersucht. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA). In dieser Analyse wurde die mittlere Hörschwelle in Form von $3PTA_{\text{aff}}$ als abhängige Variable und die Behandlungsgruppe als unabhängige Variable gewählt.

Für die Durchführung dieses Tests notwendige Voraussetzungen sind die Normalverteilung der abhängigen Variablen, das Fehlen extremer Ausreißer und die Gleichheit der Varianzen der abhängigen Variable für jede Gruppe der unabhängigen Variablen. Die Überprüfung der ersten beiden Voraussetzungen erfolgte analog zu dem Vorgehen der vorangestellten Kapitel. Um die Varianzgleichheit – auch Homoskedastizität genannt – zu prüfen, wurde der Levene-Test durchgeführt. Zeigte dieser Test keine Gleichheit der Varianzen, so wurde anstatt der ANOVA der Welch-Test als robustes Testverfahren zur Prüfung auf Gleichheit der Mittelwerte durchgeführt. Zeigte die ANOVA oder der Welch Test ein signifikantes Ergebnis, so wurde ein post-hoc Test durchgeführt, um den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu quantifizieren. Bei gegebener Homoskedastizität wurde der Tukey-Kramer post-hoc Test durchgeführt. Bei Verletzung der Homoskedastizität wurde stattdessen der Games-Howell post-hoc Test angewandt.

3.7.5 Auswertung der Remissionsraten

Die Definition der verschiedenen Remissions-Gruppen in dieser Arbeit basiert auf den Empfehlungen der amerikanischen „Guideline sudden hearing loss“. Aufgrund des Studiendesigns und der Unterschiede der audiometrischen Tests wurden aber wenige Anpassung unternommen.

Die Remissionsraten wurden für die Therapieschritte PT, ST, TT und FU bestimmt. Eine *komplette Remission* wurde definiert als eine Regeneration der Hörschwelle auf einen Wert innerhalb von 10 dB zum Referenzaudiogramm. *Keine Remission* wurde erreicht, wenn die absolute

Hörschwellenverbesserung < 10 dB im Vergleich zum Audiogramm nach Aufnahme (T \emptyset) erreicht wurde und gleichzeitig die Definition der Vollremission nicht zutraf.

Eine Einschätzung der Tauglichkeit des Hörens für den Alltag (servicable hearing) wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Stattdessen wurde eine *partielle Remission* für alle Patienten angenommen, für die weder die Definition für *keine Remission*, noch die Definition für *komplette Remission* zutraf.

Die Daten wurden mittels Filterung in die oben genannten Remissions-Gruppen eingeteilt und mit Hilfe einer Datenanalyse ausgewertet. Es erfolgte zusätzlich die Filterung nach Behandlungsgruppen sowie eine separate Auswertung für die Patientengruppe mit initialem Hörverlust ≥ 30 dB.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Insgesamt wurden in dieser Studie 506 Patienten erfasst. Von diesen Patienten hatten acht einen beidseitigen Hörsturz, sodass insgesamt 514 Fälle ausgewertet wurden. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien blieben 491 Fälle, die in die statistische Auswertung einbezogen wurden. Die Anzahl der Fälle, bezogen auf die jeweilige Therapiestufe, lässt sich im Detail anhand des Flussdiagrammes in Abbildung 3 ablesen.

Die Geschlechterverteilung lag bei 45.80 % männlichen zu 54.20 % weiblichen Fällen. Das Alter bei Diagnosestellung rangierte von 14 bis 91 Jahren (s. Abb. 2). Der Median lag bei 57 Jahren. Eine ebenfalls annähernd gleichmäßige Verteilung zeigte die betroffene Seite mit einem zu 49.50 % rechtsseitig und zu 50.50 % linksseitig aufgetretenem Hörsturz. Die initiale Hörschwelle vor Therapiebeginn lag in dieser Studie bei mittleren 57.45 dB HL 3PTA_{aff}. Der initiale Hörverlust lag hingegen bei mittleren 40.90 dB 3PTA_{aff}. Alle Auswertungsschritte wurden ebenfalls unter dem Ausschluss aller Fälle mit einem Hörverlust < 30 dB 3PTA_{aff} durchgeführt. Dieser Ausschluss betraf 37.30% der Fälle. Tabelle 2 zeigt eine genaue Auflistung der Fallzahlen, der mittleren Hörschwelle sowie des initialen Hörverlustes in Abhängigkeit von der Behandlungsgruppe.

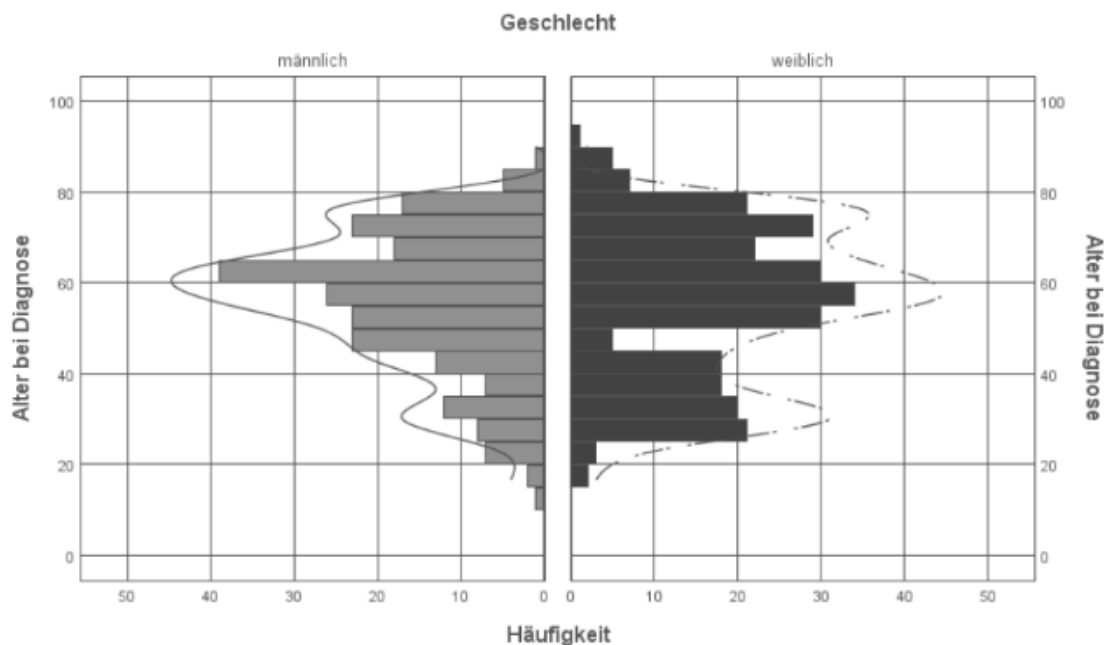


Abbildung 2: Häufigkeit Hörsturz in Bezug auf das Alter und Geschlecht der Fälle.

Übersicht über die Fallzahl in den einzelnen Therapieschritten

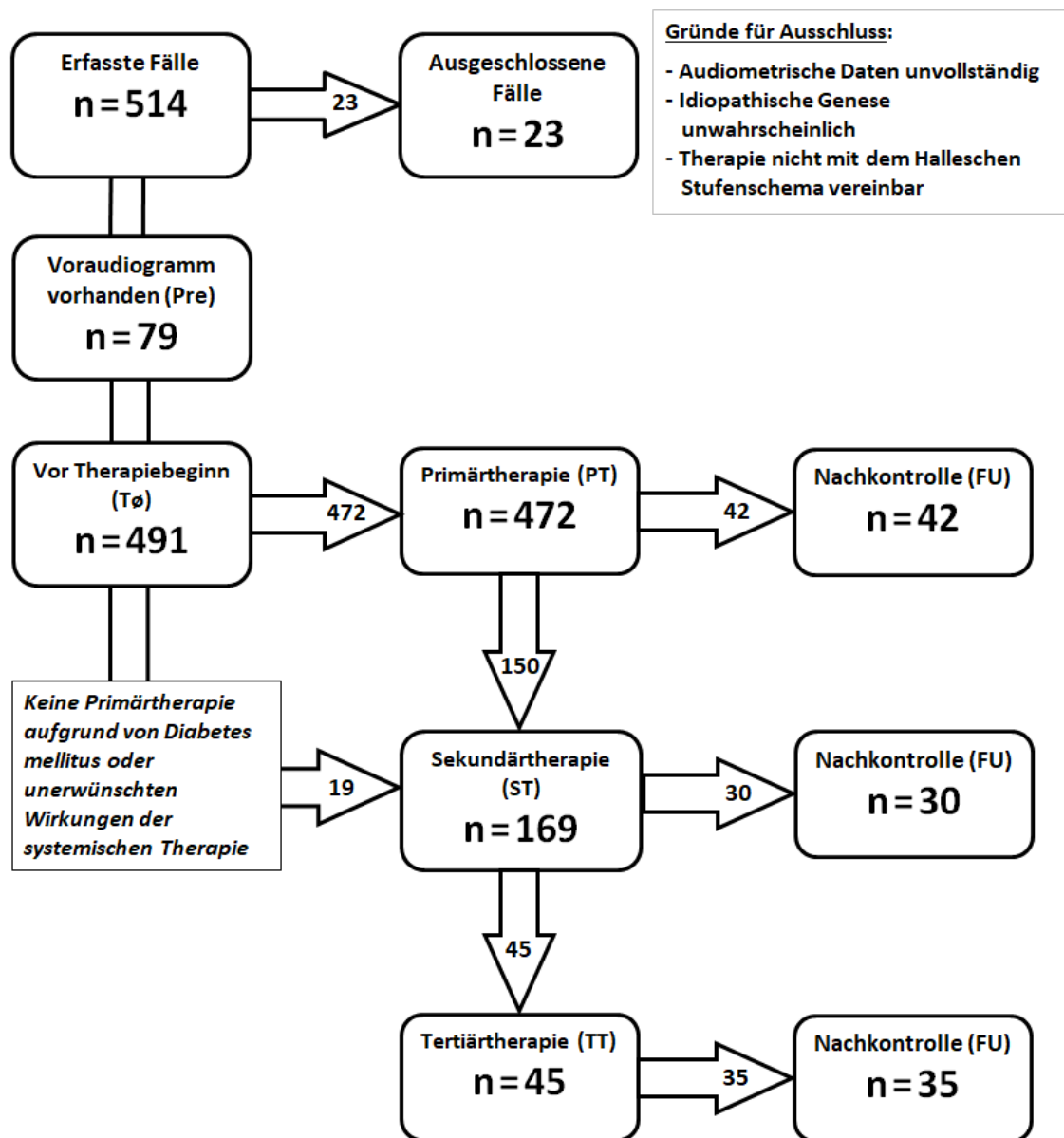


Abbildung 3: Flussdiagramm mit Fallzahlen je Therapiestufe

Wie der Tabelle 2 zu entnehmen ist, befanden sich in den Gruppen PT/ \emptyset /TT und \emptyset /ST/TT jeweils nur ein oder zwei Fälle. Eine statistische Auswertung war bei dieser Fallzahl nicht sinnvoll. Diese beiden Behandlungsgruppen wurden von allen weiteren Auswertungsschritten ausgeschlossen. Die Verteilung der Ausgangshörschwelle im Hauptsprachbereich, und damit eine grobe Einschätzung der Beeinträchtigung der Alltagstauglichkeit des Hörens in Abhängigkeit von dem Alter, ist in Abbildung 4 anhand eines Streudiagrammes dargestellt.

Tabelle 2: Demographische Daten der eingeschlossenen Fälle, aufgeteilt nach Behandlungsgruppen.

	Mittlere Hörschwellein [dB 3PTA _{aff}]					
	Alle Fälle			Initialer Hörverlust ≥ 30 dB		
Behandlungsgruppe	Fallzahl [n]	Hörschwelle bei T \emptyset	Initialer Hörverlust	Fallzahl [n]	Hörschwelle bei T \emptyset	Initialer Hörverlust
PT/ \emptyset / \emptyset	321	52.15	35.70	174	63.05	48.77
PT/ST/ \emptyset	108	65.60	47.27	83	72.19	54.89
PT/ST/TT	41	82.03	66.50	36	86.48	72.55
(PT/ \emptyset /TT)	2	75.83	56.67	2	75.83	56.67
\emptyset /ST/ \emptyset	17	50.59	34.41	10	57.00	47.00
(\emptyset /ST/TT)	2	67.50	44.17	1	98.33	63.33

Initiale Hörschwelle 4PTA_{0,5-4} nach Alter und Geschlecht

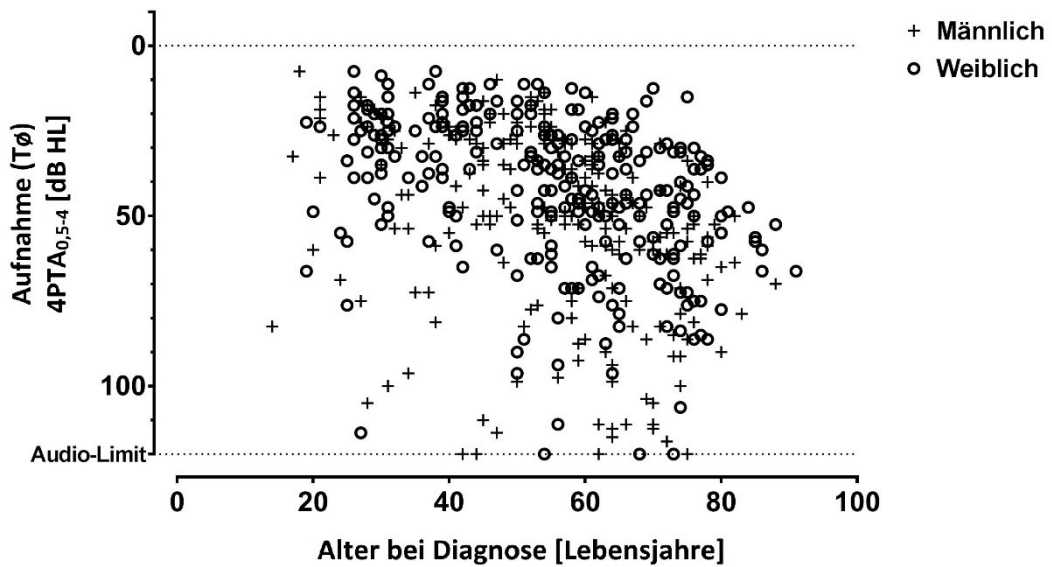


Abbildung 4: Streudiagramm über die Intensität des Hörsturzes in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht

Die Abbildungen 5 und 6 stellen Veränderungen der Reintonhörschwellen und des Sprachverstehens in der Darstellung nach Gurgel et al. (sogenannte „Scattergrams“) dar (Gurgel et al. 2012).

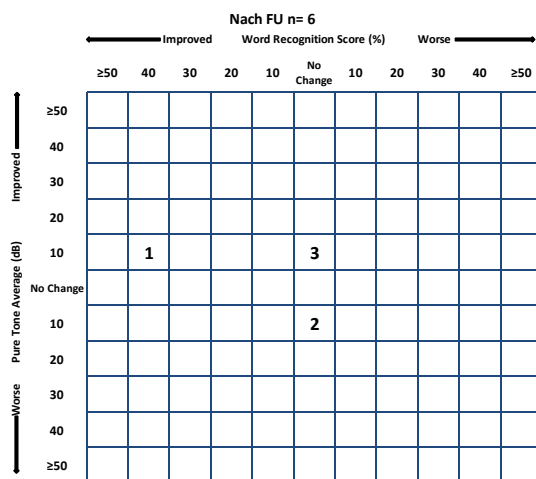
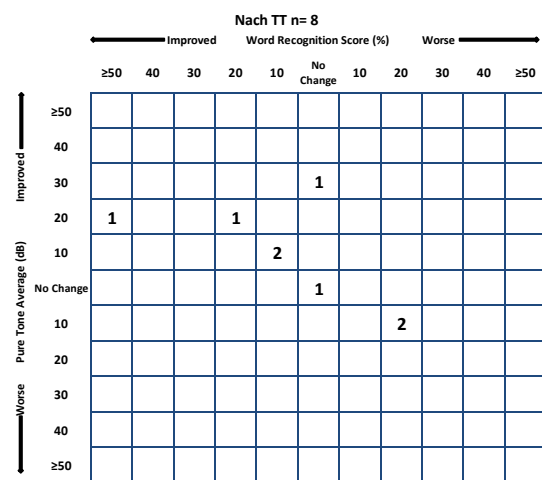
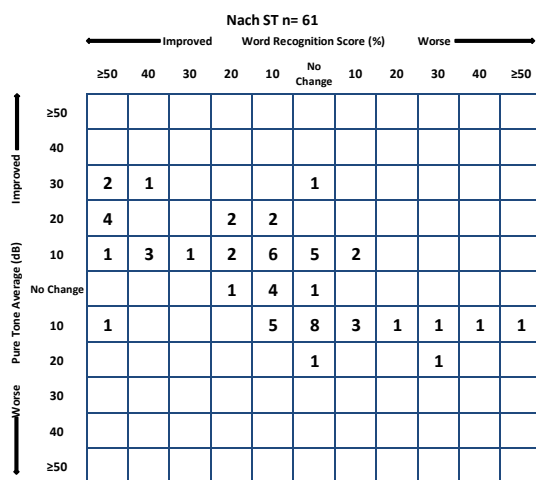
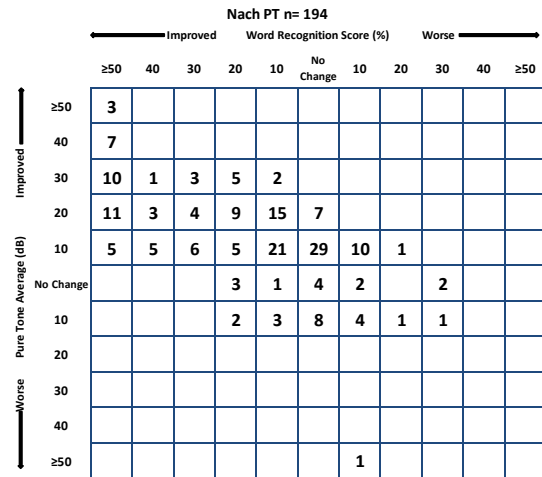
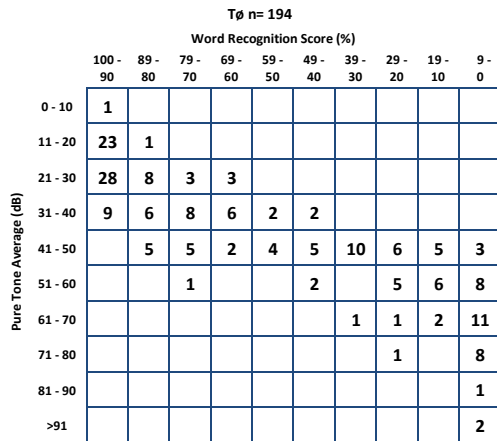


Abbildung 5: Scattergrams zum Zeitpunkt T₀ und die Veränderung nach jeder Therapiestufe unter Verwendung des 4PTA_{0,5-4} und WRS bei 65 dB SPL.

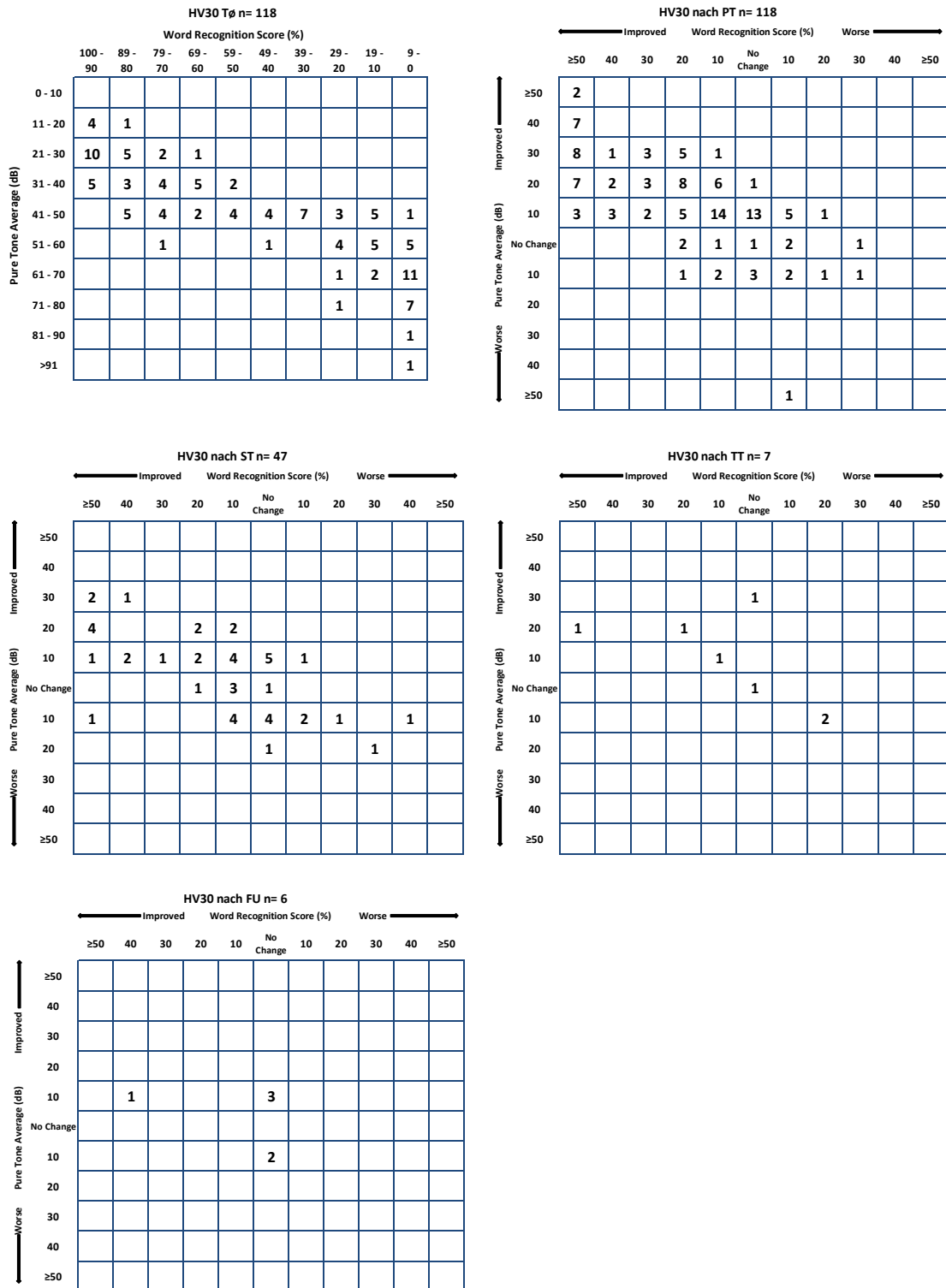


Abbildung 6: Scattergrams zum Zeitpunkt T0 und die Veränderung nach jeder Therapiestufeunter Verwendung des 4PTA_{0,5-4} und WRS bei 65 dB SPL bei initialem Hörverlust von mindestens 30 dB.

4.2 Verlauf der Reintonhörschwellen $3PTA_{\text{aff/rel/relcontrol}}$

Der Verlauf der Reintonhörschwelle ist in den Abbildungen 7 – 9 dargestellt.

Behandlungsgruppe PT/ø/ø (n = 320): Es zeigte sich nach Primärtherapie eine signifikante Verbesserung der $3PTA_{\text{aff}}$ Hörschwelle (19.82, 95%-CI [17.90, 21.75], $t(319) = 20.24$ $p < 0.001$). Dies entspricht einer relativen Hörschwellenverbesserung von -39.57 % $3PTA_{\text{rel}}$ (95%-CI [-42.88, -36.26]) bzw. -59.44% $3PTA_{\text{relcontrol}}$, (95%-CI [-65.13, -53.74]) unter Berücksichtigung des Referenzaudiogrammes. Unter Einbezug der Nachkontrolle sank die Fallzahl auf $n = 42$ Fälle. Der Vergleich der mittleren Hörschwelle mittels rmANOVA zeigte einen signifikanten Effekt der Behandlungsgruppe ($F(1.26, 51.79) = 33.01$, $p < 0.001$, partielles $\eta^2 = 0.45$). Der Bonferroni-korrigierte post-hoc Test zeigte eine signifikante Veränderung der Hörschwelle zum Zeitpunkt der Nachkontrolle (4.78, 95%-CI [1.50, 8.06], $p = 0.002$) des $3PTA_{\text{aff}}$. In relativen Werten ausgedrückt ($3PTA_{\text{rel}}$) verbesserte sich die Hörschwelle bei FU um weitere -8.34 % (95%-CI [-13.88, -2.80]). In Bezug auf das Referenzaudiogramm ($3PTA_{\text{relcontrol}}$) zeigte sich eine wiederum höhere relative Verbesserung von -19.78 % (95%-CI [-35.94, -3.63]) bei FU.

Behandlungsgruppe PT/ST/ø (n = 97): Die rmANOVA zeigte einen signifikanten Effekt dieser Behandlungsgruppe ($F(1.62, 155.65) = 32.99$, $p < 0.001$, partielles $\eta^2 = 0.26$). Der Bonferroni-korrigierte post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied, sowohl bei der Veränderung der Hörschwelle ($3PTA_{\text{aff}}$) nach Primärtherapie (6.06, 95%-CI [2.92, 9.19], $p < 0.001$), als auch nach der Sekundärtherapie (7.05, 95%-CI [3.34, 10.75], $p < 0.001$). Die Auswertung des $3PTA_{\text{rel}}$ zeigte nach PT eine Verbesserung der Hörschwelle um -8.21 % (95%-CI [-12.99, -3.44]) und nach ST um weitere -10.21 % (95%-CI [-16.25, -4.16]). Das $3PTA_{\text{relcontrol}}$ zeigte auch hier eine etwas größere Hörverbesserung um -10.38 % (95%-CI [-17.57, -3.19]) nach PT und -14.90 % (95%-CI [-24.82, -4.98]) nach ST.

Unter Einbezug der Nachkontrolle sank die Fallzahl auf $n = 25$. In diesem Auswertungsschritt zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Hörschwelle zum Zeitpunkt der Nachkontrolle (10.60, 95%-CI [0.09, 21.11], $p = 0.047$). Die relative Verbesserung der Hörschwelle lag bei -17.88 % (95%-CI [-38.27, 2.52]) $3PTA_{\text{rel}}$ und -24.91 % (95%-CI [-51.85, 2.02]) $3PTA_{\text{relcontrol}}$.

Behandlungsgruppe PT/ST/TT (n = 34): Die rmANOVA zeigte auch in dieser Behandlungsgruppe einen statistisch signifikanten Effekt ($F(2.13, 70.27) = 4.41$, $p = 0.014$, partielles $\eta^2 = 0.12$). Der Bonferroni-korrigierte post-hoc Test zeigte für die Hörschwellenveränderung des $3PTA_{\text{aff}}$ nach

Primärtherapie eine Verschlechterung (-0.98, 95%-CI [-8.72, 6.76], $p = 1.000$) und nach Sekundärtherapie eine Verbesserung (2.06, 95%-CI [-3.50, 7.62], $p = 1.000$) jeweils ohne statistische Signifikanz. Lediglich für die Veränderung der Hörschwelle nach Tertiärtherapie zeigte sich eine signifikante Verbesserung (8.28, 95%-CI [0.10, 16.47], $p = 0.046$). Prozentual verschlechterte sich die Hörschwelle nach PT um 3.04% (95%-CI[-8.92, 15.00]) $3PTA_{rel}$ bzw. um 4.49 % (95%-CI[-10.88, 19.85]) $3PTA_{relcontrol}$. Die Hörschwellenverbesserung nach ST betrug -1.26 % (95%-CI[-9.43, 6.92]) und nach TT -9.33 % (95%-CI[-20.45, 1.80]) $3PTA_{rel}$ und unter Berücksichtigung des Referenzaudiogrammes nach ST -3.31 % (95%-CI[-14.22, 7.61]) $3PTA_{relcontrol}$ und nach TT -10.26% (95%-CI[-25.56, 5.05]) $3PTA_{relcontrol}$.

Unter Einbezug der Nachkontrolle sank die Fallzahl auf $n = 28$. Hier zeigte sich eine Verbesserung der Hörschwelle nach Nachkontrolle (4.29, 95%-CI [-5.03, 13.60], $p = 1.000$) ohne statistische Signifikanz. Dies entspricht einer relativen Verbesserung von -6.41 % (95%-CI[-21.75, 8.93]) $3PTA_{rel}$ und von -9.49 % (95%-CI[-33.31, 14.33]) $3PTA_{relcontrol}$.

Behandlungsgruppe $\emptyset/ST/\emptyset$ ($n = 17$): Mittels t-Test zeigte sich nach Sekundärtherapie eine signifikante Verbesserung der $3PTA_{aff}$ Hörschwelle (8.04, 95%-CI [2.30, 13.78], $t(16) = 2.97$, $p = 0.009$). Die relative Verbesserung lag bei -14.91 % (95%-CI[-26.98, -2.84]) $3PTA_{rel}$ und -28.11 % (95%-CI[-57.46, 1.24]) $3PTA_{relcontrol}$. Unter Einbezug der Nachkontrolle sank die Fallzahl auf $n = 3$. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl wurde an dieser Stelle auf eine statistische Auswertung verzichtet.

3PTA_{aff} der einzelnen Therapiestufen

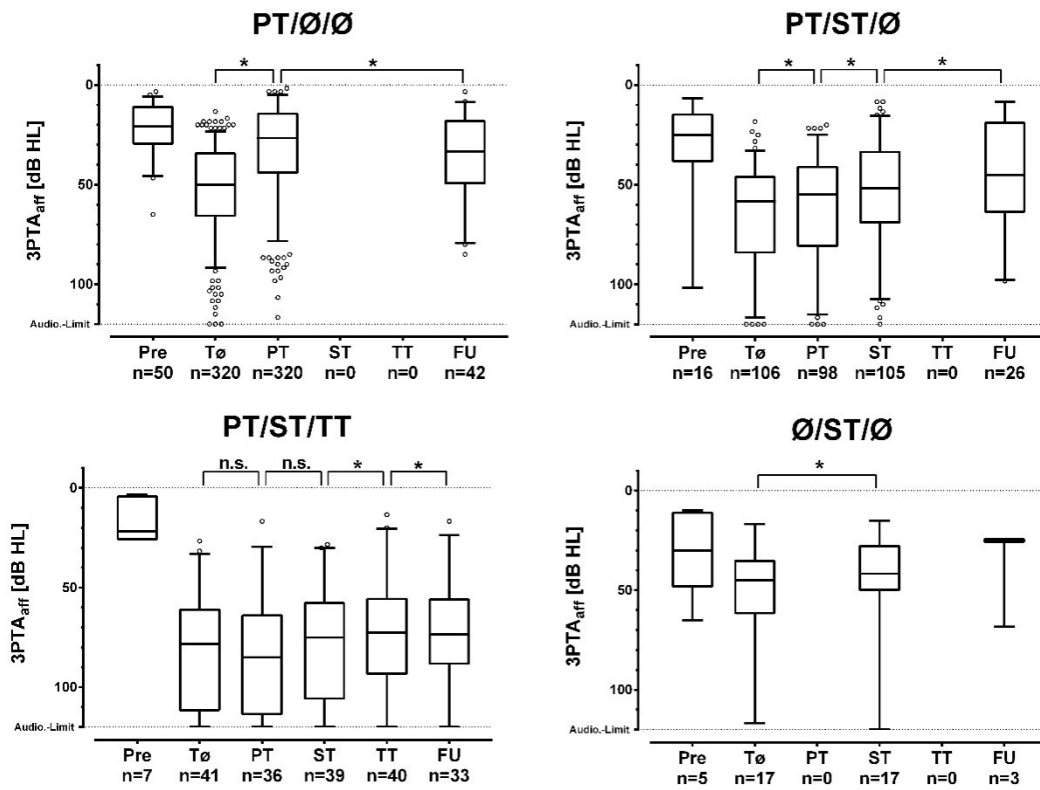


Abbildung 7: Boxplots der Hörschwelle als 3PTA_{aff} nach Therapiestufe. Signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) gemäß der rmANOVA oder t-Test sind mit einem Stern (*) gekennzeichnet, n.s. bezeichnet einen statistisch nicht signifikanten Unterschied.

3PTA_{rel} der einzelnen Therapiestufen

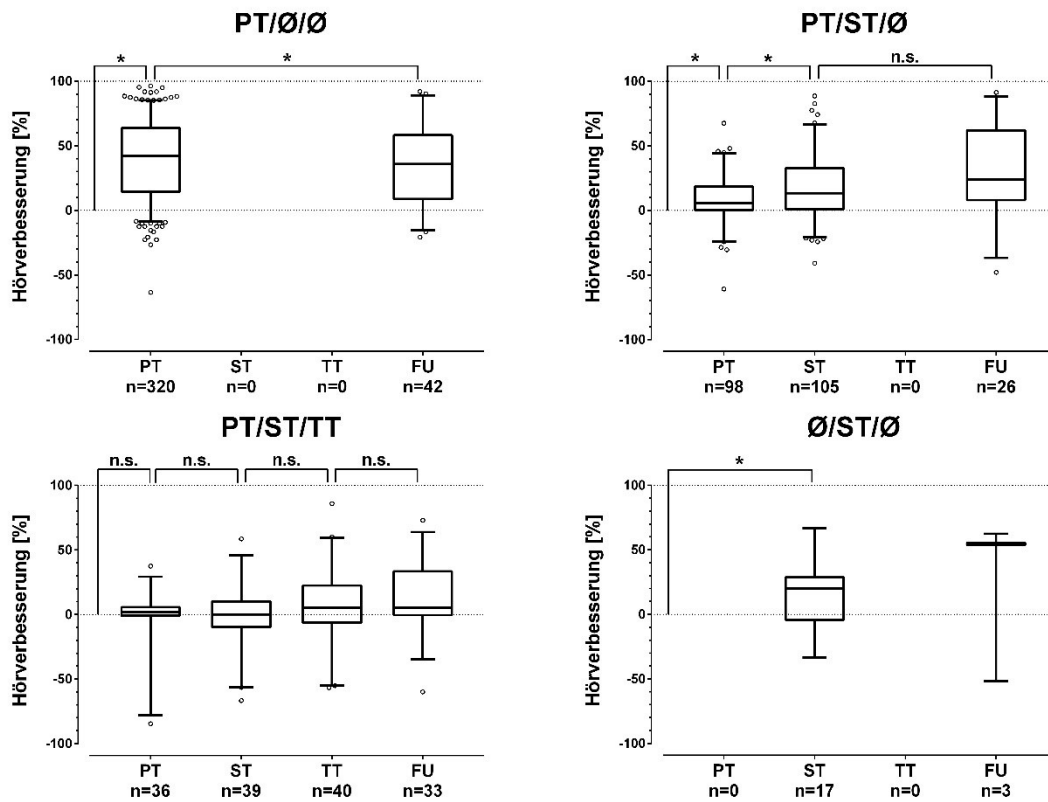


Abbildung 8: Relative Hörschwellenveränderung über den Therapiestufen. Signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) gemäß rmANOVA oder t-Test sind mit einem Stern (*) gekennzeichnet, n.s. bezeichnet einen statistisch nicht signifikanten Unterschied.

3PTA_{relcon} der einzelnen Therapiestufen

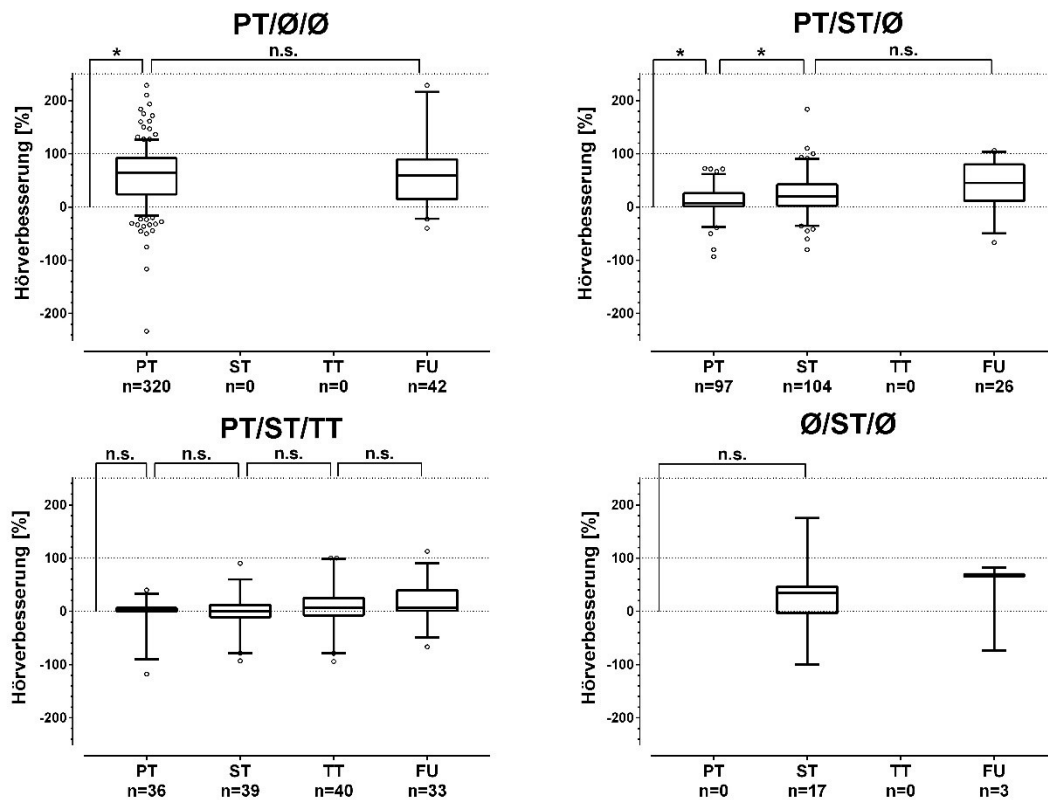


Abbildung 9: Relative Hörschwellenveränderung unter Berücksichtigung des Voraudiogramms je Therapiestufe. Signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) gemäß rmANOVA oder t-Test sind mit einem Stern (*) gekennzeichnet, n.s. bezeichnet einen statistisch nicht signifikanten Unterschied.

4.2.1 Verlauf der Reintonhörschwellen 3PTA_{aff/rel/relcon} bei initialem Hörverlust ≥ 30 dB

Insgesamt zeigten sich im Rahmen der Subgruppenanalyse der Fälle mit initialem Hörverlust ≥ 30 dB nur geringe Unterschiede im Vergleich zu der vorherigen Auswertung aller Fälle (siehe Abb. 10 - 12). Insbesondere in Bezug auf die relativen Hörschwellenveränderungen 3PTA_{rel} sowie 3PTA_{relcon} kann zusammengefasst werden, dass sich die Richtung der mittleren Hörveränderung nie änderte und die Unterschiede der Ergebnisse der paarweisen Vergleiche in den meisten Fällen $< 5\%$ betrug. Der Effekt der Hörschwellenverbesserung war allerdings stets etwas verstärkt. Aus diesem Grund wird im Folgenden nur auf größere Veränderungen der relativen Hörschwellenveränderungen explizit hingewiesen, anstatt jeden einzelnen Wert zu berichten.

Behandlungsgruppe PT/∅/∅ (n = 174): Es zeigte sich nach Primärtherapie im t-Test eine signifikante Verbesserung der Hörschwelle (25.07, 95%-CI [22.11, 18.03], $t(173) = 16.72$, p

<0.001). In Bezug auf das Referenzaudiogramm zeigte sich hier, verglichen mit allen Fällen, die etwas kleinere relative Hörverbesserung von -52.97 % (95%-CI[-58.64, -47.29]) $3PTA_{relcontral}$.

Unter Einbezug der Nachkontrolle sank die Fallzahl auf $n = 25$. Die rmANOVA zeigte einen signifikanten Effekt in der Behandlungsgruppe ($F(1.15, 24.23) = 21.03, p < 0.001$, partielles $\eta^2 = 0.50$). Der Bonferroni-korrigierte post-hoc Test zeigte eine signifikante Verbesserung der Hörschwelle nach Primärtherapie um 21.21 dB $3PTA_{aff}$ (95%-CI [9.48, 32.95], $p < 0.001$). Die Verbesserung der Hörschwelle $3PTA_{aff}$ nach Nachkontrolle war statistisch nicht signifikant (3.67, 95%-CI [-0.94, 8.29], $p = 0.153$). Die geringe Hörverbesserung ohne statistische Signifikanz zeigte sich in diesem Therapieschritt auch bei den Relativwerten. Genauer gesagt zeigte sich eine Hörverbesserung von -5.97 % (95%-CI[-12.45, 0.51], $p = 0.078$) $3PTA_{rel}$ und von -5.75 % (95%-CI[-15.52, 4.02], $p = 0.422$) $3PTA_{relcontral}$.

Behandlungsgruppe PT/ST/∅ (n = 78): Mittels rmANOVA wurde ein signifikanter Effekt für diese Behandlungsgruppe nachgewiesen ($F(1.62, 125.26) = 35.85, p < 0.001$, partielles $\eta^2 = 0.32$). Der Bonferroni-korrigierte post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied sowohl bei der Veränderung der Hörschwelle nach Primärtherapie (7.83, 95%-CI [4.2, 11.46], $p < 0.001$) als auch nach der Sekundärtherapie (8.12, 95%-CI [3.73, 12.51], $p < 0.001$). Unter Einbezug der Nachkontrolle sank die Fallzahl auf $n = 20$. In dieser Auswertung zeigte sich eine große, aber statistisch nicht signifikante Verbesserung der Hörschwelle nach Nachkontrolle (11.00, 95%-CI [-2.18, 24.18], $p = 0.143$).

Behandlungsgruppe PT/ST/TT (n = 29): Die rmANOVA der Behandlungsgruppe zeigte wieder einen signifikanten Effekt ($F(2.16, 60.65) = 4.96, p = 0.009$, partielles $\eta^2 = 0.15$). Der Bonferroni-korrigierte post-hoc Test zeigte für die Hörschwellenveränderung nach Primärtherapie eine Verschlechterung (-1.44, 95%-CI [-10.56, 7.69], $p = 1.000$) und nach Sekundärtherapie eine Verbesserung (2.70, 95%-CI [-3.61, 9.01], $p = 1.000$) jeweils ohne statistische Signifikanz. Lediglich die Veränderung der Hörschwelle nach Tertiärtherapie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung (9.83, 95%-CI [0.64, 19.02], $p = 0.031$). Unter Einbezug der Nachkontrolle sank die Fallzahl auf $n = 20$. Es zeigte sich eine leichte Verbesserung der Hörschwelle nach Nachkontrolle (4.44, 95%-CI [-6.03, 14.92], $p = 1.000$) ohne statistische Signifikanz.

Behandlungsgruppe ∅/ST/∅ (n = 10): Nach Sekundärtherapie zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Hörschwelle (9.17, 95%-CI [0.60, 17.73], $t(9) = 2.42, p = 0.039$). Die prozentuale Hörverbesserung unter Berücksichtigung des Referenzaudiogrammes zeigt die ebenfalls statistisch signifikante Hörverbesserung um -25.67 % (95%-CI[-48.18, -3.16], $t(9) = -$

2.58, $p = 0.030$) $3PTA_{\text{relcontral}}$. Unter Einbezug der Nachkontrolle sank die Fallzahl auf $n = 3$. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl wurde an dieser Stelle auf eine statistische Auswertung verzichtet.

3PTA_{aff} der einzelnen Therapiestufen: initialer Hörverlust $\geq 30\text{dB}$

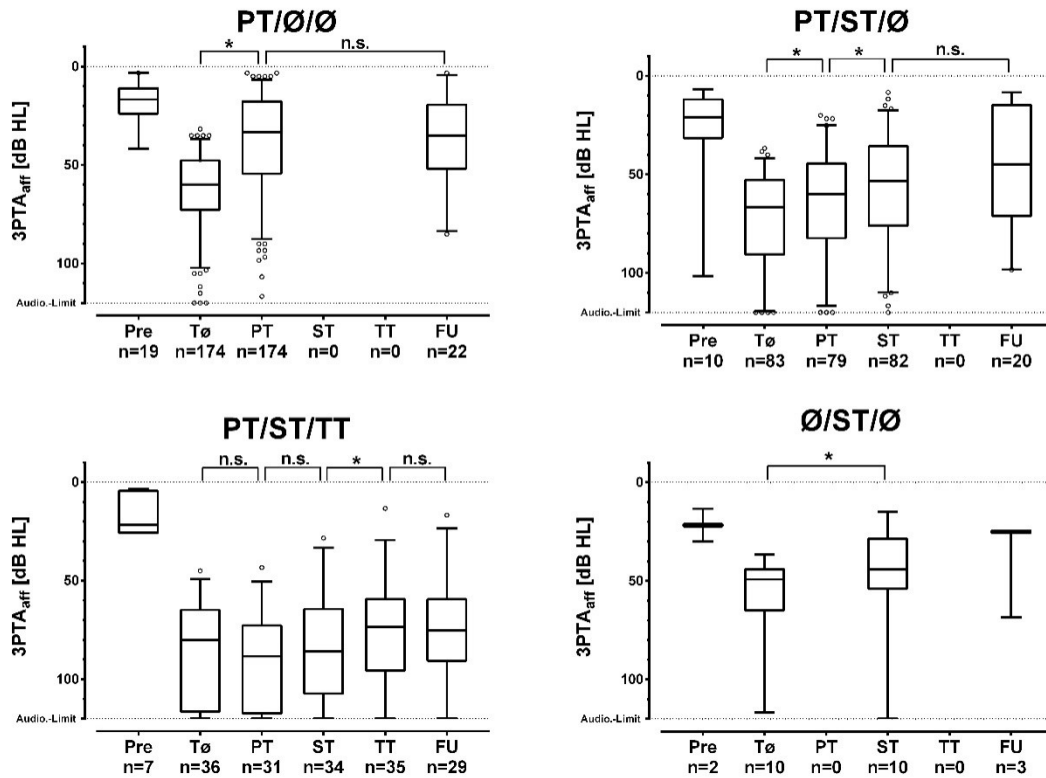


Abbildung 10: Boxplots der Hörschwelle als 3PTA_{aff} nach Therapiestufe mit einem minimalen initialen Hörverlust von 30dB. Signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) gemäß der rMANOVA oder t-Test sind mit einem Stern (*) gekennzeichnet, n.s. bezeichnet einen nicht signifikanten Unterschied.

3PTA_{rel} der einzelnen Therapiestufen: initialer Hörverlust ≥ 30dB

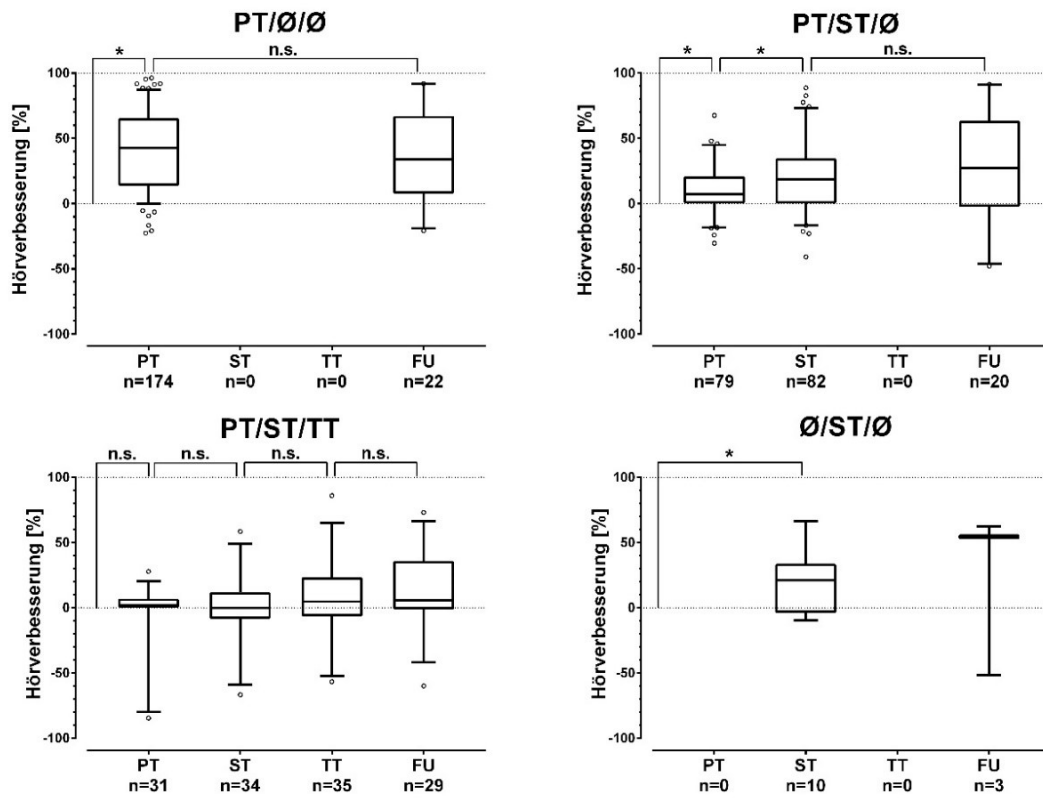


Abbildung 11: Relative Hörschwellenveränderung über den Therapiestufen bei einem initialen Hörverlust von mindestens 30 dB. Signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) gemäß rmANOVA oder t-Test sind mit einem Stern (*) gekennzeichnet, n.s. bezeichnet einen statistisch nicht signifikanten Unterschied.

3PTA_{rel}control der einzelnen Therapiestufen: initialer Hörverlust ≥ 30 dB

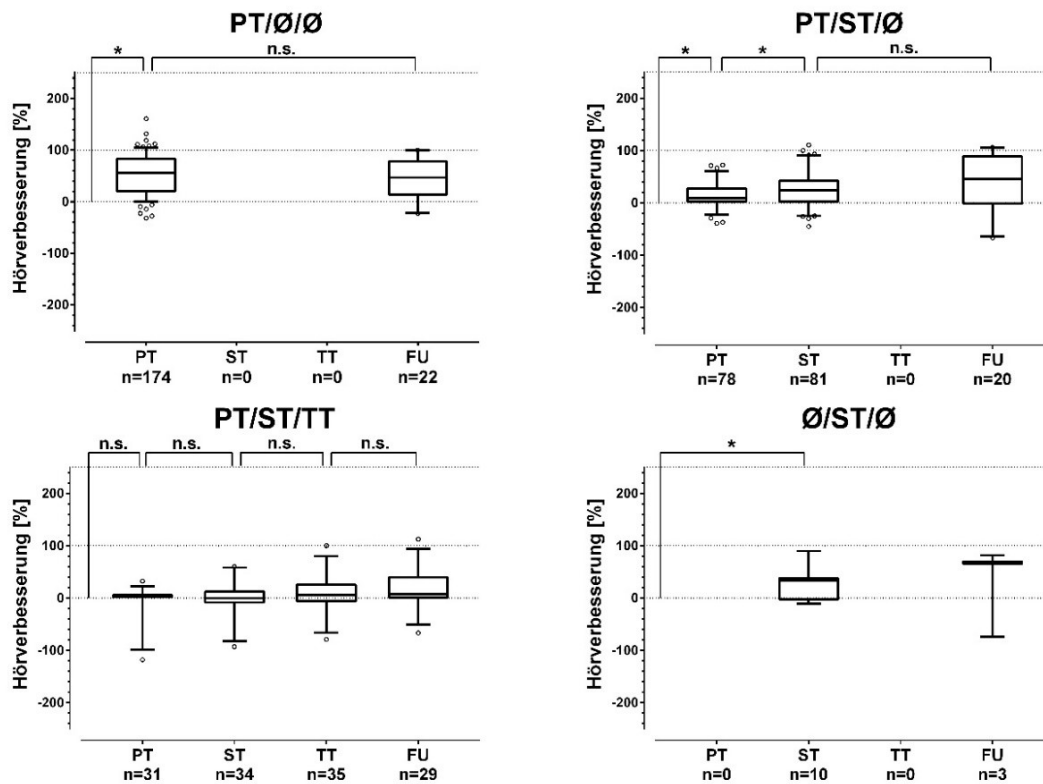


Abbildung 12: Relative Hörschwellenveränderung unter Berücksichtigung des Voraudiogramms je Therapiestufe bei einem initialen Hörverlust von mindestens 30 dB. Signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) gemäß rmANOVA oder t-Test sind mit einem Stern (*) gekennzeichnet, n.s. bezeichnet einen statistisch nicht signifikanten Unterschied.

4.3 Verlauf des Einsilberverstehens bei 65 und 80 dB SPL

Abbildungen 13 und 14 zeigen das prozentuale Einsilberverständnis bei 65 dB SPL (WRS_{65}) und bei 80 dB SPL (WRS_{80}) für jede Therapiestufe und aufgeteilt in die verschiedenen Behandlungsgruppen.

Sprachaudiometrie 65dB und 80dB der einzelnen Therapiestufen

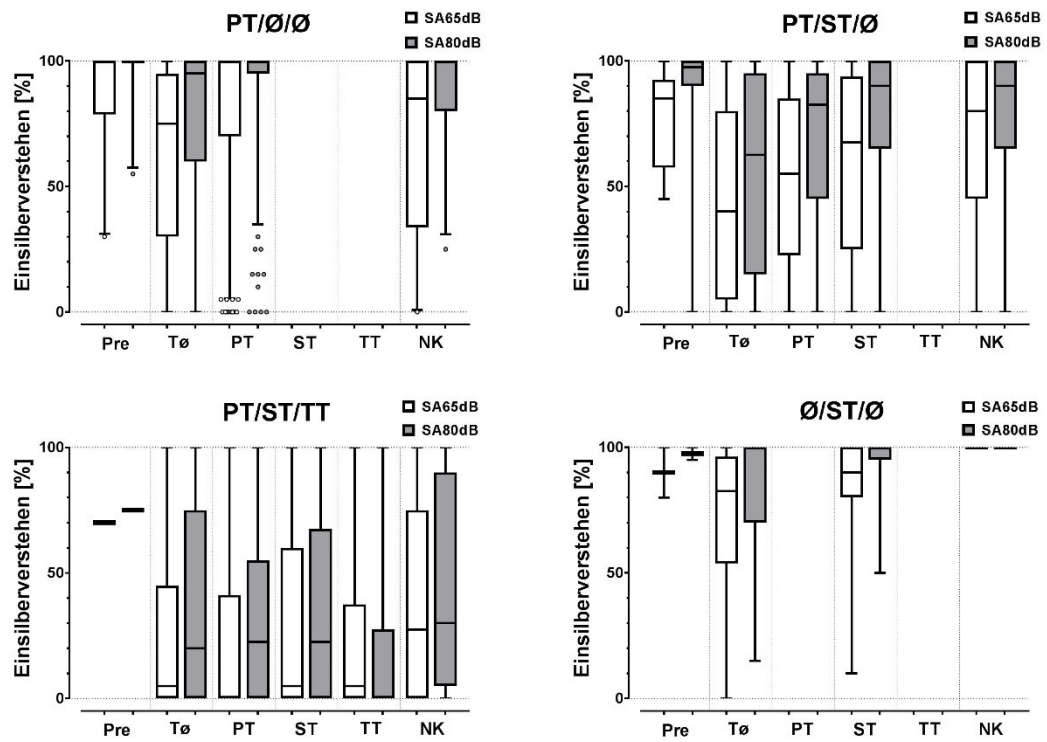


Abbildung 13: Einsilberversprechen bei 65 dB SPL (weiß) und 80 dB SPL (grau) nach Therapiestufe und Behandlungsgruppe aufgeteilt.

Sprachaudiometrie 65dB und 80dB der einzelnen Therapiestufen initialer Hörverlust ≥ 30 dB

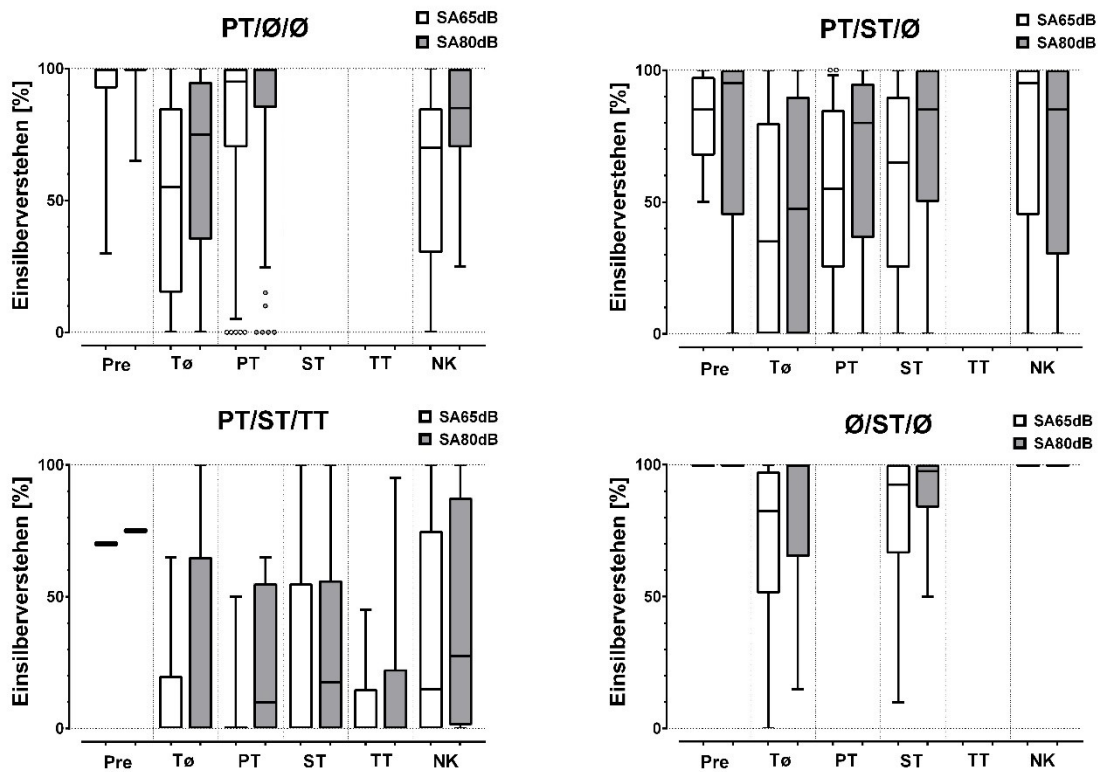


Abbildung 14: Einsilberverstehen bei 65 dB SPL (weiß) und 80 dB SPL (grau) nach Therapiestufe und Behandlungsgruppe aufgeteilt bei einem initialen Hörverlust von mindestens 30 dB.

4.4 Überprüfung der Korrelation zwischen $4PTA_{0,5-4}$ und WRS_{65}

Für alle Werte konnte eine statistisch signifikante ($p < 0.05$), starke Korrelation zwischen dem Einsilberverstehen bei 65 dB (WRS_{65}) bzw. 80 dB (WRS_{80}) und der mittleren Hörschwellenveränderung im 4PTA gezeigt werden. Eine detaillierte Auflistung der Korrelationskoeffizienten findet sich in Tabelle 3. Dieser Zusammenhang ermöglicht es, eine statistische Auswertung des deutlich häufiger gemessenen $4PTA_{0,5-4}$ vorzunehmen um damit möglicherweise Rückschlüsse auf die Veränderung des Einsilberverständnis ziehen zu können.

Tabelle 3: Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen 4PTA_{0,5-4} und WRS₆₅ bzw. WRS₈₀ für die jeweiligen Therapiestufen.

Korrelation zwischen 4PTA _{0,5-4} und WRS _{60/80} je Therapiestufe	Korrelationskoeffizienten für WRS ₆₅ (für alle Werte gilt p < 0,001)	Korrelationskoeffizienten für WRS ₈₀ (für alle Werte gilt p < 0,001)
4PTA / WRS Pre	- 0,89	- 0,77
4PTA / WRS T \emptyset	- 0,85	- 0,89
4PTA / WRS PT	- 0,90	- 0,88
4PTA / WRS ST	- 0,83	- 0,89
4PTA / WRS TT	- 0,72	- 0,74
4PTA / WRS FU	- 0,90	- 0,90

4.5 Verlauf der Reintonhörschwelle als 4PTA_{0,5-4}

Diese Auswertung der mittleren Hörschwelle als 4PTA_{0,5-4} erfolgte analog zu der Auswertung des 3PTA_{aff}. Bei signifikantem Ergebnis in der Auswertung mit der rmANOVA werden nur die Ergebnisse des post-hoc-Tests (paarweise Vergleiche) berichtet.

Behandlungsgruppe PT/ \emptyset / \emptyset (n = 321): Der t-Test ergab eine signifikante Verbesserung der Hörschwelle nach Primärtherapie (13.76, 95%-CI [12.17, 15.34], t(320) = 17.07 p < 0.001). Unter Einbezug der Nachkontrolle sank die Fallzahl auf n = 98. Mittels rmANOVA zeigte sich hier sowohl nach Primärtherapie (11.40, 95%-CI [4.76, 18.04], p < 0.001) als auch zum Zeitpunkt der Nachkontrolle (3.80, 95%-CI [0.83, 6.78], p = 0.008) eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Hörschwellen.

Behandlungsgruppe PT/ST/ \emptyset (n = 98): Die Auswertung mit der rmANOVA zeigte sowohl nach Primärtherapie (4.85, 95%-CI [2.39, 7.30], p < 0.001) als auch nach Sekundärtherapie (5.55, 95%-CI [2.54, 8.56], p < 0.001) eine statistisch signifikante Verbesserung. Unter Einbezug der Nachkontrolle sank die Fallzahl auf n = 42. Auch bei Nachkontrolle zeigte sich eine Verbesserung der Hörschwelle, jedoch ohne statistische Signifikanz (6.75, 95%-CI [-0.92, 14.42], p = 0.110).

Behandlungsgruppe PT/ST/TT (n = 34): Die Auswertung mit der rmANOVA zeigte keinen signifikanten Effekt dieser Behandlungsgruppe ($F(2.24, 73.93) = 1.41, p = 0.250$, partielles $\eta^2 = 0.04$). Die Durchführung eines post-hoc-Tests zeigt somit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Um den Trend der Hörschwellenveränderung abschätzen zu können, werden im Folgenden trotzdem die Differenzen der paarweisen Vergleiche

dargestellt. Nach Primärtherapie zeigte sich eine Verschlechterung der Hörschwelle (-0.96, 95%-CI [-8.74, 6.83], $p = 1.000$). Nach Sekundärtherapie (1.40, 95%-CI [-3.53, 6.32], $p = 1.000$) und nach Tertiärtherapie (4.38, 95%-CI [-3.77, 12.52], $p = 0.846$) zeigte sich jeweils eine Verbesserung der mittleren Hörschwelle. Unter Einbezug der Nachkontrolle sank die Fallzahl auf $n = 28$. Bei der Nachkontrolle zeigte sich ebenfalls eine Verbesserung der mittleren Hörschwelle (5.94, 95%-CI [-1.90, 13.77], $p = 0.284$).

Behandlungsgruppe \emptyset /ST/ \emptyset (n = 17): Der t-Test zeigte eine statistisch nicht signifikante Verbesserung der Hörschwelle nach Sekundärtherapie (4.26, 95%-CI [-1.41, 9.94], $t(16) = 1.59$ $p = 0.131$). Unter Einbezug der Nachkontrolle sank die Fallzahl auf $n = 3$. Eine statistische Auswertung mittels rmANOVA war bei dieser geringen Fallzahl nicht sinnvoll.

4.5.1 Verlauf der Reintonhörschwelle als $4PTA_{0,5-4}$ bei initialem Hörverlust ≥ 30 dB

Behandlungsgruppe PT/ \emptyset / \emptyset (n = 174): Der t-Test ergab eine signifikante Verbesserung der Hörschwelle nach Primärtherapie (18.05, 95%-CI [15.59, 20.50], $t(173) = 14.51$ $p < 0.001$). Unter Einbezug der Nachkontrolle sank die Fallzahl auf $n = 22$. Hier zeigte sich nach Primärtherapie (15.85, 95%-CI [5.03, 26.68], $p = 0.003$) eine statistisch signifikante Hörschwellenverbesserung. Bei der Nachkontrolle (2.88, 95%-CI [-1.63, 7.39], $p = 0.335$) zeigte sich ebenfalls eine Verbesserung der mittleren Hörschwelle, aber ohne statistische Signifikanz.

Behandlungsgruppe PT/ST/ \emptyset (n = 78): Die Auswertung mit der rmANOVA zeigte sowohl nach Primärtherapie (6.17, 95%-CI [3.24, 9.10], $p < 0.001$) als auch nach Sekundärtherapie (6.51, 95%-CI [2.90, 10.11], $p < 0.001$) eine statistisch signifikante Hörverbesserung. Unter Einbezug der Nachkontrolle sank die Fallzahl auf $n = 20$. Auch bei der Nachkontrolle zeigte sich eine Verbesserung der Hörschwelle, allerdings ohne statistische Signifikanz (7.44, 95%-CI [-2.20, 17.07], $p = 0.209$).

Behandlungsgruppe PT/ST/TT (n = 29): Die Auswertung mit der rmANOVA zeigte keinen signifikanten Effekt der Behandlungsgruppe ($F(2.49, 69.80) = 2.27$, $p = 0.099$, partielles $\eta^2 = 0.08$). Die Durchführung eines post-hoc-Tests zeigt somit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Um den Trend der Hörschwellenveränderung abschätzen zu können, werden im Folgenden trotzdem die Differenzen der paarweisen Vergleiche dargestellt. Nach Primärtherapie zeigte sich eine Verschlechterung der Hörschwelle (-1.68, 95%-CI [-10.86, 7.50], $p = 1.000$). Nach Sekundärtherapie (1.94, 95%-CI [-3.73, 7.61], $p = 1.000$) und nach Tertiärtherapie (6.25, 95%-CI [-2.37, 14.87], $p = 0.294$) zeigte sich jeweils eine Verbesserung

der mittleren Hörschwelle. Unter Einbezug der Nachkontrolle sank die Fallzahl auf $n = 24$. Bei der Nachkontrolle zeigte sich wieder eine Verbesserung der mittleren Hörschwelle (5.78, 95%-CI [-2.33, 13.89], $p = 0.371$).

Behandlungsgruppe \emptyset /ST/ \emptyset ($n = 10$): Der t-Test zeigte eine statistisch nicht signifikante Verbesserung der Hörschwelle nach Sekundärtherapie (6.00, 95%-CI [-2.69, 14.69], $t(9) = 1.56$ $p = 0.153$). Unter Einbezug der Nachkontrolle sank die Fallzahl auf $n = 3$. Eine statistische Auswertung mittels rmANOVA war bei dieser geringen Fallzahl nicht sinnvoll.

4.6 Vergleich der mittleren Hörschwelle als $3PTA_{\text{aff}}$ zwischen den Behandlungsgruppen

Abb. 7 und 10 zeigen, dass keine extremen Ausreißer der Messwertverteilungen ($3PTA_{\text{aff}}$ je Therapiestufe) vorlagen. In Abbildung 15 sind die Mittelwerte jeder einzelnen Behandlungsgruppe für jede Therapiestufe und inklusive des entsprechenden 95%-Konfidenzintervalls dargestellt. Besonders hervorzuheben ist hier, dass sich die mittlere Hörschwelle der einzelnen Behandlungsgruppen bereits vor Therapiebeginn in den meisten Fällen deutlich voneinander unterschieden. Die Behandlungsgruppen, welche nur eine Therapiestufe beinhalteten, zeigten mit 52.15 dB $3PTA_{\text{aff}}(\text{PT}/\emptyset/\emptyset)$ und 50.59 dB $3PTA_{\text{aff}}(\emptyset/\text{ST}/\emptyset)$ mit Abstand die geringste mittlere Hörschwelle und somit den geringsten Hörverlust. Die Behandlungsgruppe PT/ \emptyset / \emptyset zeigte in der ANOVA bzw. in dem nach Games-Howell korrigierten post-hoc-test einen mittleren Hörschwellenunterschied von -13.45 dB $3PTA_{\text{aff}}$ (95%-CI [-20.46, -6.43], $p < 0.001$) zu der Behandlungsgruppe PT/ST/ \emptyset sowie den nochmals größeren Unterschied von -29.88 dB $3PTA_{\text{aff}}$ (95%-CI [-41.19, -17.98], $p < 0.001$) verglichen mit der Behandlungsgruppe PT/ST/TT. Aufgrund der geringen Fallzahl der Behandlungsgruppe \emptyset /ST/ \emptyset ($n = 17$) und dem damit verbundenen breiten Konfidenzintervall des Mittelwertes unterschied sich diese Behandlungsgruppe vor Therapiebeginn in der ANOVA statistisch signifikant nur von der Gruppe PT/ST/TT um -31.44 dB $3PTA_{\text{aff}}$ (95%-CI [-50.34, -12.55], $p < 0.001$).

Gruppenvergleich 3PTA_{aff} für jede Therapiestufe

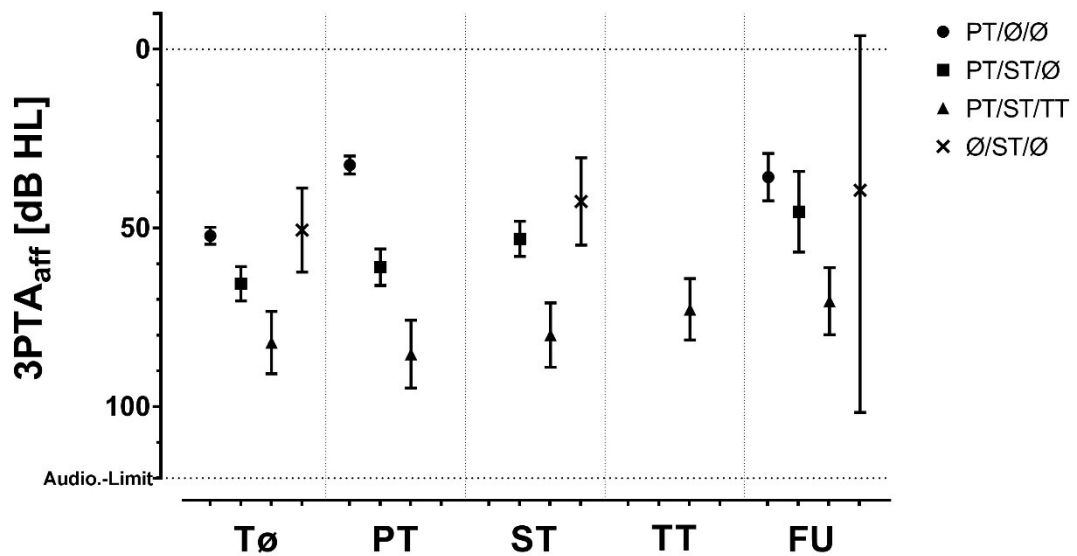


Abbildung 15: Mittlere Hörschwelle der Behandlungsgruppen je nach Therapiestufe. Die Symbole markieren den Mittelwert des 3PTA_{aff} der jeweiligen Behandlungsgruppe und die Antennen zeigen das 95%-Konfidenzintervall dieses Mittelwertes.

4.6.1 Vergleich der mittleren Hörschwelle (3PTA_{aff}) zwischen den Behandlungsgruppen bei initialem Hörverlust ≥ 30 dB

Die Auswertung der Fälle mit einem initialen Hörverlust ≥ 30 dB mit der ANOVA zeigte kaum Unterschiede zu den Ergebnissen aus dem vorausgehenden Kapitel. Die statistischen Signifikanzen und die Richtung der Unterschiede der Hörschwelle waren gleich. Bis auf zwei Ausnahmen waren die Unterschiede der Ergebnisse der paarweisen Vergleiche verglichen mit dem vorigen Kapitel immer <5 dB. Auffällig war allerdings, dass die mittlere Hörschwelle des 3PTA_{aff} durchschnittlich deutlich höher lag. Eine Gegenüberstellung dieser Mittelwerte vor Therapiebeginn findet sich daher in Tabelle 4. Eine Darstellung der Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle der 3PTA_{aff} Hörschwellen bei initialem Hörverlust ≥ 30 dB findet sich in Abbildung 16.

Tabelle 4: Mittlere Hörschwelle des 3PTA_{aff} vor Therapiebeginn jeder Behandlungsgruppe mit Gegenüberstellung aller Fälle und nach Herausfiltern der Fälle mit initialem Hörverlust < 30 dB 3PTA_{aff}.

Behandlungsgruppe	Alle Fälle	Initialer Hörverlust ≥ 30 dB
PT/∅/∅	52.15	63.05
PT/ST/∅	65.60	72.19
PT/ST/TT	82.03	86.48
∅/ST/∅	50.59	57.00

Gruppenvergleich 3PTA_{aff} für jede Therapiestufe, initialer HV ≥ 30 dB

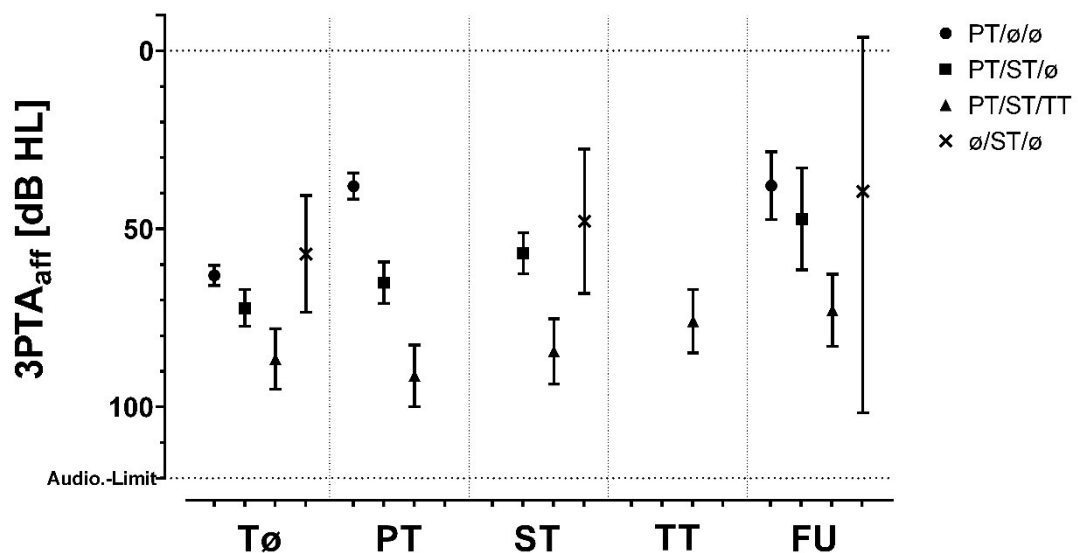


Abbildung 16: Mittlere Hörschwelle 3PTA_{aff} und 95%-Konfidenzintervall der Behandlungsgruppen je nach Therapiestufe bei einem initialen Hörverlust von mindestens 30 dB.

4.7 Darstellung der Remissionsraten

Tabelle 5 zeigt die detaillierte Auflistung der Remissionsraten in Abhängigkeit der Behandlungsgruppen und Therapiestufen einmal für die Gesamtzahl der Fälle sowie für die Fälle mit einem initialen Hörverlust ≥ 30 dB. Eine Darstellung dieser Werte findet sich in den Abbildungen 17 und 18.

Tabelle 5: Remissionsraten bei Patienten in Abhängigkeit von der jeweiligen Behandlungsgruppe

		Remission gesamt				Remission HV \geq 30 dB			
		Fallzahl	Werte in [%]			Fallzahl	Werte in [%]		
			Keine	Teil	Voll		Keine	Teil	Voll
PT/ \emptyset / \emptyset	Nach PT	320	28	23	49	174	29	37	33
	Nach FU	42	33	19	48	22	36	36	27
PT/ST/ \emptyset	Nach PT	98	69	27	4	79	66	33	1
	Nach ST	105	51	33	16	82	45	43	12
	Nach FU	26	35	31	35	20	30	40	30
PT/ST/TT	Nach PT	36	91	8	0	31	90	10	0
	Nach ST	39	74	23	3	34	74	27	0
	Nach TT	40	60	35	5	35	57	40	3
	Nach FU	33	58	37	6	29	55	41	3
\emptyset /ST/ \emptyset	Nach ST	17	41	29	29	10	50	40	10
	Nach FU	3	33	33	33	3	33	33	33

Gruppenvergleiche der Remissionsraten

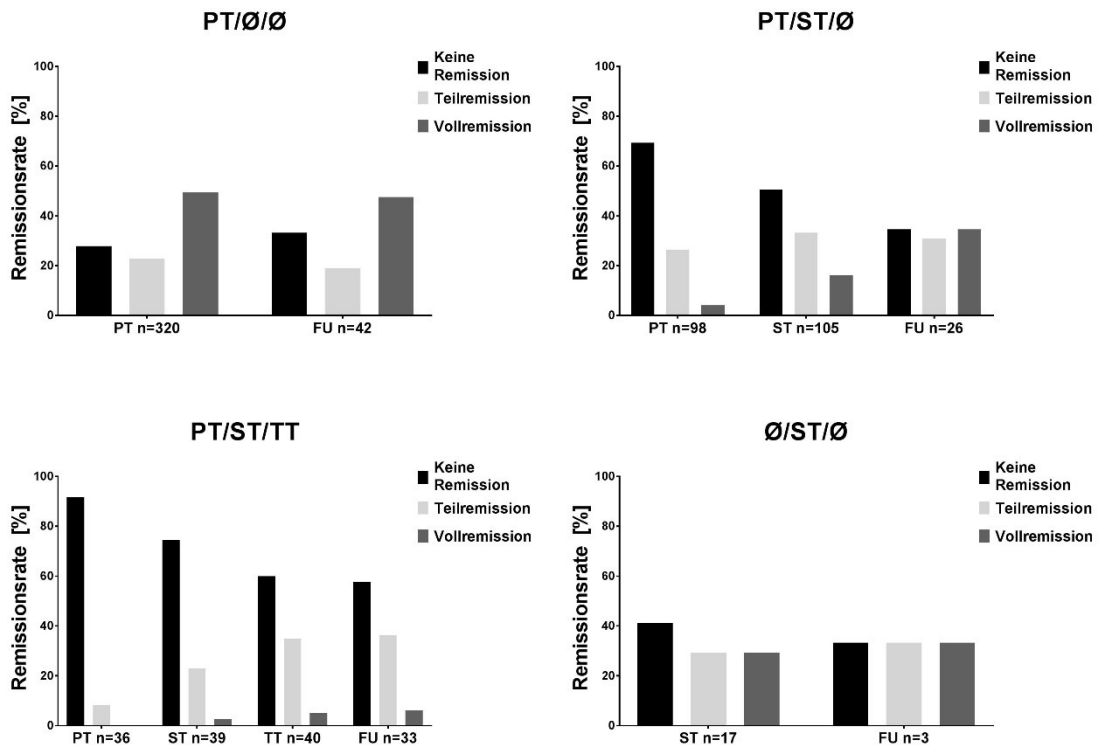


Abbildung 17: Remissionsraten je nach Therapiestufe. Jeweils drei aufeinanderfolgende, verschiedenfarbige Balken stehen in dieser Reihenfolge für "Keine Remission", "Teilremission" und "Vollremission" innerhalb der gleichen Therapiestufe.

Gruppenvergleiche der Remissionsraten initialer Hörverlust ≥ 30 dB

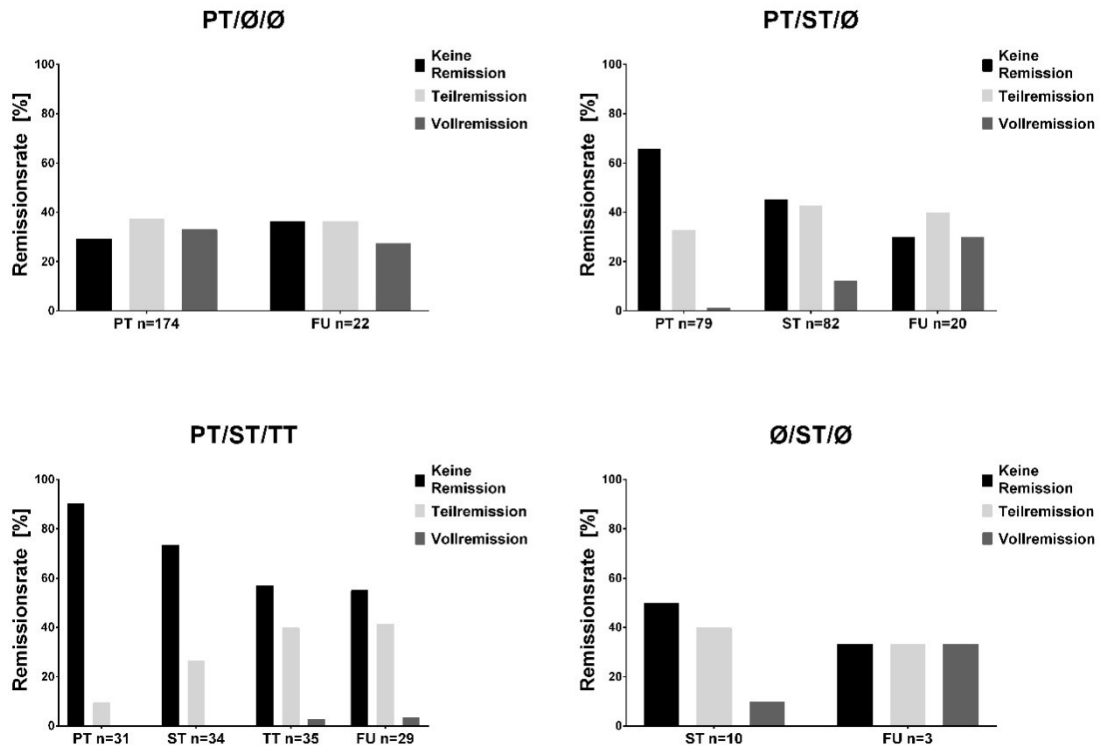


Abbildung 18: Remissionsraten je nach Therapiestufe bei einem initialen Hörverlust von mindestens 30 dB. Jeweils drei aufeinanderfolgende, verschiedenfarbige Balken stehen in dieser Reihenfolge für "Keine Remission", "Teilremission" und "Vollremission" innerhalb der gleichen Therapiestufe.

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Ergebnisse nach Primärtherapie

In den Behandlungsgruppen PT/∅/∅ und PT/ST/∅ zeigte sich nach Primärtherapie jeweils eine deutliche Tendenz zur Hörschwellenverbesserung, wohingegen es in der Gruppe PT/ST/TT sogar zu einer initialen Hörverschlechterung kam. Die mittlere Hörschwellenverbesserung der Gruppe PT/∅/∅ zeigt mit 19.82 dB 3PTA_{aff} (25.07 dB 3PTA_{aff} bei HV30) die mit Abstand größte Hörerholung nach einer Therapiestufe. Prinzipiell war diese Tatsache erwartbar, weil bei den Patienten dieser Behandlungsgruppe PT/∅/∅ die alleinige systemische Prednisolontherapie zur Hörsturzbehandlung ausreichte bzw. keine weitere Therapie gewünscht wurde, höchstwahrscheinlich aufgrund der guten Hörverbesserung nach Primärtherapie.

Die Ergebnisse der Behandlungsgruppe PT/ST/TT nach Primärtherapie waren die Einzigen, welche sogar eine leichte Hörschwellenverschlechterung zeigten. Auch wenn der Effekt der Glukokortikoidtherapie noch nicht sicher nachgewiesen wurde, zeigt sich in den meisten Studien unter Glukokortikoidtherapie zumindest eine Hörschwellenverbesserung (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie 2014; Stachler et al. 2012). Aus diesem Grund kann man davon ausgehen, dass die hier angewandte Primärtherapie höchstwahrscheinlich nicht die Ursache für die Hörverschlechterung dieser Behandlungsgruppe war. Wahrscheinlicher ist, dass der Prozess der initialen Hörverschlechterung bei Auftreten des Hörsturzes, welcher definitionsgemäß bis zu 72h andauern kann (Stachler et al. 2012), zum Zeitpunkt der initialen audiometrischen Untersuchung noch nicht abgeschlossen war. Interessanterweise zeigte sich hier nicht nur die erwartbare unzureichende Hörschwellenverbesserung, sondern sogar ein komplettes Ausbleiben einer Hörverbesserung und somit wahrscheinlich auch ein gänzlich ausbleibender Therapieeffekt.

Das Sprachverstehen, welches aufgrund der geringen Vollständigkeit der sprachaudiometrischen Untersuchungen anhand der Veränderung des 4PTA_{0,5-4} abgeschätzt wird, änderte sich nach Primärtherapie entsprechend nur in den Behandlungsgruppen PT/∅/∅ und PT/ST/∅ statistisch signifikant. Insgesamt sind die Hörveränderungen des 4PTA_{0,5-4} bezogen auf die Ergebnisse der ganzen Studie sehr ähnlich zu den Ergebnissen des 3PTA_{aff}, wobei jedoch die Hörschwellenveränderung bei 4PTA_{0,5-4} wie zu erwarten stets etwas geringer ausgefallen ist. Diese Ähnlichkeit beruht darauf, dass etwa 75% der Fälle ihren maximalen Hörverlust im mittleren Frequenzbereich von 0,5 – 4 kHz hat.

Die Nachkontrolle der nur mit Primärtherapie behandelten Fälle zeigte erneut eine geringe Hörschwellenverbesserung von 4.78 dB 3PTA_{aff}. Die Behandlungsgruppe PT/ø/ø zeigte bezogen auf die Nachkontrolluntersuchung mit Abstand den größten Fallverlust („loss to follow up“). Nur 42 der 320 Patienten (13.13%) sind noch zur Nachkontrolle erschienen. Die deutlich kleinere Anzahl ist nicht repräsentativ für die gesamten Fälle dieser Behandlungsgruppe und die Ergebnisse lassen sich deshalb nicht wirklich miteinander vergleichen. In Abb. 7 kann man erkennen, dass der Median der Hörschwelle und die mittleren Quartile nach FU trotz einer signifikanten Hörverbesserung höher und damit schlechter verglichen mit den Ergebnissen nach Primärtherapie sind. Ursächlich käme in Frage, dass Patienten mit einer sehr guten oder vollständigen Hörerholung vermutlich weniger Interesse an einer Nachkontrolluntersuchung haben und deshalb vermutlich seltener zu diesen Terminen erschienen.

Bei Betrachtung der gesamten Fälle lässt sich bei einer Remissionsrate (Vollremission + Teilremission) von 64.50 % ein gutes Ansprechen der Primärtherapie ableiten. Auch wenn bei Betrachtung einzelner Therapiegruppen teilweise ein Therapieeffekt völlig ausblieb, liefert die deutliche Tendenz einer Hörverbesserung positive Argumente für den Therapieversuch mit hochdosierten systemischen Glukokortikoiden.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ohne Kontrollgruppe lässt sich die Relevanz der eigenen Ergebnisse kaum einschätzen. Daher ist es sehr wichtig Vergleiche zu anderen Studien heranzuziehen, um eine bessere Einordnung der Ergebnisse zu ermöglichen. Ein Vergleich zu anderen Studien ist allerdings aufgrund der großen Inhomogenität der Therapieansätze, der verschiedenen Zeitpunkte der audiologischen Kontrolluntersuchungen und der unterschiedlichen gewählten Zielparameter in den meisten Fällen kaum zu bewerkstelligen. Um trotzdem einen Vergleich zu möglichst vielen Studien zu ermöglichen, werden hier die Ergebnisse verschiedenster Therapieansätze zum Vergleich herangezogen. Solange die Zielparameter mit denen der eigenen Studie übereinstimmen und es sich um die primär angewandte Therapie handelt, erscheint auch ein Vergleich verschiedener Therapieansätze untereinander zumindest richtungsweisend.

Alle zum Vergleich herangezogenen Studien wählten als Einschlusskriterium einen initialen Hörverlust von mindestens 30 dB. Die häufigsten mit der eigenen Studie übereinstimmenden Zielparameter waren zum einen die absolute Hörschwellenerholung gemessen als 4PTA_{0,5-4} und zum anderen die Remissionsraten. Die absolute Hörschwellenveränderung entspricht in diesen Vergleichsstudien immer der Hörveränderung seit der initialen audiometrischen Kontrolle (vor Therapiebeginn). Bei der Definition der Remissionsraten gab es allerdings wieder sehr

verschiedene Ansätze. Häufig stimmte nur entweder die Definition der „Vollremission“ oder die Definition von „keine Remission“ mit der eigenen gewählten Definition überein. In diesen Fällen wurde eine Vergleichbarkeit ermöglicht, indem die Remissionsraten entsprechend in die Kategorien „Vollremission versus keine Vollremission (Keine Remission + Teilremission)“ oder „Remission (Teilremission + Vollremission) versus keine Remission“ zusammengefasst wurden.

Studien mit einer hochdosierten Glukokortikoidtherapie als Primärtherapie eigneten sich aufgrund der hohen Ähnlichkeit des Therapieansatzes am besten für den Vergleich mit der eigenen Studie. Allerdings kontrollierten diese die Hörerholung erst 2-12 Monate nach Therapieende. Dieser Zeitpunkt ist also am ehesten vergleichbar mit der eigenen Nachkontrolle. Therapiert wurde hier meist mit oralen Glukokortikoiden von einer umgerechneten Dosis von ca. 300 mg Prednisolon in einem Zeitraum bis zu 3 Tagen. Zusammengefasst erreichten diese Studien mittlere Hörverbesserungen von 35 und 44.40 dB 4PTA und Remissionsraten von 91 – 100 % (Westerlaken et al. 2007).

Die meisten zum Vergleich geeigneten Studien nutzten hingegen eine gering dosierte orale Glukokortikoidtherapie als Primärtherapie. Dies beruht vermutlich auf der Empfehlung der amerikanischen Leitlinie (Stachler et al. 2012). Diese Studien zeigten nach Primärtherapie eine mittlere Hörschwellenverbesserungen von 16.20 dB 4PTA (Chen et al. 2003) und 17.40 dB 4PTA (Tsounis et al. 2018). Weitere vergleichbare Studien berichteten ausschließlich über die Remissionsraten. Diese lagen nach Primärtherapie zwischen 64.60 % – 78.30 % (Demirhan et al. 2018; Ahn et al. 2008; Aoki et al. 2006). Zu einem mit der Nachkontrolle der eigenen Studie vergleichbaren Zeitpunkt ergaben die tonschwellenaudiometrischen Untersuchungen hier Hörverbesserungen zwischen 13.15 – 33 dB 4PTA (Jiang et al. 2018; Egli Gallo et al. 2013; Swachia et al. 2016; Tsounis et al. 2018; Rauch et al. 2011; Westerlaken et al. 2007) und weiterhin Remissionsraten zwischen 77.10% - 87% (Aoki et al. 2006; Tsounis et al. 2018; Swachia et al. 2016).

Die randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) von Nosrati-Zarenoe und Hultcrantz berechnete die absolute Hörverbesserung ebenfalls anhand der drei meist betroffenen, benachbarten Frequenzen ($3PTA_{\text{aff}}$) (Nosrati-Zarenoe und Hultcrantz 2012). Diese Studie erreichte bei einer Fallzahl von $n = 47$ eine Hörverbesserung von 25.50 dB $3PTA_{\text{aff}}$. 90 Tage nach Therapiebeginn zeigten die Patienten dieser Vergleichsstudie eine weitere Hörerholung von 13.50 dB $3PTA_{\text{aff}}$.

Viele der weiterhin betrachteten Studien mit vergleichbaren Zielparametern kombinierten als primäre Therapie eine systemische mit einer intratympanalen Glukokortikoidtherapie. Tsounis et al. konnten in einer randomisierten, multizentrischen Studie die sehr gute mittlere

Hörverbesserung von 23.40 dB 4PTA nach Primärtherapie erreichen (Tsounis et al. 2018). Die anderen ähnlichen Studien zeigten Remissionsraten zwischen 63.33 % - 73.33 %. Zum Zeitpunkt der Nachkontrolle zeigte sich hier mit Hörschwellenverbesserungen von 13.67 - 34.77 dB 4PTA eine große Streuung der Ergebnisse (Chu et al. 2018; Tsounis et al. 2018; Cheng et al. 2018; Jiang et al. 2018).

Im Vergleich zu den oben genannten Ergebnissen fällt die gemessene mittlere Hörerholung der eigenen Studie insbesondere bei einer Betrachtung der gesamten, also nicht nach Behandlungsgruppe aufgeteilten Fälle deutlich niedriger aus. So konnte nach Primärtherapie eine Hörverbesserung von 12.59 dB 4PTA_{0,5-4} und eine Remissionsrate von 53.87% gemessen werden. Lediglich die isolierte Betrachtung der Behandlungsgruppe PT/ø/ø konnte mit einer Hörverbesserung von 18.05 dB 4PTA_{0,5-4} und einer Remissionsraten von 70.70% vergleichbar gute Ergebnisse erzielen. Weil es der am häufigsten verwendete Zielparameter ist, bot sich hier ein Vergleich der Messwerte als 4PTA_{0,5-4} an. Hier ist aber zu beachten, dass die Vergleichsstudien im Gegensatz zu der eigenen Studie häufig ein Maximum des initialen Hörverlustes im mittleren Frequenzbereich voraussetzten. Dies kann ein Grund dafür sein, dass die Hörverbesserungen der Vergleichsstudien deutlich besser ausfallen. Weitere mögliche Ursachen dafür werden später in dem Kapitel 5.1.2 diskutiert.

Die intratympanale Applikation ermöglicht die höchste Konzentration von Kortikosteroiden im Innenohr ohne Risiko von systemischen Nebenwirkungen und eignet sich somit insbesondere bei chronisch erkrankten Patienten optimal für die Hörsturztherapie (Stachler et al. 2012; Plontke 2017). Aus diesem Grund wenden viele Autoren diesen Therapieansatz schon für die Primärtherapie an. Auch die Patienten der Behandlungsgruppe ø/ST/ø der eigenen Studie erhielten eine intratympanale Injektion von Dexamethason als primäre Therapie. Die Hörverbesserung nach der primären Therapie war in der Behandlungsgruppe ø/ST/ø allerdings deutlich geringer als die der Gruppe PT/ø/ø (6 dB 4PTA versus 18.05 dB 4PTA bzw. Remissionsrate von 50 % versus 70.70 %). Im Vergleich dazu erreichte Tsounis et al. bei primärer ITC eine Hörverbesserung von 22.30 dB 4PTA und Filipo et al. konnte in einer RCT die Remissionsrate von 96% nachweisen (Tsounis et al. 2018). Bei der Nachkontrolle zeigten sich in diesen und weiteren Studien die absoluten Hörschwellenverbesserungen von 14.68 - 30 dB 4PTA und Remissionsraten von 80 % und 90 % (Tsounis et al. 2018; Jiang et al. 2018; Rauch et al. 2011; Swachia et al. 2016).

Die Studie von Jiang et al. war nur für die Vollremission vergleichbar und präsentierte die Ergebnisse zwei verschiedener intratympanaler Therapieansätze. Bei einer ITC mit

Dexamethason 5 mg/ml wurde dort die relativ niedrige Vollremissionsrate von 13.50% nachgewiesen. Die ITC mit 40 mg/ml Methylprednisolon ergab hingegen den sehr hohen Anteil an Vollremissionen von 41.80%. Die absolute Hörerholung dieser beiden Therapiegruppen unterscheidet sich aber nur um < 5 dB voneinander. Dieser Unterschied liegt innerhalb der retest-Variabilität der Tonschwellenaudiometrie (Stachler et al. 2012). Bei dem Unterschied der Hörerholung könnte es sich also theoretisch um einen Messfehler handeln. Trotzdem macht dieser kleine Unterschied eine Differenz von knapp 30% bei der Vollremission aus und bewirkt somit, dass die Ergebnisse der Therapie mit Dexamethason im Vergleich viel schlechter als die Ergebnisse der Therapie mit Methylprednisolon wirken. An diesem Beispiel zeigt sich, dass ein alleiniger Vergleich von Vollremissionsraten wahrscheinlich nur eingeschränkt relevant für die Beurteilung des Therapieerfolges ist. Die Betrachtung der kombinierten Remissionsrate (Voll- + Teilremission) ist für die Beurteilung des Therapieerfolges in vielen Fällen vermutlich aussagekräftiger.

Einige der zuvor genannten Studien untersuchten zusätzlich eine Kontrollgruppe, welche entweder keine Therapie oder eine Placebo-Therapie erhielt. Nosrati-Zarenoe und Hultcrantz zeigten eine sehr gute Hörverbesserung von 26.40 dB $3PTA_{\text{aff}}$ unter Placebothherapie welche sich 90 Tage nach Primärtherapie noch um weitere 8.70 dB $3PTA_{\text{aff}}$ verbesserte (Nosrati-Zarenoe und Hultcrantz 2012). Chen et al. konnten bei ihrer Kontrollgruppe ohne Therapie eine Hörverbesserung von 11.70 dB $4PTA$ nachweisen, welche vergleichbar ist mit den in der eigenen Studie gemessenen 12.59 dB $4PTA_{0,5-4}$ nach Primärtherapie (Chen et al. 2003). In der randomisierten, kontrollierten Studie von Filipo et al. zeigte sich hingegen mit einer Remissionsrate von nur 20% eine vergleichsweise sehr geringe Hörverbesserung nach einer Placebo-Therapie in Form einer intratympanalen Injektion von Saline Lösung (Filipo et al. 2013).

Die qualitativ hochwertige RCT von Nosrati-Zarenoe und Hultcrantz zeigte keine Wirksamkeit der oralen Glukokortikoidtherapie mit 60 mg Prednisolon verglichen mit einer Placebo-Therapie (Nosrati-Zarenoe und Hultcrantz 2012). Aufgrund dieser Ergebnisse wird die Therapie mit niedrig dosierten, oralen Glukokortikoiden von der AWMF-Leitlinie nicht empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie 2014). Weiterhin basiert die Empfehlung einer hochdosierten, intravenös applizierten Prednisolon-Therapie von der AWMF Leitlinie unter anderem auf den Ergebnissen einer Studie von Niedermeyer et al., welche erst ab einer Dosis von 250 mg Prednisolon i.v. eine signifikante Erhöhung des Kortison-Spiegels im Innenohr gegenüber Placebo nachweisen konnte (Niedermeyer et al. 2003). Den Empfehlungen der deutschen Leitlinie für Hörsturztherapie entsprechend wurde die Therapie mit hochdosiertem, intravenösem Prednisolon auch im Universitätsklinikum Halle (Saale) im

Zeitraum der Datenerhebung angewendet (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie 2014; Plontke 2017; Niedermeyer et al. 2003). Trotzdem zeigt ein großer Teil der vergleichbaren Studien unter der Therapie mit niedrig dosierten Glukokortikoiden eine größere Hörerholung im Vergleich zu der eigenen Studie.

Eine mögliche Ursache für die schlechtere Hörerholung ist, dass die Ausschlusskriterien in der eigenen Studie nicht streng genug gewählt wurden. Fast alle verglichenen Studien hatten deutlich striktere Auswahlkriterien. Eine Hörschwelle <55 dB, ein ungleiches Hörvermögen beider Ohren vor dem Hörsturz, ein stattgehabter Hörverlust auf dem betroffenen Ohr ungeachtet der Ursache oder auch nur eine HNO-ärztliche Vorstellung in der Vergangenheit sind nur einige Beispiele für Ausschlusskriterien der verglichenen Studien, welche in der eigenen Studie keine Anwendung fanden. Diese strengeren Auswahlkriterien bewirken, dass die untersuchten Patienten möglichst einheitlich sind. Dadurch soll eine optimale Messung des Therapieeffektes unter Ausschluss aller möglichen, die Ergebnisse verfälschenden, Variablen gewährleistet werden. Dies ermöglicht eine gute Darstellung des reinen und ggf. maximalen Therapieerfolges bei optimalen Voraussetzungen und erhöht die Sicherheit, Patienten mit einer nicht-idiopathischen Genese des Hörverlustes richtigerweise auszuschließen (Stachler et al. 2012; Witsell et al. 2018). Wenn alle Studien, welche die Hörsturztherapie untersuchen, die gleichen Ausschlusskriterien anwenden würden, so würde dies außerdem zu einer verbesserten Vergleichbarkeit des Therapieerfolges führen. Andererseits spiegelt solch eine strenge Selektion der Patienten dafür schlechter einen in der klinischen Anwendung realistischen Therapieerfolg wider.

Da die finale Hörschwelle nach Durchführung einer Therapie bei vielen Patienten erst nach 1 bis 3 Monaten erreicht wird (Stachler et al. 2012), ist möglicherweise der Zeitpunkt der audiometrischen Kontrolle direkt nach Primärtherapie nicht repräsentativ für den finalen Therapieerfolg. Es ist denkbar, dass verschiedene Patienten die finale Hörschwelle nach abgeschlossener Therapie unterschiedlich schnell erreichen. In diesem Fall würde erst die Nachkontrolluntersuchung eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse ermöglichen. Die eigenen Nachkontrolluntersuchungen zeigten aber leider, insbesondere bezogen auf die Behandlungsgruppe PT/ø/ø, eine derart geringe Fallzahl, dass diese Werte nicht besonders repräsentativ für die eigenen Ergebnisse sind.

Die meisten der betrachteten Studien hatten, verglichen mit der eigenen Studie, eine deutlich kleinere Fallzahl. Daraus resultiert dann auch ein größeres Konfidenzintervall für den wahren

Wert der Hörverbesserung. Es ist also rein hypothetisch möglich, dass die Hörverbesserung in vielen Vergleichsstudien aufgrund der geringen Fallzahl überschätzt wurde.

5.1.3 Ergebnisse nach Sekundärtherapie

Im Gegensatz zu den Ergebnissen nach Primärtherapie zeigten nach Sekundärtherapie alle Behandlungsgruppen eine Hörverbesserung. Insgesamt fiel der Therapieeffekt der Sekundärtherapie aber im Vergleich etwas kleiner aus. Die größte mittlere Hörverbesserung zeigte sich in der Behandlungsgruppe \emptyset /ST/ \emptyset mit 8.04 dB $3PTA_{\text{aff}}$ (14.91% $3PTA_{\text{rel}}$ bzw. 28.11% $3PTA_{\text{relcontrol}}$). Die absolute Hörschwellenverbesserung dieser Gruppe ist sehr ähnlich zu der Behandlungsgruppe PT/ST/ \emptyset (7.05 dB $3PTA_{\text{aff}}$, 10.21% $3PTA_{\text{rel}}$, 14.90% $3PTA_{\text{relcontrol}}$), obwohl die Patienten der letzteren Gruppe bereits eine vorausgehende Hörschwellenverbesserung durch die Primärtherapie erfuhren und somit theoretisch weniger Potenzial für die verbleibende Hörerholung hatten. Allerdings spiegeln die größeren relativen Hörschwellenverbesserungen hier gut wider, dass der initiale Hörverlust, also der Ausgangswert, in der Gruppe \emptyset /ST/ \emptyset etwas geringer ausfiel. In der Gruppe PT/ST/TT zeigte sich mit einer Verbesserung von 2.06 dB $3PTA_{\text{aff}}$ (1.26% $3PTA_{\text{rel}}$ bzw. 3.31% $3PTA_{\text{relcontrol}}$) nach Sekundärtherapie nur eine sehr geringe Veränderung der Hörschwelle. Aufgrund des großen Unterschiedes in der Fallzahl der beiden Gruppen ($n_{\text{PT/ST}/\emptyset} = 106$; $n_{\emptyset/\text{ST}/\emptyset} = 17$; $n_{\text{PT/ST/TT}} = 41$) sind diese Ergebnisvergleiche aber sehr ungenau.

In Bezug auf die Remissionsraten ergaben sich an dieser Stelle die folgenden Besonderheiten. In der Gruppe PT/ST/ \emptyset erfolgte trotz des hohen Anteils an keiner Remission (50.50%) bei diesen Patienten keine weitere Eskalation der Therapie. Auf mögliche Gründe für diese Entscheidung wird später noch einmal im Detail eingegangen. Die Behandlungsgruppe PT/ST/TT beinhaltete nach ST bereits einen Patienten mit Vollremission. Dies ist allerdings kritisch zu hinterfragen, weil dieser Patient trotz angeblicher Vollremission noch die Tertiärtherapie durchlaufen hat. Am wahrscheinlichsten ist in diesem Fall, dass das Referenzaudiogramm nicht das tatsächliche Hörvermögen widerspiegelt und dass es sich in diesem Fall eigentlich nur um eine Teilremission handelt.

Die absolute Hörverbesserung wurde durch den HV30-Ausschluss nach Sekundärtherapie in allen Behandlungsgruppen nur geringfügig größer (<2 dB). Die Relativwerte zeigen sogar eine geringfügig kleinere prozentuale Hörverbesserung. Insgesamt sind die Unterschiede aber so gering, dass man von einem ähnlichen Therapieeffekt unabhängig von der Intensität des initialen Hörsturzes ausgehen kann.

Zum Zeitpunkt der Nachkontrolle zeigte sich in der Gruppe PT/ST/∅ eine vergleichsweise hohe Hörerholung von 10.60 dB 3PTA_{aff} (17.88% 3PTA_{rel} und 24.91% 3PTA_{relcontrol}). Im Vergleich der Behandlungsgruppen ist dies die größte Hörerholung nach FU und zeigt außerdem als einzige Gruppe eine mittlere Hörschwellenverbesserung > 10 dB 3PTA_{aff} nach FU. Im mittleren Frequenzbereich war die Hörverbesserung mit 6.75 dB 4PTA aber deutlich geringer ausgeprägt.

Zusammengefasst konnte mit der Sekundärtherapie insgesamt eine Remission bei ca. 45 % der Fälle erreicht werden. Die Ansprechrate der Therapie ist somit verglichen mit der Primärtherapie etwas geringer. Beachtlich ist aber insbesondere die weiterhin gute Hörerholung, welche sich bei vielen Fällen trotz bereits erfolgter Primärtherapie einstellte.

Eine Studie von Taha et al. kontrollierte die Hörveränderung vor und nach der ITC als „salvage therapy“ (ITC mit 1ml Dexamethason 10 mg/ml 2xtgl. für 7d). In dieser Studie zeigte sich aufgrund der Sekundärtherapie bei den 103 Patienten eine mittlere Hörverbesserung von 4.50 dB 4PTA. Weiterhin berichteten Taha et al. eine Teilremission (Hörverbesserung ≥ 10 dB) bei 20% der behandelten Patienten (Taha et al. 2019). Die eigene Studie zeigte im Vergleich dazu die etwas größere mittlere Hörverbesserung von 6.50 dB 4PTA_{0,5-4} und mit 42.70% eine deutlich größere Teilremissionsrate nach Sekundärtherapie.

Weitere vergleichbare Studien berichteten über eine Hörerholung, die erst zu einem Zeitpunkt eintrat, welcher mit der eigenen Nachkontrolle vergleichbar war. Um hier einen Vergleich zu ermöglichen, musste zuvor noch die Hörverbesserung der Behandlungsgruppe PT/ST/∅ zum Zeitpunkt der Nachkontrolluntersuchung, abzüglich der Hörerholung aufgrund der Primärtherapie, errechnet werden. Hier ergab sich eine Hörverbesserung von 11.94 dB 4PTA_{0,5-4}. Eine intratympanale Injektion nach erfolgloser Primärtherapie führte in den vergleichbaren Studien zu Hörverbesserungen von 7.80 – 18.70 dB 4PTA (Li et al. 2011; Wu et al. 2011; Chou et al. 2013; Yang et al. 2013). Chou et al. verglichen zusätzlich noch eine intermittierende ITC mit insgesamt viermaliger intratympanaler Injektion von Dexamethason mit einer beinahe kontinuierlichen Applikation von Dexamethason über einen Mittelohr-Katheter. Die intratympanale Injektion erreichte eine mittlere Hörverbesserung von 10.70 dB 4PTA und die kontinuierliche Applikation die etwas bessere Hörverbesserung von 15 dB 4PTA (Chou et al. 2013). Die vergleichbaren Remissionsraten rangierten von 31.20 – 44.40 % (Vanwijck et al. 2019; Li et al. 2011; Chou et al. 2013; Wu et al. 2011) bzw. 53,30 % bei kontinuierlicher Applikation mittels Mittelohr Katheter (Chou et al. 2013).

Einige Studien berichteten lediglich von der Hörschwellenveränderung welche sich nach beendeter Therapie im Vergleich zu dem initialen Hörtest direkt nach Auftreten des Hörsturzes

ergab ($4\text{PTA}_{T_0} - 4\text{PTA}_{\text{ST/FU}}$). Die eigene Studie zeigte für die Behandlungsgruppe PT/ST/∅ zum Zeitpunkt der Nachkontrolle eine Hörverbesserung von 14.81 dB $4\text{PTA}_{0,5-4}$ seit dem initialen Audiogramm (T_0). Die von der Methodik her vergleichbaren Studien zeigten jeweils größere Hörverbesserungen von 20.69 dB – 26.5 dB (Chu et al. 2018; Covelli et al. 2018; Rauch et al. 2011).

Auch die Spontanremission wurde nach erfolgloser primärer, systemischer Kortikosteroid-Therapie untersucht. In einer Studie von Covelli et al. wurde eine Kontrollgruppe von 255 Patienten beobachtet, welche nach erfolgloser Primärtherapie (Hörverbesserung < 20dB) keine weitere Therapiemaßnahmen erhielten. Als Zielkriterium wurde die Hörveränderung 30-45 Tage nach Auftreten der Beschwerden untersucht und mit dem Audiogramm zum Zeitpunkt T_0 verglichen. Dabei konnten Covelli et al. die sehr hohe mittlere Hörverbesserung von 27.90 dB 4PTA unter Spontanremission nachweisen. Interessanterweise sind diese Ergebnisse sogar geringfügig besser als die in der gleichen Studie von Covelli et al. ermittelten Ergebnisse nach Sekundärtherapie. Dort wurde eine Hörverbesserung von 26.50 dB bei einer Fallzahl von $n = 84$ erreicht. Die Definition einer erfolglosen Hörverbesserung nach PT bei einer Hörverbesserung < 20 dB ist allerdings überraschend weiträumig gewählt. In den meisten anderen Studien wurde eine erfolglose Primärtherapie bei einer Hörverbesserung < 10 dB angenommen. Außerdem wurde zu der Spontanremission die Hörverbesserung nach Primärtherapie hinzugezählt, wobei diese bereits bis zu 15 dB betragen konnte. Trotzdem sollte nicht vernachlässigt werden, dass Spontanheilung und ITC in dieser Studie etwa den gleichen Therapieerfolg erzielten.

In der Studie von Li et al. konnte nach erfolgloser PT (mittlere Hörverbesserung von 3.30 dB 4PTA) hingegen nur eine weitere Spontanremission von 0.90 dB 4PTA zwei Monate nach Ende der PT nachgewiesen werden. Die ITC als Sekundärtherapie erbrachte in dieser Studie hingegen eine Hörverbesserung von 7.80 dB 4PTA . Wu et al. kontrollierten in einer doppelblinden RCT die Hörveränderung nach ITC als ST im Vergleich zu einer intratympanalen Injektion von Placebo als ST (Injektion von Kochsalzlösung). Seit der Primärtherapie konnte in dieser Studie nach ITC eine mittlere Hörverbesserung von 9.70 dB 4PTA und nach intratympanaler Placebo-Therapie eine Hörverbesserung von 4.50 dB 4PTA gemessen werden. Diese verschiedenen Studien zur Spontanremissionen als Sekundärtherapie können aufgrund der Unterschiede in Voraussetzungen und ermittelten Endpunkten nicht wirklich miteinander verglichen werden. Dennoch sollte dem Vergleich zwischen der Spontanerholung und der in derselben Studie erreichte Hörverbesserung nach Sekundärtherapie Beachtung geschenkt werden. Da die Spontanheilung teilweise vergleichbare Ergebnisse erzielen konnte, muss dieser Therapieansatz weiterhin kritisch hinterfragt werden.

5.1.4 Ergebnisse nach Tertiärtherapie

Während die ersten beiden Therapiestufen PT und ST in der Gruppe PT/ST/TT fast keinen Effekt zeigten, war der Therapieeffekt nach Tertiärtherapie mit einer Hörverbesserung von mittleren 8.28 dB $3PTA_{\text{aff}}$ (9.33% $3PTA_{\text{rel}}$ und 10.26% $3PTA_{\text{relcontrol}}$) im Vergleich dazu relativ groß und zeigte auch statistische Signifikanz ($p = 0.046$). Die mittlere Hörschwellenerholung war mit < 10 dB $3PTA_{\text{aff}}$ insgesamt zwar immer noch verhältnismäßig gering, es ist aber dennoch erstaunlich, dass mit der Tertiärtherapie noch solch ein großer Therapieeffekt erreicht werden konnte, nachdem die Primär- und Sekundärtherapie annähernd keine Wirksamkeit zeigten. Gleichzeitig muss man aber auch vorsichtig sein, den Therapieeffekt nicht zu überschätzen. Aufgrund der relativ kleinen Fallzahl von $n = 40$ und der großen Unterschiede bei der Hörschwellenerholung, zeigte dieses Ergebnis eine sehr große Varianz (95%-CI der mittleren Hörschwellenerholung nach TT [0.10; 16.47], Standardfehler 2.91). Mit einem Anteil von 60% zeigte sich auch in dieser Behandlungsgruppe ein sehr hoher Anteil an Fällen mit keiner Remission und lediglich 5% zeigten eine Vollremission. Der geringe Anteil an Vollremissionen kommt u.a. dadurch zustande, dass viele Patienten in dieser Behandlungsgruppe einen sehr starken initialen Hörverlust hatten. In Abbildung 7 kann man erkennen, dass der initiale Hörverlust in der Gruppe PT/ST/TT mit über 50% der Fälle > 75 dB $3PTA_{\text{aff}}$ (Zeitpunkt T_0) beträgt und damit deutlich höher liegt als in den übrigen Behandlungsgruppen (s.a. Abb. 15 und 16). Der hohe Anteil an Fällen mit keiner Remission spricht bei der gleichzeitig relativ hohen mittleren Hörschwellenverbesserung dafür, dass wenige Patienten dieser Behandlungsgruppe verhältnismäßig stark von der TT profitierten, während ein Großteil der Patienten auch nach dieser letzten Therapiestufe weiterhin keine Hörschwellenverbesserung zeigte.

Die Hörschwellenverbesserung im $4PTA_{0,5-4}$ war mit 4.38 dB bzw. 6.25 dB HV30 deutlich geringer verglichen mit $3PTA_{\text{aff}}$. Dies könnte darauf hinweisen, dass die Tertiärtherapie eine bessere Wirksamkeit im Hochtonbereich zeigt. Das deckt sich mit der bereits zuvor erwähnten Vermutung, dass aufgrund der mittels Diffusion aufgenommenen Medikation eine größere Wirkstoffkonzentration und damit eine größere Wirksamkeit an der Basis der Cochlea resultiert.

Interessanterweise ist zum Zeitpunkt der Nachkontrolle (FU) der Betrag der $4PTA$ Hörerholung (5.78 dB $4PTA$) größer gegenüber dem der $3PTA$ Hörerholung (4.44 dB $3PTA_{\text{aff}}$), also genau umgekehrt zu den Ergebnissen nach TT. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die langzeitige Hörerholung möglicherweise unabhängig von dem Therapieeffekt und somit der Spontanerholung zuzuschreiben ist.

Die im Folgenden aufgeführten Studien untersuchten jeweils die Hörverbesserung nach einer Tympanotomie mit Einlage eines Cortisonschwämmchens als Tertiärtherapie - nach vorheriger frustraner systemischer- und intratympanaler Cortisontherapie (ITC).

Si et al. unterteilte die 20 untersuchten Patienten noch in eine Interventionsgruppe, welche nach der o.g. Tympanotomie mit zusätzlicher ITC behandelt wurden und eine Kontrollgruppe welche ausschließlich eine Fortführung der ITC erhielten. Die audiologischen Kontrolluntersuchungen erfolgten einen Monat nach Beginn der Tertiärtherapie. Si et al. berichteten von einer Hörerholung von 2.11 dB 4PTA für die Kontrollgruppe und der erheblich höheren Hörerholung von 20.38 dB 4PTA in der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe zeigten 100 % der Fälle keine Remission, wohingegen die Interventionsgruppe für je 50 % der Fälle keine Remission bzw. eine Remission nachweisen konnte (Si et al. 2018). Es ist denkbar, dass der erhebliche prätherapeutische Hörverlust von mittleren 92.40 dB für die sehr hohe absolute Hörverbesserung mitverantwortlich ist (s.a. Kapitel 5.2.3). Eine ähnlich gute Hörerholung zeigte eine Studie von Loader et al., welche die Hörerholung von 25 Patienten nach Tertiärtherapie untersuchte. Die audiometrischen Messungen erfolgten prä- und postoperativ, wobei nur die Knochenleitung gemessen wurde. Die postoperative Hörerholung betrug in dieser Studie 20.40 dB 4PTA (Knochenleitung) und die Remissionsrate lag bei 52 % (Loader et al. 2013). Diese Ergebnisse sind also sehr ähnlich zu den zuvor genannten Ergebnissen von Si et al.. Obwohl die mittlere Hörerholung dieser beiden Studien deutlich höher liegt als die 6.25 dB 4PTA der eigenen Studie, ist der Unterschied der Remissionsraten deutlich geringer (Remission von 42.90% in der eigenen Studie). Mit anderen Worten ist die Ansprechrate der Tertiärtherapie in allen drei Studien vergleichbar groß, nur der Therapieeffekt unterscheidet sich erheblich.

Eine Studie von Plontke et al. untersuchte bei 5 Patienten den Effekt einer Tympanotomie mit Implantation eines Dexamethason Medikamententrägers als Sekundärtherapie nach einer erfolglosen Primärtherapie mit systemischem Prednisolon (Plontke et al. 2014). Der Therapieeffekt wurde hier allerdings erst mittlere 217 Tage nach Intervention untersucht und ist damit eher vergleichbar mit den Ergebnissen der Nachkontrolle dieser eigenen Studie. Plontke et al. konnte die sehr hohe mittlere Hörverbesserung von 31 dB 4PTA bei einer Remissionsrate von 60 % messen. Die eigene Studie zeigte in der Behandlungsgruppe PT/ST/TT nach der ST bis zum Zeitpunkt der Nachkontrolle - dies stellt den am besten vergleichbaren Untersuchungszeitraum dar - eine Hörverbesserung von 11.04 dB 4PTA HV30.

5.1.5 Ergebnisse der Nachkontrolle

Insgesamt erfolgte bei 104 der 491 Fälle eine Nachkontrolluntersuchung. In fast allen Behandlungsgruppen zeigte sich zum Zeitpunkt der Nachkontrolle (FU) eine mittlere Verbesserung der Hörschwelle im Vergleich zur vorausgehenden interventionellen Therapiestufe. Zu beachten ist allerdings, dass die Ergebnisse zum Zeitpunkt der Nachkontrolle, insbesondere im Vergleich zu den vorhergehenden Therapiestufen, aufgrund des großen Fallzahlverlustes möglicherweise verzerrt sind. Es ist denkbar, dass auf der einen Seite unzufriedene Patienten mit möglicherweise ausgebliebener Hörerholung, auf der anderen Seite aber auch Patienten mit sehr guter Hörverbesserung bzw. Normalisierung des Hörens nicht mehr oder zumindest nur zu einem geringeren Anteil zur Nachkontrolle erschienen sind.

Eine Unterscheidung, ob eine Hörverbesserung nach FU wirklich noch Therapieeffekt ist oder ob es nach der Therapie nur noch zu einem Spontanheilungseffekt kommt, ist anhand dieser Studie nicht möglich. Eine Metaanalyse von Ahmadzai zeigte, dass der Unterschied in der PTA-Hörerholung zwischen Interventions- und Placebo-Gruppen mit der Zeit immer geringer wurde (Ahmadzai et al. 2019). Diese Analyse zeigte also mit anderen Worten ausgedrückt, dass für die Placebogruppe zwar postinterventionell eine schlechtere Hörerholung gemessen wurde, sich dann aber zum Zeitpunkt der Nachkontrolle (60 Tage postinterventionell) eine vergleichsweise deutlich größere Hörerholung zeigte. Diese Hörerholung wurde selbstverständlich der Spontanheilung zugeschrieben. Diese Ergebnisse suggerieren, dass eine Spontanremission erst zeitverzögert wenige Wochen nach dem Hörsturz eintritt und könnte somit auch bei der Hörverbesserung von Interventionsgruppen im Zeitraum zwischen letzter Intervention und Nachkontrolluntersuchung eine wesentliche Rolle spielen.

Interessant ist, dass viele Patienten trotz ausbleibender Vollremission die weitere Eskalation der Therapie im Sinne einer Sekundär- oder Tertiärtherapie nicht wahrgenommen haben. Ob diese von den Patienten abgelehnt wurde oder ob die Therapieeskalation den Patienten nicht angeboten wurde, kann aufgrund der anonymisierten Datenerhebung nicht festgestellt werden. Insbesondere die Tertiärtherapie geht, wie jeder operative Eingriff, mit einem gewissen Komplikationsrisiko einher. Aus diesem Grund wird die Tympanotomie sicherlich bei einer guten Hörerholung oder auch einer guten Alltagstauglichkeit des Hörens nicht bei jedem Patienten ohne Vollremission indiziert. Die größere Invasivität jeder aufeinanderfolgenden Therapiestufe könnte aber auch ein Grund dafür sein, dass Patienten die weitere Therapieeskalation aufgrund von Bedenken vor möglichen Komplikationen ablehnten, obwohl diese möglicherweise eine weitere Hörerholung bewirkt hätte.

5.2 Diskussion in Bezug auf die Methodik

5.2.1 Limitationen bezüglich der Auswahl des Referenzaudiogrammes

Als Referenzaudiogramm wurde entweder ein Voraudiogramm der gleichen Seite, das Audiogramm der Gegenseite oder ein nach Alter und Geschlecht genormtes Audiogramm ausgewählt. Ein Audiogramm welches innerhalb weniger Monate vor der Entstehung des Hörsturzes entstanden ist, würde das normale Hörvermögen des betroffenen Ohres optimal abbilden. Hierbei soll es sich aber gleichzeitig um eine audiometrische Voruntersuchung beim gesunden Patienten handeln. Bei einem ambulant erstellten Voraudiogramm handelt es sich aber vermutlich eher selten um eine routinemäßige Kontrolluntersuchung des Hörvermögens. Insbesondere bei jüngeren Patienten wird es häufiger der Fall sein, dass eine als Voraudiogramm in Frage kommende Tonschwellenaudiometrie im Rahmen einer potentiell höreinschränkenden Erkrankung erstellt wurde. Es besteht also die Gefahr, dass das Hörvermögen zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eingeschränkt war. Das ausgewählte Voraudiogramm würde in diesem Fall nicht das normale Hörvermögen abbilden. Dies ist eine mögliche Erklärung dafür, dass sich bei den Relativwerten in Bezug auf das Voraudiogramm wiederholt eine Hörerholung von über 100% $3PTA_{rel\,contral}$ zeigte. Ohne zusätzlichen Vermerk auf den Grund für die Erstellung einer audiologischen Kontrolle ist es somit schwer einzuschätzen, ob das vorliegende Audiogramm wirklich als Referenzwert für das normale Hören des betroffenen Patienten verwendet werden kann. In dieser Studie ist eine solche Einschätzung ebenfalls nicht möglich. Um pathologische Audiogramme so gut wie möglich herauszufiltern, kann neben einem Ausschluss einer persistierenden Schallleitungsstörung auch der Vergleich der Hörschwelle zu der Gegenseite helfen. Unter normalen Umständen bleibt das Hörvermögen auf beiden Ohren immer symmetrisch. Sind die Hörschwellen des Voraudiogramms nicht symmetrisch, so ist es zumindest möglich, dass ein pathologischer Prozess das Hören zu dem Zeitpunkt der audiologischen Kontrolle reversibel eingeschränkt hat.

Die im Regelfall gegebene Symmetrie des Hörens ist außerdem die Grundlage dafür, dass die Hörschwelle der Gegenseite als Referenzaudiogramm bei Nicht-Anwendbarkeit oder dem Fehlen des Voraudiogramms verwendet werden kann. Für eine bessere Sicherheit bezüglich der Anwendbarkeit der Gegenseite als Referenzaudiogramm hilft die Befragung des Patienten nach einem subjektiv symmetrischen Hören vor dem Hörsturz-Ereignis. Dies war in dieser Studie aufgrund des retrospektiven Studiendesigns allerdings nicht möglich und führt somit bei den betroffenen Fällen (Audiogramm der Gegenseite als Referenzaudiogramm) zu einer Unsicherheit bezüglich der Richtigkeit der Ergebnisse von relativer Hörschwellenerholung und

den Remissionsraten. Auch das als letzte Instanz ausgewählte, nach Alter und Geschlecht normierte Audiogramm ist aus offensichtlichen Gründen sehr ungenau.

5.2.2 Mögliche Fehlerquellen der verwendeten Berechnung des relativen Hörverlustes

Die Berechnung des relativen Hörverlustes nach Formel (1) definiert, dass eine Hörverbesserung von 100% PTA_{rel} nur erreicht werden kann, wenn die Hörschwelle nach der Therapie bei 0 dB HL liegt. Die Tonschwellenaudiometrie in Deutschland misst allerdings Werte bis zu einem Minimum von -10 dB HL. Sollte sich das Hören bis in den negativen Dezibel-Bereich verbessern, resultieren hieraus Werte von über 100%. Um diesen Fehler zu vermeiden, sollten die Messwerte stattdessen in Werte von 0 bis 130 dB umgewandelt werden (anstatt von -10 bis 120 dB).

Das Ergebnis des relativen Hörverlustes unter Einbezug des Referenzaudiogrammes, berechnet nach Formel (2), kann nur $\geq 100\%$ werden, wenn $3PTA_{aff} (PT / ST / TT / FU) \leq 3PTA_{aff} (control)$ ist. Bei einer symmetrischen Hörschwelle vor der Erkrankung sollte das Gesamtergebnis also maximal 100% erreichen. Betrachtet man die graphische Darstellung mit Boxplots (Abbildungen 9 und 12), so sieht man, dass bei drei Therapiestufen das obere Quartil deutlich über 100% liegt. Dies bestätigt die zuvor vermutete Ungenauigkeit bei der Einschätzung des ursprünglichen Hörvermögens mittels der Referenzaudiogramme.

5.2.3 Gründe für die Auswertung mit initialem Hörverlust von mindestens 30dB

Bei gering- und mittelgradigem Hörverlust kann der Therapieerfolg einer als PTA gemessenen Hörschwellenverbesserung statistisch nicht von der spontanen Hörerholung unterschieden werden. Um den Anteil der Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Spontanerholung zu minimieren, wird als Einschlusskriterium ein bestimmter Mindesthörverlust empfohlen. Außerdem wird die maximal mögliche Hörerholung durch die Höhe des initialen Hörverlustes limitiert. Ein Patient mit 20 dB initialem Hörverlust kann also theoretisch die doppelte absolute Hörverbesserung eines Patienten mit 10 dB initialem Hörverlust erreichen. Aus dem gleichen Grund wird bei einem niedrigen initialen Hörverlust möglicherweise nicht der vollständig mögliche Therapieeffekt einer Behandlung abgebildet. Dies wird von einigen Autoren auch als „floor effect“ bezeichnet (Plontke 2017, S. 14–15; Chen et al. 2003).

Die Hörschwelle wird in der Tonschwellenaudiometrie in 5 dB Schritten gemessen. Die Test-Retest-Variabilität bei der Tonschwellenaudiometrie entspricht einem audiometrischen 5 dB Schritt. Es ist bei einer Retest-Variabilität von ± 5 dB also möglich, dass bei wiederholten Messungen ein Hörschwellenunterschied von 10 dB gemessen wird, obwohl sich das Hören nicht verändert hat. Aus diesem Grund vertreten viele Autoren die Ansicht, dass eine Hörveränderung

erst ab einer Veränderung > 10 dB (entsprechend des nächsten audiometrischen Messschrittes) signifikant ist (DIRKS 1964; Rauch et al. 2011; Stachler et al. 2012). Ein größerer initialer Hörverlust mit einem höheren Potential für Hörverbesserung führt also dazu, dass diese auch besser von einem Messfehler abgegrenzt werden kann.

Die amerikanische Leitlinie empfiehlt weiterhin die Diagnosestellung eines „idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSNHL)“ erst ab einem initialen Hörverlust von mindestens 30 dB in mindestens drei aufeinanderfolgenden Frequenzen. Dieser audiometrische cut-off wird auch in den meisten randomisierten kontrollierten Studien verwendet (Stachler et al. 2012, S2). Um eine gute Vergleichbarkeit zu anderen Studien zu gewährleisten und den tatsächlichen Therapieeffekt besser herausstellen zu können, wurde der minimale Hörverlust von 30 dB als Filterkriterium für eine zusätzliche Analyse ausgewählt.

5.2.4 Vor- und Nachteile des 3PTA_{aff} im Vergleich zum 4PTA_{0,5-4}

Viele Studien nutzen die Hörerholung im 4PTA als primäres Zielkriterium. Es konnte gezeigt werden, dass ein Hörsturz im mittleren Frequenzbereich unabhängig von der Therapie die besten Heilungschancen hat (Nosrati-Zarenoe und Hultcrantz 2012, S. 529; Byl 1984). Weil der Hörverlust bei einem Hörsturzpazienten aber nicht zwangsläufig im mittleren Frequenzbereich auftritt, spiegelt die Wahl des 3PTA_{aff} als primäres Zielkriterium somit vermutlich besser den tatsächlichen Effekt der Therapie auf die Reintonhörschwelle wider. Außerdem erfasst man dadurch immer den Bereich mit dem größten Potential für eine Hörerholung. Limitationen dieses Zielparameters sind insbesondere bei der Auswahl des Referenzaudiogrammes zu sehen. So könnte es vorkommen, dass bei einem fehlenden Voraudiogramm und gleichzeitig nicht bekannter Vorschädigung oder Asymmetrie des Hörens, fälschlicherweise nicht der am stärksten betroffene Frequenzbereich für das 3PTA_{aff} identifiziert wird. Eine gründliche Befragung bezüglich möglicher Vorschädigungen des Hörens ist daher wichtig, um diesen oder ähnliche Fehler zu vermeiden. Ein weiterer möglicher Nachteil des 3PTA_{aff} könnte sein, dass dieses Zielkriterium keine festen Frequenzbereiche untersucht. Für jeden untersuchten Fall wird eine von acht möglichen Frequenztripletts ausgewählt. Die Folge ist, dass in der statistischen Untersuchung die Hörerholung verschiedener Frequenzbereiche direkt miteinander verglichen wird. Dies könnte aus den folgenden Gründen problematisch sein. Zum einen ist die Wirkung einer einzelnen Therapie möglicherweise für verschiedene Frequenzen unterschiedlich (Chu et al. 2018). Insbesondere bei dem Vergleich der verschiedenen Behandlungsgruppen untereinander ist dies problematisch, weil unterschiedliche Populationen und damit auch unterschiedliche Zusammensetzungen der Frequenzbereiche miteinander verglichen werden (s. Kapitel 4.6). Andererseits birgt der Einschluss von Hörverlusten in den

extremen Frequenzbereichen die Gefahr einer Verwechslung mit einem Morbus Menière (Tieftonhörsturz) oder einer Überschätzung des Therapieerfolges bezogen auf die Alltagstauglichkeit des Hörens. So ist ein Hörverlust in den extremen Hoch- oder Tieftonfrequenzen insbesondere für das Sprachverstehen wahrscheinlich weniger relevant (Chen et al. 2003).

Prinzipiell spiegelt die Messung des Sprachverstehens das funktionale Defizit bzw. die Alltagstauglichkeit des Hörens besser wider als die reine Tonschwellenaudiometrie (Plontke 2017). Das $4PTA_{0,5-4}$ bildet die Frequenzen des Hauptsprachbereiches ab und eignet sich somit vermutlich am besten dazu, um das Sprachverstehen bzw. die Alltagstauglichkeit des Hörens abzuschätzen. Allerdings würde bei der alleinigen Betrachtung des $4PTA_{0,5-4}$ der Therapieeffekt bezogen auf die reine Hörverbesserung, zumindest in dieser Studie, etwas unterschätzt werden. Ob also die Verwendung von $3PTA_{aff}$ oder $4PTA_{0,5-4}$ vorzuziehen ist, hängt von der zu untersuchenden Fragestellung ab. An dieser Stelle lohnt es sich aber auch die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien zu beleuchten. Insgesamt werden die Ergebnisse von Studien zur Hörsturztherapie noch sehr inhomogen präsentiert. Viele Autoren betonen die Wichtigkeit einer standardisierten Form für das Berichten von Zielparametern in der Hörsturztherapie. Gurgel et al. schlagen als standardisiertes Format für das Berichten der Hörerholung vor, dass in jeder Studie zumindest die Luftleitungs-Hörschwelle als 4PTA (0.5, 1, 2 und 3 kHz) und der WRS in Prozent berichtet werden sollte (Gurgel et al. 2012). Den Autoren war allerdings bewusst, dass die Hörschwelle bei 3 kHz nicht überall routinemäßig bestimmt wird. Für diese Fälle ist eine Interpolation der Hörschwellen bei 2 und 4 kHz für die Abschätzung der Hörschwelle bei 3 kHz zulässig (Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines for the Evaluation of Hearing Preservation in Acoustic Neuroma (Vestibular Schwannoma): Committee on Hearing and Equilibrium 1995). Viele der Studien, welche für diese Arbeit als Vergleich herausgesucht wurden, berichten die Ergebnisse ebenfalls in Form des 4PTA, allerdings gebildet aus dem Frequenzen 0.5, 1, 2 und 4 kHz. Aus diesen Gründen erscheint es aber generell sinnvoll bei einer Studie zur Hörsturztherapie, unabhängig von den gewählten Endpunkten, zumindest eine zusätzliche Bestimmung des 4PTA im mittleren Frequenzbereich vorzunehmen und in die Auswertung mit einzubeziehen.

5.2.5 Vor- und Nachteile der Sprachaudiometrie

Die Sprachaudiometrie eignet sich prinzipiell am besten für die Bewertung des funktionellen Defizits nach einem Hörsturz. Klinisch ist dieser Parameter deutlich relevanter als ein

Reintonaudiogramm, um beispielsweise die Tauglichkeit des Hörens im alltäglichen Leben und damit auch die weitere Therapiebedürftigkeit zu bewerten.

Die Sprachaudiometrie eignet sich auf der anderen Seite aber nicht gut für den internationalen Vergleich von Ergebnissen. Eine Ursache dafür sind Unterschiede in der Methodik. Der amerikanische WRS misst zwar ebenfalls das Einsilberverstehen und bietet sich somit theoretisch für den Vergleich an, allerdings wird die Messung des amerikanischen WRS standardmäßig bei 30 – 40 dB sensation level durchgeführt (30 dB SL entspricht einer Lautstärke von 30 dB über der Hörschwelle des untersuchten Patienten) und weist somit erhebliche methodische Unterschiede zum Freiburger Sprachtest auf (Stachler et al. 2012). Unabhängig von methodischen Unterschieden wird die internationale Vergleichbarkeit der Ergebnisse sprachaudiometrischer Untersuchungen aber auch noch durch weitere Faktoren eingeschränkt. Die Sprachaudiometrie wird beispielsweise von Parametern wie Sprachkompetenz und kognitiven Faktoren beeinflusst (Plontke 2017). Dies führt dazu, dass sich dieses Messverfahren auch unabhängig von der Sprache besser für Verlaufskontrollen eignet und weniger gut für einen Vergleich zwischen verschiedenen Patienten. Hinzu kommt, dass phonetische Unterschiede zwischen den Sprachen unterschiedliche Variablen der Sprachaudiometrie verändern. Im Japanischen setzt sich die Sprache beispielsweise aus Silben zusammen. Die Verständlichkeit von Sprache wird dort anhand von Nonsense-Silben gemessen. Diese sind phonetisch bedingt zum einen besser voneinander zu unterscheiden als beispielsweise Einsilber europäischer Sprachen und zum anderen ist die kognitive Anforderung an die Sprachkompetenz geringer (Horiguti 1964).

5.2.6 Limitationen der Remissionsraten

Ohne Ausschluss der Fälle mit einem Hörverlust < 30 dB kann es bei der hier gewählten Definition der Vollremission zu einer Verfälschung der Ergebnisse kommen. Jeder Fall mit einem initialen Hörverlust ≤ 10 dB erfüllt automatisch die Definition einer Vollremission. In dieser Studie trifft dies auf 17 Fälle zu. Solche Fälle werden also auch bei einer ausbleibenden Hörverbesserung oder ggf. sogar bei einer geringen Hörverschlechterung als Vollremission erfasst. Um diese Limitation zu umgehen, muss ein Ausschluss von allen Fällen mit einem initialen Hörverlust ≤ 10 dB erfolgen. Um weiterhin nur Fälle mit audiometrisch signifikanten Hörverbesserungen (Hörverbesserung ≥ 10 dB) als Vollremission zu erfassen, sollte mindestens ein Ausschluss aller Patienten mit einem initialen Hörverlust < 20 dB erfolgen. Der Ausschluss der Fälle mit einem initialen Hörverlust < 30 dB wird von vielen Autoren angewandt. Er eignet sich somit sehr gut für eine fehlerfreie Berechnung der Remissionsraten bei gleichzeitig guter Vergleichbarkeit zu anderen Studien und bei einer möglichst großen Fallzahl.

5.2.7 Limitationen der absoluten Hörschwellenverbesserung

Viele Autoren präsentieren die Hörschwellenveränderung in Form von einer absoluten Hörschwellenveränderung. Die alleinige Betrachtung von Absolutwerten hat bei der Bewertung von Hörschwellenveränderungen allerdings ein paar Nachteile. Zum einen ist die klinische Relevanz einer Hörveränderung abhängig von dem initialen Hörverlust. Bei einem normalhörenden Patienten mit einem initialen Hörverlust von 30 dB 4PTA führt eine Regeneration um 10 dB 4PTA vermutlich zu einer deutlich spürbaren Verbesserung für das alltägliche Hören (relative Hörverbesserung von 33.33 %). Bei einem initialen Hörverlust von 120 dB 4PTA wird der gleiche Patient hingegen bei einer Hörverbesserung um 10 dB 4PTA vermutlich nur eine sehr geringe oder keine subjektive Hörverbesserung bemerken (relative Hörverbesserung um 8.33 %) (Stefan K. Plontke, Michael Bauer, Christoph Meisner).

Eine weitere Problematik ergibt sich durch den zuvor beschriebenen „floor effect“. Diese Problematik erklärt sich am besten anhand des folgenden Beispiels. Geht man von einer Ausgangshörschwelle von 0 dB HL und einer vollständigen Regeneration des Hörvermögens unter der Therapie aus, so zeigt ein Patient mit einem initialen Hörverlust von 30 dB eine nur halb so große Hörverbesserung wie ein Patient mit einem initialen Hörverlust von 60 dB. Die Therapie zeigt aber bei beiden Patienten relativ gesehen die gleiche Wirkung, nämlich eine Hörverbesserung um 100 %. Weicht der initiale Hörverlust von zwei verglichenen Studienpopulationen stark voneinander ab, so kann man bei alleiniger Betrachtung der absoluten Hörschwellenveränderung möglicherweise einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Hörerholung der beiden Populationen finden, obwohl die relative Hörverbesserung gleich sein könnte. Dies kann dazu führen, dass Therapieeffekte möglicherweise unter- oder überschätzt werden.

Werden zusätzlich zu den Absolutwerten Relativwerte und Remissionsraten präsentiert, können die Ergebnisse besser eingeordnet werden, auch im Vergleich zu anderen Studien. Eine weitere Möglichkeit, absolute Hörschwellenveränderungen besser vergleichbar zu machen, ist die Unterteilung der Patienten in mehrere kleine Gruppen je nach Schwere des initialen Hörverlustes. Die gleiche Vorgehensweise wurde auch in der Studie von Cheng et al. vorgeschlagen und angewandt (Cheng et al. 2018). Diese Unterteilung hat den weiteren Vorteil, dass zusätzlich eine Abhängigkeit des Therapieeffektes von dem initialem Hörverlust aufgedeckt werden kann. Sollte sich solch eine Abhängigkeit bestätigen, könnte die initiale Hörschwelle als prädiktiver Marker für den Erfolgsgrad bestimmter Therapieansätze genutzt werden. Auf die

Bedeutung von prädiktiven Markern für die Hörsturztherapie wird im nachfolgenden Kapitel noch einmal genauer eingegangen.

5.3 Weiterführende Überlegungen

5.3.1 Überlegungen zu prognostischen Markern

Westerlaken et al. diskutierten die Möglichkeit einer multifaktoriellen Genese des Hörsturzes. Es könnten also unterschiedliche Ursachen zu demselben Krankheitsbild führen, in diesem Fall zu einem Hörsturz. Diese unterschiedliche Genese könnte ein Grund für die sehr variablen Ansprechraten und Therapieeffekte von derselben Therapie auf unterschiedliche Subgruppen von Patienten erklären. Wenn man davon ausgeht, dass beispielsweise jede Behandlungsgruppe dieser eigenen Studie eine unterschiedliche Ätiologie des Hörsturzes repräsentiert, könnte dies die großen Unterschiede des Behandlungserfolges der intravenösen Prednisolon-Therapie zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen erklären. Die Annahme einer multifaktoriellen Genese könnte ebenfalls ein Erklärungsansatz für die große internationale Inhomogenität der Ergebnisse bei der Hörsturztherapie sein.

Um eine möglichst zielgerichtete Therapie entwickeln zu können müsste man versuchen, prognostische Marker für den Erfolg bestimmter Hörsturztherapien herauszuarbeiten. In dieser Studie fällt beispielsweise auf, dass die Hörschwelle der Patienten aus der Behandlungsgruppe PT/ST/TT, mit einer mittleren Hörschwelle von 86.48 dB 3PTA vor Therapiebeginn, eine deutlich höhere initiale Hörschwelle aufwies als die Fälle aller anderen Behandlungsgruppen (s. auch Abb. 15 u. 16). Die Patienten dieser Behandlungsgruppe zeigten nur unter der Tertiärtherapie eine Hörverbesserung. Die insgesamt sehr häufig erfolgreich angewandten Therapieansätze der intravenösen oder intratympanalen Glukokortikoidtherapie zeigten in dieser Behandlungsgruppe hingegen annähernd keinen Effekt. Sollten sich ähnliche Hörschwellenveränderungen abhängig von der initialen Hörschwelle in weiteren Studien bestätigen, könnte die hohe initiale Hörschwelle bzw. der profunde Hörverlust als prognostischer Faktor für einen ausbleibenden oder mangelhaften Erfolg der systemischen und intratympanalen Kortikosteroidtherapie genutzt werden. Folglich könnte bei einer hohen prätherapeutischen Hörschwelle auf die wirkungslose Primär- und Sekundärtherapie verzichtet werden, um eine frühzeitige Tertiärtherapie zu ermöglichen und somit ggf. eine größere Hörverbesserung zu erreichen. Die etwas ältere aber häufig zitierte RCT von Wilson et al. konnte ebenfalls zeigen, dass ein profunder Hörverlust einen negativen Einfluss auf die Hörerholung unter systemischer Kortikosteroidtherapie hat (Wilson et al. 1980). Die aktuellere RCT von Westerlaken konnte hingegen keinen Unterschied bei einem Vergleich der Hörerholung

zwischen Patienten mit Hörverlust > 100 dB und Patienten mit einem Hörverlust < 100 dB feststellen (Westerlaken et al. 2007). Weitere zielgerichtete Untersuchungen sind also notwendig, um diese Hypothese zu prüfen.

Begleitsymptome als mögliche Ergebnis beeinflussende Faktoren (confounder) konnten in dieser Studie aufgrund des Studiendesigns nicht berücksichtigt werden. Manche Autoren untersuchten, ob bestimmte, gleichzeitig mit dem Hörsturz auftretende Symptome Einfluss auf die Prognose der Hörveränderung haben. Es konnten sowohl Beispiele für eine verbesserte Hörerholung (z.B. bei Nachweis von Entzündungswerten) als auch für eine verschlechterte Hörerholung (z.B. bei simultanem Schwindel) unabhängig von der gewählten Therapie gezeigt werden (Nosrati-Zarenoe und Hultcrantz 2012). Solche prognoseverändernden Symptome könnten ebenfalls als prädiktive Marker für die Voraussage des Therapieerfolgs dienen und somit die frühzeitige Auswahl der jeweils besten Therapie unterstützen.

In dieser Studie wurde weiterhin keine Einteilung der Formen des Audiogrammen nach Hörsturz vorgenommen. Damit ist zum einen das Erscheinungsbild der gesamten Hörkurve gemeint (z.B. wannenförmige Senke, Schrägabfall) und zum anderen auch der betroffene Frequenzbereich. Da dies aber eventuell auch einen Einfluss auf den Therapieerfolg haben könnte und somit einen weiteren prädiktiven Marker darstellen könnte, sollte die Form der Hörkurve vor Therapiebeginn in zukünftigen Studien berücksichtigt werden. Zusätzlich könnten die verschiedenen Formen des Hörverlustes einen Hinweis auf die Genese des Hörverlustes geben. Wilson et al. berichteten in ihrer Studie beispielsweise von einer deutlichen Abhängigkeit des Therapieerfolges der systemische Glukokortikoidtherapie von der Form der Hörkurve. Hörverluste im mittleren Frequenzbereich (0,5 - 4 kHz) zeigten in Wilsons Studie auch ohne Therapie eine sehr gute Heilungschance. Bei profundem Hörverlust (Hörschwelle über allen Frequenzen ≥ 90 dB HL) zeigte die Glukokortikoidtherapie hingegen keine positive Wirkung auf die Hörerholung, während alle übrigen Audiogrammformen eine gute Hörverbesserung unter Glukokortikoidtherapie verglichen mit der Kontrollgruppe (Placebo oder keine Therapie) zeigten (Wilson et al. 1980).

Die Entdeckung prädiktiver Marker für einen voraussichtlichen Therapieerfolg der Unterschiedlichen Therapieansätze könnte ein wichtiger nächster Schritt in für die Behandlung des idiopathischen Hörsturzes sein.

5.3.2 Überlegungen zur Pharmakokinetik in Bezug auf die Sekundärtherapie

Die lokale Kortikosteroidtherapie zeigt möglicherweise schlechtere Therapieerfolge in den mittleren bis tiefen Frequenzen (Chu et al. 2018). Der Transport des Medikaments in die Cochlea erfolgt bei der lokalen Applikation mittels Diffusion über die Rundfenstermembran in die Perilymphe. Die Ausbreitung des Medikamentes innerhalb der Perilymphe von der Basis in Richtung Apex der Cochlea erfolgt hauptsächlich mittels passiver Diffusion. Eine Eigenbewegung der Perilymphe findet kaum statt und spielt bei der intakten Cochlea kaum eine Rolle (Salt und Plontke 2009). An der Basis der Cochlea werden die hohen Töne registriert, während Richtung Apex immer tiefere Töne registriert werden (Tonotopie der Cochlea). Salt und Plontke konnten in Tierversuchen zeigen, dass nach einer intratympanalen Injektion die Glukokortikoid-Konzentration in Richtung Apex der Cochlea z.T. um den Faktor 1000 absinken. Aufgrund dieser starken Konzentrationsunterschiede ist es gut möglich, dass insbesondere bei der intratympanalen Injektion von Kortikosteroiden, die Wirkung einer topischen, nicht-kontinuierlichen Therapie auf die hohen Frequenzbereiche deutlich stärker ist als auf die niedrigen Frequenzbereiche. Um eine ausreichende Konzentration von Medikamenten in der Apex-Region zu erhalten, sind wiederholte topische Applikationen oder eine kontinuierliche Freisetzung des Medikamentes z.B. über einen Medikamententräger notwendig (Salt und Plontke 2009). Diese theoretischen Überlegungen erscheinen nachvollziehbar und plausibel. Dennoch zeigt sich in mehreren Studien nach ITC ein besserer Therapieerfolg in den tiefen Frequenzen (Seggas et al. 2011; Belhassen und Saliba 2014). Auch Taha et al. konnten nach ITC bei 0,25 – 2 kHz eine signifikante Hörverbesserung feststellen, während die Frequenzen 4 und 8 kHz keine Verbesserung zeigten. Daher wurde hier vermutet, dass die Ursache für die schlechtere Hörerholung in den hohen Frequenzen mit einer größeren Vulnerabilität der basalen Cochlea gegenüber ischämischen Veränderungen und Noxen z.B. in Form von freien Radikalen zusammenhängt (Taha et al. 2019). Dies würde dann gleichzeitig bedeuten, dass jede Art von Hörsturztherapie eine vergleichsweise schlechtere Wirksamkeit in den hohen Frequenzen zeigen sollte.

Ein interessanter Punkt für weitere Untersuchungen ist auch, dass eine ITC als primäre Therapie scheinbar keinen Therapievorteil selbst gegenüber einer niedrig dosierten systemischen Therapie zeigt. Auf der anderen Seite kann die ITC nach erfolgloser primärer systemischer Therapie dann als sekundäre „salvage“ Therapie doch wieder einen signifikanten Therapievorteil gegenüber der vorher gleichwertigen systemischen Therapie zeigen (Plontke 2017).

5.3.3 Relevanz der Nachkontrolluntersuchung

Die Nachkontrolle unterscheidet sich von allen anderen audiometrischen Kontrollen in dieser Studie dadurch, dass ihr keine (interventionelle) Therapie vorausgeht. Eine Studie von Yeo et al. berichtet, dass die finale Hörschwelle direkt nach Abschluss der Therapie noch nicht erreicht wird. 78% der Patienten erreichten ihre finale Hörschwelle erst innerhalb eines Monats nach Therapieende, 97% der Patienten erreichten ihre finale Hörschwelle innerhalb von drei Monaten und 99.4% erreichten ihre finale Hörschwelle innerhalb von 6 Monaten (Yeo et al. 2007). Aus diesem Grund empfiehlt die amerikanische Guideline eine audiologische Nachkontrolle innerhalb von 6 Monaten (Stachler et al. 2012). Eine Nachkontrolle nach 2-3 Monaten, wie sie im Halleschen Stufenschema erfolgt, sollte aber bereits die finale Hörschwelle von fast allen Patienten erfassen können. Ob die Hörschwellenerholung zwischen der Kontrolle nach der letzten angewandten Therapie und der Nachkontrolle allerdings noch auf den Therapieeffekt zurückzuführen ist oder der Effekt einer Spontanerholung ist, lässt sich mit dieser Studie nicht ermitteln.

5.3.4 Überlegungen zur Spontanremission

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ohne Kontrollgruppe kann in dieser Studie der Einfluss einer Spontanremission auf die Hörerholung beim Hörsturz nicht abgeschätzt werden. Weil die Genese des Hörsturzes aber noch unbekannt ist und sich noch kein festes Therapieregime etablieren konnte, welches ohne Zweifel zu einer Hörverbesserung führt, ist es wichtig, jede Therapie kritisch zu bewerten und unter anderem auch einen Vergleich mit Spontanremissionsraten durchzuführen.

Verschiedene Studien berichten bei 31-89% der Fälle von einer spontanen Hörverbesserung. Weinaug et al. konnten außerdem die sehr hohe spontane Vollremissionsrate von 68% erreichen, diese Studie zeigt aber laut der deutschen Leitlinie für Hörsturztherapie nur eine geringe Evidenz (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie 2014). Die berichteten Remissionsraten ohne Therapie übertreffen teilweise die Remissionsraten dieser eigenen Studie. Allerdings muss beachtet werden, dass verschiedene Faktoren, welche die Prognose der Hörverbesserung nach einem Hörsturz beeinflussen können, bei diesem direkten Vergleich der Studien nicht berücksichtigt wurden. Die Prognose des Hörsturzes ist unter anderem abhängig von dem Alter der Patienten bei Auftreten der Erkrankung, von einer bei Erkrankung aufgetretenen Vertigo, von der Stärke des initialen Hörverlustes und von der Konfiguration des Audiogrammes (Stachler et al. 2012; Wilson et al. 1980). Wie bereits von Wilson et al. beschrieben, zeigen beispielsweise Fälle mit einem

schwachen Hörverlust in den mittleren Frequenzen (0,5 - 4 kHz) unabhängig von der Therapie eine sehr hohe Tendenz zu einer kompletten Remission (Wilson et al. 1980). Es ist demnach möglich, dass die dargestellten Spontanremissionsraten hauptsächlich Fälle mit einer besseren oder optimalen Prognose untersuchten und die Remissionsraten aus diesem Grund derartig hoch sind.

Die hohen Spontanremissionsraten sollten allerdings dennoch dazu führen, dass die interventionellen Therapieansätze weiterhin kritisch betrachtet werden.

6. Zusammenfassung

Es konnte nach jedem Therapieschritt eine mittlere Hörschwellenverbesserung nachgewiesen werden. In der Primärtherapie (systemische Prednisolontherapie) wurde die größte Hörschwellenverbesserung beobachtet. Diese Therapie bewirkte bei insgesamt 42.10% der Fälle eine Vollremission. Allerdings zeigten auch 35.30% der Fälle keine Remission nach Primärtherapie. Betrachtet man die in Behandlungsgruppen unterteilten Fälle so fällt auf, dass die systemische Prednisolontherapie bei den Fällen, welche letztendlich nur die Primärtherapie erhielten (Gruppe PT/ø/ø, n = 320), einen sehr guten Therapieeffekt erzielten (Hörverbesserung von 19.82 dB 3PTA_{aff} bzw. 25.07 dB 3PTA_{aff} bei initialen Hörverlust von ≥ 30 dB).

Ein Teil der Fälle profitierte nicht von der Primärtherapie. Insbesondere für die Behandlungsgruppe, welche alle drei Therapiestufen durchlief (PT/ST/TT), zeigte sich nach Primärtherapie keine Hörschwellenverbesserung. Gemessen wurde im Gegenteil sogar eine minimale Verschlechterung der mittleren Hörschwelle (-1.44 dB 3PTA_{aff} HV30). Bei den insgesamt 104 Nachkontrolluntersuchungen nach Abschluss aller Therapieschritte konnte hingegen bei 31 % der Fälle eine Vollremission, bei 28 % eine Teilremission und bei 41 % keine Remission beobachtet werden. Diese Werte sind allerdings durch einen großen Fallverlust verzerrt, wobei anteilig von der Gruppe PT/ST/TT die meisten Patienten zur Nachkontrolle erschienen. Diese Behandlungsgruppe zeigte gleichzeitig auch insgesamt die geringste Hörschwellenverbesserung. Es ist aber hervorzuheben, dass auch bei der alleinigen Betrachtung jeder Behandlungsgruppe für jede Therapieeskalation eine weitere Hörverbesserung gegenüber der vorherigen Therapiestufe gezeigt werden konnte. Dadurch bestätigt sich die Wirksamkeit des Halleschen Stufenschemas.

Der aufgrund von Inhomogenitäten bei der Therapie und der Outcome-Bestimmung schwierige Vergleich der Ergebnisse dieser Auswertung mit anderen zeigt, dass in vielen anderen Studien deutlich höhere Hörschwellenverbesserungen und auch Remissionsraten beobachtet wurden. Dies kann zum Teil auf die teilweise sehr strengen Einschlusskriterien insbesondere bezüglich der Intensität des initialen Hörverlustes, der Form der Hörkurve und auch der Nebenerkrankungen zurückgeführt werden. Da auch die Vergleichsstudien häufig sehr ähnliche Therapieschritte mit auch ähnlicher Dosis der Medikationen anwendeten, ist hier nicht zwangsläufig von einer schlechteren Wirksamkeit der Therapieschritte in dieser eigenen Studie auszugehen. Vielmehr scheint die Hörsturztherapie mit Glukokortikoiden nur auf spezifische Patientengruppen einen relevanten Therapieeffekt zu haben.

Ein wichtiges Ziel für die weitere Behandlung von Hörsturzpatienten könnte somit die Entdeckung prädiktiver Marker für die Wirksamkeit der verschiedenen Therapieschritte sein. Solche Marker könnten dann möglicherweise eine gezielte Hörsturz-Therapie erlauben und gleichzeitig dazu führen, dass wirkungslose Therapieschritte direkt ausgelassen werden können. Solche Marker lassen sich aufgrund des Studiendesigns in dieser Studie nicht ableiten und könnten einen Ansatz für weitere Forschung darstellen.

Die Wirksamkeit der Glukokortikoidtherapie beim Hörsturz konnte bisher nicht endgültig nachgewiesen werden. Manche Studien berichten von Spontanheilungsraten, welche teilweise deutlich höher liegen, als die Remission unter der hier angewandten Therapie. Die Frage einer Wirksamkeit der Glukokortikoidtherapie gegenüber einer Spontanheilung kann in einer retrospektiven Studie und auch mit einem Vergleich unterschiedlicher Studien untereinander nicht geklärt werden. Die Beantwortung dieser Frage ist insbesondere aufgrund des häufigen klinischen Einsatzes von systemischen Glukokortikoiden für die zukünftige Hörsturztherapie von zentraler Wichtigkeit und sollte der Ansatz weiterer, bestenfalls randomisierter, kontrollierter Studien sein.

7. Literaturverzeichnis

Adams, J. C. (2002): Clinical implications of inflammatory cytokines in the cochlea: a technical note. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 23 (3), 316–322. DOI: 10.1097/00129492-200205000-00015.

Ahmadzai, N.; Kilty, S.; Cheng, W.; Esmailisaraji, L.; Wolfe, D.; Bonaparte, J. P. et al. (2019): A systematic review and network meta-analysis of existing pharmacologic therapies in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *PloS one* 14 (9), e0221713. DOI: 10.1371/journal.pone.0221713.

Ahn, J. H.; Yoo, M. H.; Yoon, T. H.; Chung, J. W. (2008): Can intratympanic dexamethasone added to systemic steroids improve hearing outcome in patients with sudden deafness? *The Laryngoscope* 118 (2), 279–282. DOI: 10.1097/MLG.0b013e3181585428.

Akustik – Statistische Verteilung von Hörschwellen als eine Funktion des Alters (EN ISO 7029:2000), Deutsche Fassung.

Aoki, D.; Takegoshi, H.; Kikuchi, S. (2006): Evaluation of super-high-dose steroid therapy for sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 134 (5), 783–787. DOI: 10.1016/j.otohns.2005.12.029.

Belhassen, S.; Saliba, I. (2014): Intratympanic steroid injection as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss. *The Journal of laryngology and otology* 128 (12), 1044–1049. DOI: 10.1017/S0022215114002710.

Blanca, M. J.; Alarcón, R.; Arnau, J.; Bono, R.; Bendayan, R. (2017): Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? *Psicothema* 29 (4), 552–557. DOI: 10.7334/psicothema2016.383.

Bortz, J.; Schuster, C. (2010): Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 7. Aufl. Berlin: Springer Berlin. Online verfügbar unter <https://d-nb.info/1101720794/04>.

Byl, F. M. (1984): Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *The Laryngoscope* 94 (5 Pt 1), 647–661.

Chandrasekhar, S. S. (2001): Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 22 (1), 18–23.

Chen, C.-Y.; Halpin, C.; Rauch, S. D. (2003): Oral steroid treatment of sudden sensorineural hearing loss: a ten year retrospective analysis. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 24 (5), 728–733.

Cheng, Y.-F.; Chu, Y.-C.; Tu, T.-Y.; Shiao, A.-S.; Wu, S.-L.; Liao, W.-H. (2018): Modified Siegel's criteria for sudden sensorineural hearing loss: Reporting recovery outcomes with matched

pretreatment hearing grades. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA* 81 (11), 1008–1012. DOI: 10.1016/j.jcma.2018.03.012.

Chou, Y.-F.; Chen, P.-R.; Kuo, I.-J.; Yu, S.-H.; Wen, Y.-H.; Wu, H.-P. (2013): Comparison of intermittent intratympanic steroid injection and near-continual transtympanic steroid perfusion as salvage treatments for sudden sensorineural hearing loss. *The Laryngoscope* 123 (9), 2264–2269. DOI: 10.1002/lary.23909.

Chu, C.-H.; Chiou, S.-R.; Wang, M.-C.; Shiao, A.-S.; Tu, T.-Y.; Lin, L.-Y. et al. (2018): The Efficacy of Concurrent or Sequential Intravenous and Intratympanic Steroid for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Audiology & neuro-otology* 23 (5), 277–284. DOI: 10.1159/000494966.

Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines for the Evaluation of Hearing Preservation in Acoustic Neuroma (Vestibular Schwannoma): Committee on Hearing and Equilibrium (1995). *Otolaryngol Head Neck Surg* 113 (3), 179–180.

Covelli, E.; Altabaa, K.; Verillaud, B.; Camous, D.; Hautefort, C.; Barbara, M. et al. (2018): Intratympanic steroids as a salvage therapy for severe to profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta oto-laryngologica* 138 (11), 966–971. DOI: 10.1080/00016489.2018.1497805.

Demirhan, H.; Gökduman, A. R.; Hamit, B.; Yürekli Altındağ, M. F.; Yiğit, Ö. (2018): Contribution of intratympanic steroids in the primary treatment of sudden hearing loss. *Acta oto-laryngologica* 138 (7), 648–651. DOI: 10.1080/00016489.2018.1438660.

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie (2014): AWMF S1-Leitlinie Hörsturz.

DIRKS, D. (1964): FACTORS RELATED TO BONE CONDUCTION RELIABILITY. *Archives of otolaryngology (Chicago, Ill. : 1960)* 79, 551–558. DOI: 10.1001/archotol.1964.00750030564002.

Egli Gallo, D.; Khojasteh, E.; Gloor, M.; Hegemann, S. C. A. (2013): Effectiveness of systemic high-dose dexamethasone therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Audiology & neuro-otology* 18 (3), 161–170. DOI: 10.1159/000346938.

Filipo, R.; Attanasio, G.; Russo, F. Y.; Viccaro, M.; Mancini, P.; Covelli, E. (2013): Intratympanic steroid therapy in moderate sudden hearing loss: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *The Laryngoscope* 123 (3), 774–778. DOI: 10.1002/lary.23678.

Gablenz, P. von; Holube, I. (2015): Prävalenz von Schwerhörigkeit im Nordwesten Deutschlands: Ergebnisse einer epidemiologischen Untersuchung zum Hörstatus (HÖRSTAT). *HNO* 63 (3), 195–214. DOI: 10.1007/s00106-014-2949-7.

Gardner, G.; Robertson, J. H. (1988): Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 97 (1), 55–66. DOI: 10.1177/000348948809700110.

Girden, E. R. (1992): ANOVA. Repeated measures. Newbury Park, Calif.: Sage Publ (Sage university papers, Quantitative applications in the social sciences, 84). Online verfügbar unter <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0655/91034563-d.html>.

GMDS Arbeitsgruppe "Datenschutz und IT-Sicherheit im Gesundheitswesen" (DIG): Arbeitshilfe zur Pseudonymisierung/Anonymisierung.

Gurgel, R. K.; Jackler, R. K.; Dobie, R. A.; Popelka, G. R. (2012): A new standardized format for reporting hearing outcome in clinical trials. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 147 (5), 803–807. DOI: 10.1177/0194599812458401.

Hahlbrock, K.-H. (1957): Sprachaudiometrie, Grundlagen und praktische Anwendung einer Sprachaudiometrie für das deutsche Sprachgebiet. Freiburg i. B., Med. F., Hab.-Schr. v. 20. Okt. 1957 (Nicht f. d. Aust.). Thieme, Stuttgart.

Hemmerich, W. (2015): StatistikGuru. Online verfügbar unter <https://statistikguru.de/>, zuletzt geprüft am 16.06.2020.

Horiguti, S. (1964): Do Phonemic and Linguistic Differences Among Languages Interfere with Speech Audiometry? *International Audiology* 3 (2), 237–245. DOI: 10.3109/05384916409074091.

Hoth, S. (2016): Der Freiburger Sprachtest: Eine Säule der Sprachaudiometrie im deutschsprachigen Raum. *HNO* 64 (8), 540–548. DOI: 10.1007/s00106-016-0150-x.

Jiang, K.; Li, S.; Cheng, L.; Yang, J. (2018): Intratympanic methylprednisolone administration promotes the recovery of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a retrospective case-control study. *Acta oto-laryngologica* 138 (11), 998–1003. DOI: 10.1080/00016489.2018.1504170.

Kähler, W.-M. (2011): Statistische Datenanalyse. Verfahren verstehen und mit SPSS gekonnt einsetzen; [mit Online-Service. 7., aktualisierte Aufl. Wiesbaden: Vieweg + Teubner (Studium).

Klemm, E.; Deutscher, A.; Mösges, R. (2009): Aktuelle Stichprobe zur Epidemiologie des idiopathischen Hörsturzes. *Laryngo- rhino- otologie* 88 (8), 524–527. DOI: 10.1055/s-0028-1128133.

Li, P.; Zeng, X.-L.; Ye, J.; Yang, Q.-T.; Zhang, G.-H.; Li, Y. (2011): Intratympanic methylprednisolone improves hearing function in refractory sudden sensorineural hearing loss: a control study. *Audiology & neuro-otology* 16 (3), 198–202. DOI: 10.1159/000320838.

Loader, B.; Atteneder, C.; Kaider, A.; Franz, P. (2013): Tympanotomy with sealing of the round window as surgical salvage option in sudden idiopathic sensorineural hearing loss. *Acta oto-laryngologica* 133 (12), 1285–1291. DOI: 10.3109/00016489.2013.829921.

Lumley, T.; Diehr, P.; Emerson, S.; Chen, L. (2002): The importance of the normality assumption in large public health data sets. *Annual review of public health* 23, 151–169. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140546.

- Marx, M.; Younes, E.; Chandrasekhar, S. S.; Ito, J.; Plontke, S.; O'Leary, S.; Sterkers, O. (2018): International consensus (ICON) on treatment of sudden sensorineural hearing loss. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* 135 (1S), S23–S28. DOI: 10.1016/j.anorl.2017.12.011.
- Mrowinski, D.; Scholz, G.; Steffens, T. (Hg.) (2017): Audiometrie. Eine Anleitung für die praktische Hörprüfung. 5., aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Niedermeyer, H. P.; Zahneisen, G.; Lupp, P.; Busch, R.; Arnold, W. (2003): Cortisol levels in the human perilymph after intravenous administration of prednisolone. *Audiology & neuro-otology* 8 (6), 316–321. DOI: 10.1159/000073516.
- Nosrati-Zarenoe, R.; Hultcrantz, E. (2012): Corticosteroid treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: randomized triple-blind placebo-controlled trial. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 33 (4), 523–531. DOI: 10.1097/MAO.0b013e31824b78da.
- Olzowy, B.; Osterkorn, D.; Suckfüll, M. (2005): Praktische Erfahrung bestätigt. Hörsturz wesentlich häufiger als bisher angenommen. *MMW Fortschritte der Medizin* 147 (14), 37–38.
- Parnes, L. S.; Sun, A. H.; Freeman, D. J. (1999): Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *The Laryngoscope* 109 (7 Pt 2), 1–17.
- Plontke, S. K. (2017): Diagnostics and therapy of sudden hearing loss. *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery* 16, Doc05. DOI: 10.3205/cto000144.
- Plontke, S. K.; Glien, A.; Rahne, T.; Mäder, K.; Salt, A. N. (2014): Controlled release dexamethasone implants in the round window niche for salvage treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 35 (7), 1168–1171. DOI: 10.1097/MAO.0000000000000434.
- Plontke, S. K.; Liebau, A.; Lehner, E.; Bethmann, D.; Mäder, K.; Rahne, T. (2022): Safety and audiological outcome in a case series of tertiary therapy of sudden hearing loss with a biodegradable drug delivery implant for controlled release of dexamethasone to the inner ear. *Frontiers in neuroscience* 16, 892777. DOI: 10.3389/fnins.2022.892777.
- Rahne, T.; Plontke, S. K.; Vordermark, D.; Strauss, C.; Scheller, C. (2021): Hörklassen bei Patienten mit Vestibularisschwannom bei Verwendung deutschsprachiger Testverfahren. *HNO* 69 (9), 750–758. DOI: 10.1007/s00106-020-00948-4.
- Rauch, S. D.; Halpin, C. F.; Antonelli, P. J.; Babu, S.; Carey, J. P.; Gantz, B. J. et al. (2011): Oral vs intratympanic corticosteroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized trial. *JAMA* 305 (20), 2071–2079. DOI: 10.1001/jama.2011.679.
- Salt, A. N.; Plontke, S. K. (2009): Principles of local drug delivery to the inner ear. *Audiology & neuro-otology* 14 (6), 350–360. DOI: 10.1159/000241892.

- Seggas, I.; Koltsidopoulos, P.; Bibas, A.; Tzonou, A.; Sismanis, A. (2011): Intratympanic steroid therapy for sudden hearing loss: a review of the literature. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 32 (1), 29–35. DOI: 10.1097/mao.0b013e3181f7aba3.
- Si, Y.; Jiang, H. L.; Chen, Y. B.; Chu, Y. G.; Chen, S. J.; Chen, X. M. et al. (2018): Round Window Niche Drilling with Intratympanic Steroid Is a Salvage Therapy of Sudden Hearing Loss. Online verfügbar unter <https://www.karger.com/Article/FullText/493086>.
- Silverstein, H.; McDaniel, A.; Norrell, H.; Haberkamp, T. (1986): Hearing preservation after acoustic neuroma surgery with intraoperative direct eighth cranial nerve monitoring: Part II. A classification of results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 95 (3 Pt 1), 285–291. DOI: 10.1177/01945998860953P104.
- Stachler, R. J.; Chandrasekhar, S. S.; Archer, S. M.; Rosenfeld, R. M.; Schwartz, S. R.; Barrs, D. M. et al. (2012): Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 146 (3 Suppl), 1-35. DOI: 10.1177/0194599812436449.
- Plontke, S. K., Bauer, M., & Meisner, C. (2007). Comparison of pure-tone audiometry analysis in sudden hearing loss studies: lack of agreement for different outcome measures. *Otology & Neurotology*, 28(6), 753-763.
- Swachia, K.; Sharma, D.; Singh, J. (2016): Efficacy of oral vs. intratympanic corticosteroids in sudden sensorineural hearing loss. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology* 27 (4), 371–377. DOI: 10.1515/jbcpp-2015-0112.
- Taha, A.; Shlamkovitch, N.; Abu-Eta, R.; Yeheskeli, E.; Muallem-Kalmovich, L.; Gavriel, H.; Pitaro, J. (2019): High Dose of Intratympanic Steroids for Sudden Sensorineural Hearing Loss Salvage. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002386.
- Trune, D. R.; Canlon, B. (2012): Corticosteroid therapy for hearing and balance disorders. *Anatomical record (Hoboken, N.J.: 2007)* 295 (11), 1928–1943. DOI: 10.1002/ar.22576.
- Tsounis, M.; Psillas, G.; Tsalighopoulos, M.; Vital, V.; Maroudias, N.; Markou, K. (2018): Systemic, intratympanic and combined administration of steroids for sudden hearing loss. A prospective randomized multicenter trial. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 275 (1), 103–110. DOI: 10.1007/s00405-017-4803-5.
- Vanwijck, F.; Rogister, F.; Pierre Barriat, S.; Camby, S.; Lefebvre, P. (2019): Intratympanic steroid therapy for refractory sudden sensory hearing loss: a 12-year experience with the Silverstein catheter. *Acta oto-laryngologica* 139 (2), 111–116. DOI: 10.1080/00016489.2018.1532107.

Wade, P. J.; House, W. (1984): Hearing preservation in patients with acoustic neuromas via the middle fossa approach. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 92 (2), 184–193. DOI: 10.1177/019459988409200211.

Westerlaken, B. O.; Kleine, E. de; van der Laan, B.; Albers, F. (2007): The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss using pulse therapy: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *The Laryngoscope* 117 (4), 684–690. DOI: 10.1097/mlg.0b013e3180316d3b.

Wilson, W. R.; Byl, F. M.; Laird, N. (1980): The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Archives of otolaryngology (Chicago, Ill.: 1960)* 106 (12), 772–776. DOI: 10.1001/archotol.1980.00790360050013.

Witsell, D. L.; Mulder, H.; Rauch, S.; Schulz, K. A.; Tucci, D. L. (2018): Steroid Use for Sudden Sensorineural Hearing Loss: A CHEER Network Study. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 159 (5), 895–899. DOI: 10.1177/0194599818785142.

World report on hearing (2021). Geneva: World Health Organization.

Wu, H.-P.; Chou, Y.-F.; Yu, S.-H.; Wang, C.-P.; Hsu, C.-J.; Chen, P.-R. (2011): Intratympanic steroid injections as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 32 (5), 774–779. DOI: 10.1097/MAO.0b013e31821fbdd1.

Yang, C.-H.; Wu, R.-W.; Hwang, C.-F. (2013): Comparison of intratympanic steroid injection, hyperbaric oxygen and combination therapy in refractory sudden sensorineural hearing loss. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 34 (8), 1411–1416. DOI: 10.1097/MAO.0b013e3182a1eb83.

Yeo, S.-W.; Lee, D.-H.; Jun, B.-C.; Park, S.-Y.; Park, Y.-S. (2007): Hearing outcome of sudden sensorineural hearing loss: long-term follow-up. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 136 (2), 221–224. DOI: 10.1016/j.otohns.2006.10.021.

8. Thesen

1. Im Rahmen der Hörsturztherapie werden vorwiegend Glukokortikoide eingesetzt. Allerdings bestehen auch dabei sowohl international als auch regional erhebliche Inhomogenitäten, insbesondere in Bezug auf die Verabreichungsform, Dosierung und Therapiedauer.
2. Die Therapie mit dem Halleschen Stufenschema bietet ein valides Eskalationsschema für die Hörsturztherapie, da nach jeder Therapiestufe eine weitere Hörverbesserung erzielt werden konnte.
3. Die systemische Hochdosis-Kortikosteroidtherapie (Primärtherapie) erzielt die beste Hörverbesserung gegenüber den weiteren untersuchten Therapiemöglichkeiten.
4. Trotz unzureichender Hörverbesserung zeigte sich mit jeder therapeutischen Eskalationsstufe ein erheblicher Fallzahlverlust. Ursächlich ist möglicherweise die höhere Invasivität der Maßnahmen.
5. Die Messung und Präsentation der audiometrischen Zielgrößen zeigt international eine extreme Inhomogenität, wodurch ein Vergleich der Ergebnisse unterschiedlicher Studien kaum möglich ist. Als einheitliche, vergleichbare Zielparameter bieten sich die mittlere Reintonhörschwelle über 4 benachbarten Frequenzen im mittleren Frequenzbereich (4PTA_{0,5-4}) sowie Remissionsraten an.
6. Die Wirksamkeit der Glukokortikoid-Therapie gegenüber einer Spontanheilung für die Behandlung des Hörsturzes konnte bisher nicht sicher nachgewiesen werden. Um diese Fragestellung zu klären sind randomisierte, kontrollierte Studien dringend erforderlich.
7. Dem Erkrankungsbild „Hörsturz“ liegen möglicherweise verschiedene Ursachen zugrunde. Eine Identifikation von prädiktiven Markern ist ein wichtiger Schritt für die Entwicklung von zielgerichteten Therapieansätzen in der Hörsturztherapie.

Erklärungen

(1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

(2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

(3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Datum, Unterschrift