

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Prävalenz von Hörstörungen
bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Granulomatose mit
Polyangiitis**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Franziska Donate (geb. Clauß)

geboren am 29.08.1988 in Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. med. G. Keyßer

Gutachter: Prof. Dr. med. G. Keyßer

Prof. Dr. med. S. Plontke

PD A. Prell, Jena

06.04.2021

12.01.2022

REFERAT

Rheumatoide Arthritis (RA) und Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) sind chronische Systemerkrankungen aus dem autoimmunen Formenkreis, deren Ätiologie und Pathogenese bis heute nicht vollständig geklärt sind. Der Krankheitsverlauf kann stark variieren. Es existieren in der Literatur unterschiedliche Angaben über das Auftreten von Hörstörungen bei RA- und GPA-Patienten. Auch bezüglich der zugrundeliegenden Pathomechanismen finden sich verschiedene Theorien.

Die vorliegende Arbeit untersuchte Patienten mit RA und GPA sowie eine entsprechende Anzahl an gesunden Kontrollprobanden. Die Hörfunktionen wurden dabei mittels einer erweiterten Testbatterie aus subjektiven und objektiven Hörprüfmethoden beurteilt und anschließend die Ergebnisse der Gruppen untereinander sowie mit den jeweiligen Kontrollen verglichen. Ziel war es zu untersuchen, ob bei Patienten mit RA und GPA im Vergleich zu einer Kontrollgruppe häufiger Hörstörungen auftreten und zu klären, welche Form überwiegt. Zusätzlich wurden mögliche krankheitsspezifische Einflussfaktoren (Krankheitsaktivität, Krankheitsdauer, kumulative Steroiddosis, Anzahl der Organmanifestationen) auf das Hörvermögen untersucht.

Es zeigte sich, dass GPA-Patienten vorwiegend Schallempfindungsschwerhörigkeit (SES), aber auch Schallleitungsschwerhörigkeit (SLS) und kombinierte Schwerhörigkeit (KS) aufwiesen, während bei RA-Patienten kein erhöhtes Auftreten von SLS und KS zu beobachten war. Zwar war der Prozentsatz an SES höher als bei gesunden Kontrollen, aber die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Das Sprachverständnis war ebenfalls nur bei den GPA-Patienten nachweisbar beeinträchtigt. Die Ergebnisse legen nahe, dass eine hohe kumulative Krankheitsaktivität vermehrt zu SES, SLS und KS bei GPA-Patienten führt, während bei RA-Patienten ein ähnlicher Zusammenhang für SES angedeutet wird, die Ergebnisse hier jedoch statistisch nicht signifikant waren.

Unsere Daten deuten darauf hin, dass bei GPA-Patienten ein moderates bis hohes Risiko für SES, SLS und KS besteht, während RA-Patienten eher zu SES neigen und ein insgesamt geringes Risiko für krankheitsbedingte Hörstörungen zu haben scheinen.

Donate, Franziska: Prävalenz von Hörstörungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Granulomatose mit Polyangiitis, Halle (Saale), Martin-Luther-Univ., Med. Fak.; Diss., 73 Seiten, 2021

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	IV
1. EINLEITUNG	1
1.1 Rheumatoide Arthritis	1
1.1.1 Definition und Epidemiologie	1
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese	1
1.1.3 Klinik	2
1.1.4 Diagnose.....	3
1.1.5 Therapie und Prognose.....	5
1.2 Granulomatose mit Polyangiitis	6
1.2.1 Definition und Epidemiologie	6
1.2.2 Ätiologie und Pathogenese	6
1.2.3 Klinik	7
1.2.4 Diagnose.....	8
1.2.5 Therapie und Prognose.....	9
1.3 Das Gehör	10
1.3.1 Anatomische Grundlagen	10
1.3.2 Funktion des Hörorgans	11
1.4 Das Gehör bei RA/GPA	13
1.4.1 Rheumatoide Arthritis	14
1.4.2 Granulomatose mit Polyangiitis	18
2. ZIELSTELLUNG DER ARBEIT	21
3. MATERIAL UND METHODEN.....	22
3.1 Studiendesign.....	22

3.2	Patienten	22
3.3	Klinische Datenerhebung.....	23
3.4	Otologische Datenerhebung.....	23
3.5	Subjektive Hörprüfmethoden	23
3.5.1	Otoskopie	23
3.5.2	Reintonschwellenaudiogramm	24
3.5.3	Sprachaudiometrie.....	25
3.6	Objektive Hörprüfmethoden	26
3.6.1	Tympanometrie.....	26
3.6.2	Stapediusreflexe	26
3.6.3	Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE).....	26
3.7	Statistische Auswertung	27
4.	ERGEBNISSE	29
4.1	Demografische Daten des Untersuchungskollektivs	29
4.2	Reintonschwellenaudiogramme	31
4.3	Sprachaudiometrie	35
4.4	Tympanometrie und Stapediusreflexe	35
4.5	DPOAE – Distorsionsproduzierte otoakustische Emissionen	36
4.6	Krankheits-spezifische Parameter	37
5.	DISKUSSION.....	38
5.1	Rheumatoide Arthritis	38
5.1.1	Definition von Hörminderung	38
5.1.2	Charakteristik der Hörminderung.....	38
5.1.3	Krankheitsspezifische Parameter und Hörminderung.....	39
5.1.4	Medikamentöse Therapie und Hörminderung	42
5.1.5	Ausblick	43

5.2	Granulomatose mit Polyangiitis	44
5.2.1	Definition Hörminderung	44
5.2.2	Charakteristik der Hörminderung	44
5.2.3	Krankheitsspezifische Parameter und Hörminderung	46
5.2.4	Medikamentöse Therapie und Hörminderung	46
5.2.5	Ausblick	47
5.3	Limitationen.....	48
6.	ZUSAMMENFASSUNG.....	49
7.	LITERATURVERZEICHNIS	50
8.	THESEN.....	64
	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	V
	ERKLÄRUNG ÜBER FRÜHERE PROMOTIONSVERSUCHE	VI
	DANKSAGUNG	VII

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ANCA	Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper
ABG	Air-Bone-Gap
ACR	American College of Rheumatology
AK	Antikörper
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
cANCA	Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper vom cytoplasmatischen Typ
pANCA	Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper vom perinukleären Typ
CCP	Cyclisches Citrullinpeptid
CRP	C-reaktives Protein
DPOAE	Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IL	Interleukin
KL	Knochenleitung
KS	Kombinierte Schwerhörigkeit
LL	Luftleitung
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MCV	Mutiertes citrulliniertes Vimentin
MTX	Methotrexat
MMP	Matrix-Metalloproteinase
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
PTA	Reintondurchschnitt (Pure-Tone Average)
RA	Rheumatoide Arthritis
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SPL	Schalldruckpegel (Sound Pressure Level)
SES	Schallempfindungsschwerhörigkeit
SNR	Signal-Rausch-Abstand (Signal-To-Noise Ratio)
SLK	Schallleitungskomponente
SLS	Schallleitungsschwerhörigkeit
SVS	Sprachverständlichkeitsschwelle
TNF	Tumornekrosefaktor
WRS	Worterkennungs-Score (Word Recognition Score)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. EINLEITUNG

1.1 Rheumatoide Arthritis

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Bei der rheumatoiden Arthritis (RA) handelt es sich um eine chronisch entzündliche Systemerkrankung. Sie ist die häufigste chronische Arthritis mit einer Prävalenz von etwa 1% (ca. 1000 pro 100 000 Einwohner). Frauen sind schätzungsweise dreimal häufiger betroffen als Männer (Baradaranfar und Doosti 2010; Özkırış et al. 2014). Der Erkrankungsbeginn liegt häufig zwischen 50-70 Jahren, sie kann aber sowohl im frühen Jugendalter als auch im Senium als Neuerkrankung auftreten (Watts et al. 2013).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der RA ist größtenteils unbekannt. Angenommen wird, dass viele Faktoren zur Krankheitsentstehung beitragen. Zum einen sind genetische Faktoren beteiligt, hier vor allem das Humane Leukozytenantigen (HLA)-System. Zum anderen ist der Einfluss von exogenen Faktoren gut untersucht. Als Folge der Einwirkung eines unbekanntes Triggermechanismus (z.B. Viren oder Bakterienantigene) auf den Organismus kommt es zur Ausbildung einer Autoimmunerkrankung mit entzündlicher Infiltration der Gelenkschleimhaut (Synovialis).

Es konnte gezeigt werden, dass Rauchen zu einem erhöhten Risiko führt, an einer RA zu erkranken und unter dem Einflussfaktor des Rauchens schwerere Krankheitsverläufe aufgetreten sind (Mahdi et al. 2009). Weiterhin gibt es einen Einfluss der Geschlechtshormone. Islander et al. 2011 beschrieben einen Zusammenhang zwischen Höhepunkt der Krankheitsaktivität bei weiblichen RA-Patienten und der Menopause, während derer die ovariale Produktion von Geschlechtshormonen deutlich abnimmt. Tierexperimentelle Studien konnten einen positiven Effekt von Östrogenen auf die Arthritis nachweisen. Diesbezüglich wurden auch positive Effekte einer Hormonersatztherapie bei Frauen mit RA in der Menopause berichtet (Islander et al. 2011).

Auch Schwangerschaft und Stillperiode wirken sich auf die Krankheitsaktivität aus. Dabei nimmt die Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft ab und post partum wieder zu. Die Suppression des Immunsystems durch die Klasse-II-HLA-Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind,

immunregulatorische Mechanismen sowie Veränderungen der Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems aber auch deren Zytokine spielen hierbei eine große Rolle (Nelson et al. 1993; Förger und Villiger 2020).

Im Zentrum der Immunreaktion steht die Interaktion von Lymphozyten und Monozyten, welche zu einer Produktion proinflammatorischer Zytokine (z.B. Interleukin (IL)-1, IL-6 und Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha) sowie Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren (RF), Antikörper gegen cyclisches Citrullinpeptid (Anti-CCP-AK)) führt. Möglicherweise werden Anti-CCP-AK im Rahmen entzündlicher Vorgänge zuerst in der Lunge gebildet, was das erhöhte Erkrankungsrisiko bei Rauchern erklären könnte. Eine vermehrte Expression von Matrix-Metalloproteinasen (MMP) führt zu einer direkten Schädigung des Gelenkknorpels und chronischen Entzündungsprozessen der Synovialis. Es kommt zur Komplementaktivierung und Freisetzung von knorpelaggressiven Enzymen (z.B. Kollagenase, Elastase) und zur Invasion von Makrophagen-ähnlichen Zellen (Typ-A-Synoviozyten) in die Synovialis. Zusammen mit einer Proliferation fibroblastenähnlicher Zellen (Typ-B-Synoviozyten) führt dies zur Verdickung der Synovialis, was auch als Pannusbildung bezeichnet wird. Der Pannus infiltriert und destruiert Knorpel. Außerhalb der arthritischen Prozesse kann es über eine Immunkomplexvaskulitis zur Beteiligung innerer Organe kommen z.B. in Form einer Nephritis oder Myokarditis (Derksen et al. 2017).

1.1.3 Klinik

Der Beginn der Erkrankung ist oft schleichend über Wochen bis Monate mit zunächst unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, nächtliches Schwitzen, eventuell subfebrilen Temperaturen und Myalgien. Spezifisch sind dann Gelenkschmerzen und/oder -schwellungen, meist der Hand- und Metacarpophalangeal (MCP)- sowie der proximalen Interphalangeal (PIP)-Gelenke, typischerweise in Form eines symmetrischen Gelenkbefalls. Prinzipiell kann die Erkrankung aber an jedem Gelenk beginnen und auf alle anderen Gelenke übergreifen. Es kommt regelhaft zu ausgeprägten Gelenkergüssen, Bursitiden und Sehnenscheidenentzündungen mit Ausbildung von sogenannten Rheumaknoten im Bereich der Sehnen und subkutan (Zink et al. 2010). Mögliche Komplikationen der Erkrankung sind vor allem der Befall der Halswirbelsäule sowie die in Tabelle 1 aufgelisteten extraartikulären Manifestationen:

Tabelle 1: Extraartikuläre Manifestationen der RA (Das und Padhan 2017; Urban und Märker-Hermann 2002; Knop 2016)

Organ	Manifestation der RA	Häufigkeit
Herz	Perikarditis, Herzklappenveränderungen, Myokarditis	n.a. n.a.
Lunge	Fibrosierende Alveolitis Pleuritis, interstitielle Lungenerkrankung	selten 5-10% 7.7-12%
Niere	Fokale membranöse Glomerulonephritis	selten
Auge	Keratokonjunktivitis sicca, Scleritis	10-32% (sekundäres Sjögren- -syndrom)
Nervensystem	Polyneuropathie Kompressionssyndrome z.B. Karpeltun- nelsyndrom	1-21% RA ohne Vaskulitis 40-75% RA mit Vaskulitis
Knochen	Osteoporose	n.a.
Muskel	Myositis (interstitiell)	n.a.
Gefäße	Vaskulitis, vorzeitige Arteriosklerose	n.a.
n.a.: nicht verfügbar (engl. „not available“)		

1.1.4 Diagnose

Grundlage der Diagnosestellung der RA ist eine ausführliche Anamnese und eine gründliche körperliche Untersuchung. Zusätzlich können die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) (Aletaha et al. 2010) für die Diagnosestellung herangezogen werden.

Dafür werden die Punkte der nachfolgenden Kategorien A-D addiert. Die Abkürzung RF steht für den Rheumafaktor, ACPA für Anticitrullinierte Protein/Peptid-Antikörper, CRP für C-reaktives Protein und ESR für die Erythrozytensedimentationsrate. Für die Diagnose einer RA müssen >6/10 Punkten erfüllt werden:

A. Gelenkbeteiligung	
• 1 großes Gelenk	0
• 2-10 große Gelenke	1
• 1-3 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung großer Gelenke)	2
• 4-10 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung großer Gelenke)	3
• >10 Gelenke (mindestens 1 kleines Gelenk)	5
B. Serologie (mindestens 1 Testergebnis ist notwendig für die Klassifikation)	
• Negativer RF und negative ACPA	0
• Niedrig-positiver RF oder niedrig-positive ACPA	2
• Hoch-positiver RF oder hoch-positive ACPA	3
C. Akutphase-Proteine (mindestens 1 Testergebnis ist notwendig für die Klassifikation)	
• Normales CRP und normale ESR	0
• Abnormales CRP oder abnormale ESR	1
D. Dauer der Symptome	
• <6 Wochen	0
• >6 Wochen	1

Es genügt nach den Klassifikationskriterien von 2010 (Aletaha et al. 2010) der alleinige Nachweis von RA-typischen Knochenerosionen in mehr als drei Gelenken für die Klassifikation als RA. Da sich Erosionen aber meist im Frühstadium der Erkrankung nicht nachweisen lassen, werden verschiedene Untersuchungen zur Diagnosesicherung herangezogen (Combe et al. 2017). Bildgebende Verfahren zum Nachweis von Knorpel- und Gelenkveränderungen, vor allem die konventionelle Röntgendiagnostik der Hände/Handgelenke sowie der Vorfüße beidseits in 2 Ebenen und der Halswirbelsäule in 2 Ebenen inklusive Aufnahmen in Inklination/Reklination, stellen ein wichtiges diagnostisches Mittel für die RA in der Frühphase der Erkrankung und zur Verlaufsbeurteilung dar. Spezifische Labortests, welche die Diagnose einer RA erhärten, sind die Bestimmung von Antikörpern gegen (cyclische) citrullinierte Peptide (Anti-CCP-AK) und IgM-Rheumafaktoren. Rheumafaktoren sind bei ca. 65-80% der RA-Patienten nachweisbar, aber auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen sowie bei 5% der Gesunden zu finden. Ihre Spezifität für eine RA liegt im ELISA-Testverfahren bei ca. 80%, die

Sensitivität bei ca. 70% (Saraux et al. 2002). Ein hoher RF-Titer kann als prognostischer Faktor auf schwerere Krankheitsverläufe und einen schneller fortschreitenden Krankheitsverlauf hindeuten. Als Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA) werden unter anderem Antikörper gegen cyclisches Citrullin (CCP) sowie mutiertes Vimentin (MCV) zusammengefasst. CCP-Antikörper sind für die Diagnose der RA vergleichbar sensitiv mit dem RF (62-76%), jedoch mit über 95% deutlich spezifischer (Lee et al. 2015; Nishimura et al. 2007). Erhöhte Entzündungsparameter wie Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP) sowie andere Akute-Phase-Proteine liegen oft bei RA-Patienten vor, Werte im Normbereich schließen die Erkrankung aber nicht aus (Young et al. 2000).

1.1.5 Therapie und Prognose

Entscheidend für die Prognose ist ein frühzeitiger und konsequenter Therapiebeginn mit dem Ziel der vollständigen Remission, da wesentliche Gelenkschäden bereits in der Initialphase der Erkrankung auftreten. Eine kurative Therapie existiert nicht. Zum Einsatz kommen medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapieverfahren. Medikamentöse Basistherapeutika entfalten ihre Wirkung auf Gelenkschmerz und Schwellung nach ca. 6-12 Wochen, daher wird initial oft zusätzlich eine symptomatische Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika notwendig sowie ein temporärer Einsatz von Glukokortikoiden bis zum Wirkeintritt der Basistherapeutika. Zu den Basistherapeutika gehören u.a. Methotrexat (MTX), Mittel der ersten Wahl, sowie bei Kontraindikationen für MTX Leflunomid oder Sulfasalazin. Bei ungünstigen prognostischen Faktoren sowie moderater Krankheitsaktivität kann eine Kombination, z.B. aus MTX plus Leflunomid, eingesetzt werden. Bei hoher Krankheitsaktivität oder fehlendem Ansprechen zweier Basistherapeutika können Biologika eingesetzt werden. Dabei handelt es sich um rekombinant hergestellte Antikörper (AK), AK-Fragmente oder Fusionsproteine zur zielgerichteten Blockade entzündlicher immunologischer Prozesse. Substanzen aus dieser Gruppe sind z.B. die TNF-alpha-Inhibitoren Infliximab, Etanercept und Adalimumab, die Interleukin-6-Rezeptor-Inhibitoren Tocilizumab oder Sarilumab, der Anti-CD20-AK Rituximab oder der Anti-CTLA-4-AK Abatacept (CTLA=Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4). Auch Januskinase (JAK)-Inhibitoren wie Baricitinib oder Tofacitinib werden in solchen Fällen eingesetzt. Zu einer rheumatologischen Komplextherapie gehören aber auch nichtmedikamentöse Maßnahmen wie Physio- und Ergotherapie, Kältetherapie, rehabilitative und psychotherapeutische Maßnahmen (AWMF online, S2e-Leitlinie der RA 2018). Für das Monitoring unter Therapie sollten die validierten Gelenkscores verwendet werden wie z.B. der DAS (disease activity score) in einer Modifikation für 28 Gelenke, kurz DAS28. Die

Definition einer Remission ist das Erreichen eines DAS28 $<2,6$. Eine niedrige Krankheitsaktivität liegt bei einem DAS28 $\geq 2,6$ – $<3,2$ vor, eine moderate zwischen $3,2$ – $<5,1$ und eine hohe Krankheitsaktivität ab einem DAS28 $\geq 5,1$ (Fiehn et al. 2018).

1.2 Granulomatose mit Polyangiitis

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) (Synonym: Wegener-Granulomatose, Morbus Wegener) ist eine aseptische, nekrotisierende Vaskulitis der kleinen bis mittelgroßen Gefäße mit einer Prävalenz von etwa 0.008% (ca. 58-98 pro 1 000 000 Einwohner). Sie wird zusammen mit der mikroskopischen Polyangiitis und der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (früher: Churg-Strauss-Syndrom) unter dem Begriff der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) subsummiert (Herlyn et al. 2014). Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Die Erkrankung bevorzugt die 5.-6. Lebensdekade als Manifestationsalter, kann jedoch trotzdem sowohl im Kindes- als auch im hohen Lebensalter auftreten (Mahr et al. 2006).

1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Pathogenese der antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörper (ANCA)-assoziierten Vaskulitiden ist bisher nur partiell aufgeklärt. Es konnte nachgewiesen werden, dass ANCA eine Rolle spielen bei der Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und damit im inflammatorischen Prozess (Seo und Stone 2007). Bei 20% der Patienten sind dennoch keine ANCA nachweisbar (McKinney et al. 2014). Es fanden sich Hinweise dafür, dass *Staphylococcus aureus* die Produktion von Autoantikörpern gegen Proteinase-3 (PR3-ANCA) triggert. Als zu Grunde liegender Mechanismus wird eine molekulare Mimikry angenommen. Gestützt wird diese Theorie durch mehrere Beobachtungen. Zum Beispiel gibt es eine starke Homologie zwischen dem bakteriellen Adhäsionsprotein FimH und einem neu entdeckten ANCA namens LAMP-2 (Lazarus et al. 2016). Weiterhin wurde festgestellt, dass der Antisense-Strang des PR3-Genes ein Protein produzieren kann, das Autoantikörper sowohl gegen sich selbst (komplementäres PR3) als auch gegen das native PR3 erlaubt. Interessanterweise zeigt das komplementäre PR3 eine schwache Homologie zu *S. aureus*-Proteinen (Willcocks et al. 2010). Die nasale Besiedelung mit

Staphylococcus aureus bei GPA-Patienten in Remission prädisponiert, einen Rückfall zu erleiden (Wojciechowska und KręCicki 2018). Es kommt zur Infiltration von Leukozyten in die Blutgefäßwand, fibrinoider Nekrose und letztlich zu Gefäßschäden (Gopaluni et al. 2017). Eine Beteiligung von B-Lymphozyten stellt den Ansatzpunkt für eine Therapie mit Rituximab dar. Bei der GPA gibt es ebenfalls Hinweise für den Einfluss einer Schwangerschaft auf die Krankheitsaktivität, wobei aufgrund des meist späten Manifestationsalters der Erkrankung von 50-60 Jahren nur geringe Fallzahlen vorliegen. 40% der Frauen, die im Stadium der Krankheitsremission schwanger werden, zeigen eine Zunahme der Krankheitsaktivität und 100% der GPA-Patientinnen mit Konzeption bei hoher Krankheitsaktivität entwickeln ein erneutes Aufflammen der Erkrankung (Andreoli et al. 2019).

1.2.3 Klinik

Der Krankheitsverlauf lässt sich nach der European Vasculitis Society (EUVAS) in Stadien einteilen (Schirmer et al. 2017). Zu Beginn manifestiert sich die GPA vorwiegend im oberen und/oder unteren Respirationstrakt mit chronischer Rhinitis/Sinusitis (>90%), chronischer Otitis und eventuell auch Mastoiditis. Außerdem können Lungenrundherde (60%) mit eventueller Pseudokavernenbildung auftreten. Zu diesem Zeitpunkt sind ANCA häufig noch negativ (Schirmer et al. 2017). Alveoläre Hämorrhagie als pulmonale Manifestation, mit oder ohne

Kapillaritis, stellt selten den klinischen Beginn des GPA dar. Im Verlauf der Erkrankung tritt sie bei ca. 5-10% der Patienten auf (Sebastiani et al. 2020). Während im lokalisierten und frühsystemischen Stadium noch keine Organ- oder Vitalbedrohung vorliegt, kommt es im Generalisationsstadium in vielen Fällen zu einer renalen Beteiligung mit dem Bild einer Glomerulonephritis (ca. 50-70%), aber auch zum Auftreten von einer Myokarditis (ca. 5-20%), Arthralgien/Myalgien und Arthritiden (ca. 60-80%), peripheren Neuropathien (ca. 40%) sowie Hautmanifestationen in Form von Purpura und Knoten (ca. 23-30%) (Holle 2013). Ab einem Serumkreatininwert von >5.8 mg/dl liegt definitionsgemäß ein schweres, vital bedrohliches Generalisationsstadium vor mit Nierenversagen und/oder Versagen eines anderen Vitalorganes.

Bei weiterem Krankheitsprogress, refraktär gegenüber Steroiden und Cyclophosphamid, spricht man vom refraktären Stadium. Die aktive rapid progrediente Glomerulonephritis (RPGN) als Sonderform der Glomerulonephritis kann unbehandelt zu einer raschen Dialysepflichtigkeit führen. (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden 2017).

1.2.4 Diagnose

Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung können zur Diagnosestellung die vorläufigen AAV-Klassifikationskriterien der European League against Rheumatism und der European Renal Association (EULAR/ACR) mit einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 94% herangezogen werden. Dabei ist eine Gesamtzahl von $<$ oder $=$ 5 Punkten der folgenden Kriterien für die Klassifikation der GPA erforderlich (Robson et al. 2018):

- Blutiges Nasensekret, Ulcera, Verkrustung, Kongestion oder Blockierung oder Septumdefekt/Perforation +3
- Knorpelbeteiligung +2
- Schallleitungsschwerhörigkeit oder sensorineurale Schwerhörigkeit +1
- Pauci-Immune Glomerulonephritis +1
- cANCA oder PR3-Antikörper +5
- pANCA oder MPO-Antikörper -1
- Anzahl der eosinophilen Granulozyten $>$ oder $=$ 1000/ μ l -4
- Granulom, extravaskuläre granulomatöse Entzündung oder Riesenzellen in der Biopsie +2
- Thorakale Bildgebung: Knoten, Raumforderung, Kavitation +2
- Bildgebung: Entzündung, Konsolidierung oder Effusion der Nasennebenhöhlen +1

Für die initiale Diagnostik werden umfassende laborchemische Untersuchungen wie Differentialblutbild, CRP, BSG, Nierenretentionsparameter, Urinstatus und –sediment sowie ein antigenspezifischer ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) für PR3-Antikörper und Myeloperoxidase (MPO)-Antikörper empfohlen, ggf. mit zusätzlicher Bestimmung der cANCA (antineutrophile cytoplasmatische Antikörper vom cytoplasmatischen Typ) und pANCA (antineutrophile cytoplasmatische Antikörper vom perinukleären Typ) mittels Immunfluoreszenztestung (IFT).

Des Weiteren gehören EKG, Lungenfunktionsdiagnostik, bildgebende Verfahren wie Röntgen Thorax in 2 Ebenen, kranielle MRT inklusive der Nasennebenhöhlen, Echokardiografie und Absomensonografie sowie die HNO-ärztliche Vorstellung zur Basisdiagnostik. Die erweiterte Diagnostik richtet sich nach den initialen Befunden und der klinischen Symptomatik sowie den in Betracht zu ziehenden Differenzialdiagnosen, z.B. Nierenbiopsie bei Verdacht auf rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN) (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh),

S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden 2017).

1.2.5 Therapie und Prognose

Für die GPA soll zur Festlegung der Therapie die Stadieneinteilung der European Vasculitis Society (EUVAS) berücksichtigt werden, welche die Unterteilung in eine lokalisierte, frühsystemische, generalisierte, schwere und eine refraktäre Subgruppe vornimmt.

Dabei wird zur Remissionsinduktion in den nicht organbedrohenden Stadien (lokalisiert und frühsystemisch) eine Therapie mit Glukokortikoiden und MTX empfohlen. Liegt ein die Organfunktion bedrohendes Stadium (generalisiert) vor, sollen ebenfalls Glukokortikoide, diesmal in Kombination mit Cyclophosphamid oder Rituximab, zum Einsatz kommen. Bei Organversagen (schweres Stadium, d.h. Kreatinin >5,8 mg/dl und/oder schwere alveoläre Hämorrhagie) kommt zusätzlich zum Therapieregime des generalisierten Stadiums die Plasmaseparation in Betracht.

Zur Remissionserhaltung können MTX, Azathioprin oder Rituximab verordnet werden, ggf. in Kombination mit einem Glukokortikoid < oder =7,5 mg/Tag. Bei stabilem Verlauf über 12 Monate kann eine langsame Therapiereduktion versucht werden (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden 2017). Dabei sollte berücksichtigt werden, dass in der randomisierten MAINRITSAN-Studie zum Remissionserhalt nach Standard-Cyclophosphamid-Therapie durch Rituximab versus Azathioprin der Rituximab-Arm mit 500 mg alle 6 Monate dem konventionellen Azathioprin-Arm (2mg/kg Körpergewicht täglich oral) signifikant überlegen war (Guillevin et al. 2014; Terrier et al. 2018). Für das Monitoring unter Therapie sollte ein Score zum Erfassen der Krankheitsaktivität der Vaskulitis verwendet werden wie z.B. der BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score). Für den BVAS wurde für die Remission der Punktwert Null definiert. Je höher die Krankheitsaktivität ist, desto höher ist der Punktwert dieses Scores (Luqmani et al. 1994).

Entscheidend für die Prognose ist ein früher Therapiebeginn. Die GPA ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden, wobei ein Teil auf die Erkrankung selbst und ein Teil auf die Komplikationen der Therapie zurückzuführen ist (Wallace et al. 2016).

1.3 Das Gehör

1.3.1 Anatomische Grundlagen

Das Hörorgan lässt sich unterteilen in einen peripheren Anteil, bestehend aus äußerem Ohr, Mittelohr, Innenohr und dem VIII. Hirnnerven, und in einen zentralen Anteil, welcher sich aus Hörbahn und zentralen Teilen des Nervus facialis zusammensetzt. Das Mittelohr umfasst das Trommelfell (*Membrana tympanica*), die Ohrtrompete (*Tuba auditiva eustachii*), die Paukenhöhle (*Cavum tympani*) mit den Gehörknöchelchen und die pneumatischen Hohlräume. Das Trommelfell schließt den Gehörgang in der Tiefe gegen die Paukenhöhle ab und hat die Form eines nach Innen gerichteten Trichters, an dessen Spitze sich der Nabel (*Umbo*) befindet. Dieser stellt die Verbindung zu den sich in der Paukenhöhle befindenden Gehörknöchelchen dar.

Die Gehörknöchelchenkette, bestehend aus Hammer (*Malleus*), Amboss (*Incus*) und Steigbügel (*Stapes*), überträgt die Trommelfellschwingungen mechanisch auf das Innenohr (Boenninghaus und Lenarz 2012, S.9-21). Hammer und Amboss sind über eine Diarthrose, ein so genanntes „echtes Gelenk“, bestehend aus zwei beteiligten Knochen, einer Gelenkfläche (*Facies articularis*), einem Gelenkspalt (*Spatium articulare*) mit Gelenkhöhle (*Cavitas articularis*), einer Gelenkinnenhaut (*Membrana synovialis*) und einer Gelenkkapsel (*Capsula articularis*), miteinander verbunden. Der *Processus lenticularis* des Ambosses bildet zusammen mit dem

Stapeskopf eine weitere Diarthrose, die *Articulatio incudo-stapedia*. Die Gelenkflächen bestehen zunächst aus Knorpel und verknöchern teilweise im Erwachsenenalter. Gelegentlich kommt es im Bereich der *Articulatio incudo-stapedia* zur vaskulären Unterversorgung des langen Prozessus des Ambosses mit der Folge chronischer Infektionen, Atrophie und Nekrose. Dieser Prozess kann auch Folge einer Vaskulitis sein. Bei der *Articulatio stapedio-vestibularis* handelt es sich um eine Synarthrose, welche vom *Ligamentum anulare* zusammengehalten wird (Schuknecht 1976, S.25). Ebenfalls am Prozess der Schallleitung über das Mittelohr beteiligt sind zwei Binnenohrmuskeln. Zum einen der *M. stapedius* (Innervation N. facialis), der am Steigbügelköpfchen inseriert und der *M. tensor tympani* (Innervation N. trigeminus), der an der Basis des Hammergriffs ansetzt (Boenninghaus und Lenarz 2012, S.9-21).

Das Innenohr (*Labyrinth*) ist im Felsenbein eingebettet und setzt sich aus einem knöchernen und einem häutigen Labyrinth zusammen. Das knöcherne Labyrinth umgibt als Kapsel das häutige und steht durch das runde und ovale Fenster mit der Paukenhöhle in Verbindung. Zwischen beiden Labyrinthanteilen befindet sich der *Perilymphraum*, welcher mit Perilymphe gefüllt ist und über den *Ductus perilymphaticus* mit dem *Subarachnoidalraum* in Verbindung steht. Das häutige Labyrinth wird von Endolymphe ausgefüllt. Die unterschiedlichen Elektrolytkonzentrationen von

Endo- und Perilymphe werden durch Ionentransporter sowie passive Diffusion aufrechterhalten. Die knöcherne Schnecke (Cochlea) beinhaltet das Hörsinnesorgan und windet sich spiralförmig zweieinhalbmal um die eigene Achse (Modiolus) mit den Ganglienzellen des Hörnervs (N. cochlearis). Die Windungen werden durch die Basilarmembran, die Lamina spiralis ossea sowie die Reissner-Membran unterteilt in die Scala vestibuli, die Scala tympani und die Scala media. Die Verbindung zwischen Scala tympani und Scala vestibuli an der Spitze der Cochlea ist das Helicotrema. Es ermöglicht eine Kommunikation der schallleitenden Perilymphe dieser beiden Gänge (Lawrence 1982). Auf der Basilarmembran, die von der Schneckenbasis zur Schnecken spitze hin an Breite zunimmt, sitzt das Corti-Organ mit seinen Stütz- und Sinneszellen, welche als Mechanosensoren fungieren und aus einer Reihe innerer und drei Reihen äußerer Haarzellen bestehen. Die Sinneshärchen (Stereovilli) der äußeren Haarzellen ragen in die sogenannte Tektorialmembran (Membrana tectoria) hinein, die das Corti-Organ bedeckt (Schwander et al. 2010).

1.3.2 Funktion des Hörorgans

Ausgangspunkt des physiologischen Hörvorganges sind Schallwellen, d.h. mechanische Schwingungen eines bestimmten Frequenzbereiches, welche teilweise über den Schädelknochen und zum anderen Teil über Luft durch den Gehörgang auf das Trommelfell treffen. Der Hörbereich des Menschen reicht hierbei von ca. 16 Hz bis 20000 Hz. Der Schalldruckpegel für das Verstehen von 100 Prozent dargebotener Zahlen liegt bei Normalhörenden bei 30 dB und der Sprachpegel für das Verstehen von Einsilbern beim gesunden Gehör bei etwa 50 dB (Reiß 2009, S.171).

Die Hauptfunktion des Mittelohres liegt in der Anpassung des Schallwellenwiderstandes (Impedanz). Die Schallwellen sollen möglichst verlustfrei aus einem Medium mit niedrigem Wellenwiderstand, der Luft, auf die Innenohrflüssigkeiten (hoher Widerstand) übertragen werden.

Ohne diese Mittelohrfunktion käme es zu einer fast vollständigen Reflexion der Schallwellen an der Flüssigkeitsoberfläche (Nelting 2003, S.34). Über Kontraktion der Binnenohrmuskeln, welche eine Lageänderung des Trommelfells hervorrufen und damit die Schwingung der Gehörknöchelchenkette dämpfen können, und über Änderung der Luftdruckdifferenz zwischen Mittelohr und Gehörgang verändert sich die Impedanz. Die Bewegung des Trommelfells wird über die Gehörknöchelchen und über das ovale Fenster auf die Perilymphe übertragen (Luers and Hüttenbrink 2016).

Mittels Tympanometrie ist es möglich, die Compliance (Nachgiebigkeit) des Trommelfells gegenüber einem einwirkenden Schallsignal zu bestimmen (Reiß 2009, S.175). Dabei ergeben die Messwerte zusammen eine Messkurve, welche nach Jerger in Typ A, AS, AD, B und C eingeteilt

werden kann. Ein Typ A-Tympanogramm repräsentiert hierbei die normale Compliance des Trommelfells. Der Typ AS findet sich bei reduzierter Mobilität des Trommelfells z.B. im Rahmen einer Fixation der Gehörknöchelchenkette und der Typ AD bildet eine Hypermobilität des Trommelfells oder eine Unterbrechung der Gehörknöchelchenkette ab. Liegt eine eingeschränkte Mobilität des Trommelfells vor aufgrund einer reduzierten Nachgiebigkeit des Trommelfells durch eine Otitis media oder Adhäsivprozesse, zeigt sich ein Typ B-Tympanogramm und ein Typ C wird beobachtet bei negativem Druck im Mittelohr, was bei Tubenbelüftungsstörungen vorkommt (Jerger 1970).

Bei den Stapediusreflexen handelt es sich um einen Reaktionsmechanismus, der das Innenohr vor lauten Schalldruckpegeln schützen soll. Der wesentliche Mechanismus ist die Verkantung der Steigbügelplatte im ovalen Fenster durch die bilaterale Kontraktion des am Steigbügel ansetzenden Musculus stapedius. Diese führt zu einer schlechteren Schallleitung vom Trommelfell zum ovalen Fenster (Luers und Hüttenbrink 2016). Die Messung der Stapediusreflexe ermöglicht objektive Aussagen über die Funktion des Mittelohres, der Cochlea, des Hörnervs, des Nucleus cochlearis, des oberen medialen Olivenkomplexes sowie von motorischen Funktionen des Nervus facialis. Erloschene Stapediusreflexe auf der ipsilateralen Seite kommen bei unterbrochener Gehörknöchelchenkette, Trommelfelldefekt, Mittelohrerguss, Otosklerose sowie bei einer Fazialisparese vor, bei der die Läsion vor dem Abgang des N. Stapedius liegt (Reiß 2009, S.176).

Nach der hydrodynamischen Theorie von Békésy und Ranke verursacht die Bewegung des Steigbügels Volumenverschiebungen der angrenzenden Perilymphe, welche zu einer Auslenkung der Basilarmembran aus der Ruhelage zunächst an einer umschriebenen Stelle führt und sich anschließend in Form einer Wanderwelle in Richtung Helicotrema fortpflanzt. Durch den Aufbau der Basilarmembran wächst die Amplitude der Wanderwelle bis zu einer gewissen Stelle mit maximaler Auslenkung und bricht dann rasch zusammen, sodass jede Frequenz an einem anderen Ort der Basilarmembran abgebildet wird (Frequenz-Orts-Transformation). Dabei haben Schwingungen mit hoher Frequenz ihr Amplitudenmaximum in Steigbügelhöhe und welche mit niedriger Frequenz in Nähe des Helicotrema. Die so verursachte Auslenkung der Basilarmembran sowie die Verschiebung der Membrana tectoria verursacht eine tangentielle Verschiebung der Sinneshaare (Stereozilien) der Haarzellen. Die Anregung der inneren Haarzellen durch diesen Reiz führt zu Nerveneinzelentladungen, wobei jede Nervenfasern eine Frequenz hat, durch die sie am leichtesten erregt wird (Bestfrequenz) und diese der entsprechenden Frequenz auf der Basilarmembran zugeordnet ist (Tonotopie). Bei höheren Frequenzen kommt es zu einer Zusammenschaltung mehrerer Nervenfasern (Boenninghaus und Lenarz 2012, S.24-27).

Die äußeren Haarzellen besitzen zusätzlich motorische Eigenschaften. Ihre aktive Kontraktion als Antwort auf einen Schallreiz verstärkt die Amplitude der Wanderwelle und dämpft benachbarte

Basilarmembranabschnitte (cochleärer Verstärker). Dies führt zu einer erheblichen Steigerung des Frequenzauflösungsvermögens und der Empfindlichkeit des Gehörs. Dabei werden Signale niedriger Intensität stärker verstärkt als Signale hoher Intensität. Sie werden außerdem über Afferenzen den Erfordernissen der jeweiligen Hörsituation angepasst (Schwander et al. 2010). Die einzelnen Nervenfasern leiten dann ihre akustischen Informationen über den Hörnerv zur Weiterverarbeitung in die zentrale Hörbahn mit vorwiegend kontralateraler Projektion in den auditorischen Kortex (Boenninghaus und Lenarz 2012, S.24-27).

Die Kontraktion der äußeren Haarzellen bei einem gesunden Ohr verursacht außerdem eine sekundäre Wanderwelle in den Gängen der Gehörschnecke, welche als akustische Geräuschaussendungen im Gehörgang, sogenannte otoakustische Emissionen, gemessen werden können. Auf die gleichzeitige Stimulation mit zwei Sinustönen unterschiedlicher Frequenz erzeugt das Innenohr einen dritten Ton (Verzerrungs- oder Distorsionsprodukt), welcher peristimulatorisch abgeleitet werden kann. Daraus können Schlüsse gezogen werden auf die Innenohrfunktion. Bei Innenohrschwerhörigkeit zeigen sich geringere Amplituden bei den gemessenen Distorsionsprodukten der otoakustischen Emissionen (DPOAE), wobei diese noch bis zu einem Hörverlust von 50 dB HL nachweisbar sind (Zelle et al. 2017).

Mit zunehmendem Alter verschlechtert sich die Hörfunktion vorwiegend im Bereich der hohen Frequenzen. Als primäre Ursache wird die Degeneration der Haarzellen des Innenohres gesehen (Jerger et al. 1991). Auch biologische Alterungsprozesse der zentralen Hörbahn wie der Verlust von Neuronen, Neurotransmittern und Rezeptoren stellen einen zu Grunde liegenden Mechanismus dar (Willott et al. 2001). Ob Risikofaktoren in der Entstehung von Schwerhörigkeit eine Rolle spielen wird kontrovers diskutiert. Allgemein akzeptiert ist die Lärmexposition als prädisponierender Faktor, aber auch Brutdruckveränderungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes mellitus gelten hier als beeinflussend (Lehnhardt 1984). Hyperlipidämie ist ebenfalls ein begünstigender Faktor für arteriosklerotische Veränderungen und dementsprechend möglicherweise auch für Hörminderung (Lin et al. 2016; Tóth et al. 2019).

1.4 Das Gehör bei RA/GPA

Erkrankungen aus dem autoimmunen Formenkreis wie die RA oder die GPA sind systemischer Natur, das bedeutet, sie führen über verschiedene Mechanismen zu Entzündungsreaktionen im Bereich des Bewegungsapparates und anderer Organsysteme. Während viele Organaffektionen, wie z.B. die Nephritis bei der GPA, zunehmend besser verstanden werden, gibt es weitere Manifestationen, die subtiler und noch nicht so gut untersucht sind und welche sich nur schwer von

den Mechanismen der Degeneration im Rahmen von Alterungsprozessen oder nachteiligen Effekten der immunsuppressiven Therapie abgrenzen lassen. Patienten mit systemischen rheumatischen Erkrankungen könnten durch autoimmune Phänomene wie Vaskulitis, Arthritis und granulomatöse Entzündungen zu Funktionsstörungen im auditorischen System neigen (Rahne et al. 2017). Otologische Manifestationen können einerseits als Frühzeichen einer vorliegenden Autoimmunerkrankung auftreten. Eine Vaskulitis kann das Gehör aber sowohl als systemische Erkrankung affektieren als auch in Form eines autoimmunen Hörverlustes, d.h. als lokalisiertes Phänomen, auftreten (Rahne et al. 2019).

Daraus können Hörstörungen resultieren, welche ganz allgemein in Schalleitungs- (SLS) und Schallempfindungsschwerhörigkeit (SES) unterteilt werden. Über eine Zunahme der Steifigkeit der schalleitenden Strukturen des Hörorgans (Trommelfell, Ossikelkette) kommt es zu einer Schalleitungsschwerhörigkeit, während die Schädigung von inneren und äußeren Haarzellen in der Cochlea zu einer irreversiblen Schallempfindungsschwerhörigkeit führt.

1.4.1 Rheumatoide Arthritis

Bei Patienten mit RA können das incudo-stapediale Gelenk und das incudo-malleoläre Gelenk durch die gleichen inflammatorischen Prozesse geschädigt werden wie die anderen echten Gelenke, weil es ebenfalls Diarthrosen sind (Schuknecht 1976, S.25). Demnach könnten Patienten mit RA häufiger als gesunde, gleichaltrige Menschen ohne RA an SLS erkranken. Zusätzlich könnten Schädigungen an Innenohrstrukturen als Folge von Vaskulitis, Neuritis und der ototoxischen Wirkung von verschiedenen Medikamenten zu einer SES führen (Rahne et al. 2017). Sowohl SES als auch SLS wurden berichtet, aber die Ergebnisse der meisten Studien sind sehr unterschiedlich. Goodwill im Vereinigten Königreich Großbritannien (Goodwill et al. 1972) und Heyworth in Schweden (Heyworth und Liyanage 1972) publizierten die ersten Fallserien über Hörverlust bei RA-Patienten. Seither werden in den internationalen Studien unterschiedliche Prävalenzen für SES und SLS publiziert.

Colletti et al. (1997) fanden kein erhöhtes Auftreten von SES, SLS und KS. Zur Diagnostik wurden die Reintonschwellenaudiometrie für Luftleitung (LL) und Knochenleitung (KL), Multifunktionstympanometrie (MFT) sowie Stapediusreflexmessungen genutzt, jedoch fehlte ein objektives Messverfahren für die Innenohrfunktion wie otoakustische Emissionen (Vittorio Colletti et al. 1997). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Studien mit vergleichbarer Fallzahl, welche keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von SES und SLS bei 29 RA-Patienten

(Halligan et al. 2006) oder 20 RA-Patienten (Dikici et al. 2009) im Vergleich zu altersentsprechenden gesunden Kontrollen gesehen haben. Hier wurden zusätzlich zu Reintonschwellenaudiometrie für LL und KL, Tympanometrie und Stapediusreflexmessung auch sprachaudiometrische Tests durchgeführt. Im Unterschied zu der vorliegenden Studie wurden transiente otoakustische Emissionen (TEOAE) aufgezeichnet und ausgewertet. Diese haben gegenüber den DPOAE den Nachteil, dass sie ab einem cochleären Hörverlust von 30 dB nicht mehr nachweisbar sind, während DPOAE bis zu einem cochleären Hörverlust von 50 dB messbar sind.

Demgegenüber stehen die Ergebnisse von Takatsu et al. (2005). Diese fanden SLS im Bereich der tiefen Frequenzen und eine erhöhte Prävalenz für SES in der Reintonschwellenaudiometrie bei 36 RA-Patienten, allerdings mit niedriger Signifikanz. Der Altersdurchschnitt bei den Probanden mit SES in der Patientengruppe im Mittel bei 62.0 Jahren und in der Kontrollgruppe im Mittel bei 68.0 Jahren. Weiterhin untersuchten Takatsu et al. den möglichen Einfluss proinflammatorischer Zytokine wie TNF-alpha und Matrix-Metalloproteinase-3 (MMP-3) auf das Hörvermögen von RA-Patienten mit der Idee daraus resultierender oxidativer Schäden am Innenohrbereich. Sie fanden höhere Spiegel bei RA-Patienten mit SES, jedoch ohne statistische Signifikanz, wobei die Studienpopulation relativ klein und damit die statistische Power vielleicht zu gering war (Takatsu et al. 2005). Nasution und Haryuna untersuchten ebenfalls den Einfluss von Plasma-MMP-3-Spiegeln auf das Hörvermögen von RA-Patienten und verglichen dazu 21 RA-Patienten mit Hörminderung mit einer Gruppe von ebenfalls 21 RA-Patienten ohne Hörminderung. Dabei fanden sie einen statistisch signifikant höheren MMP-3-Plasmaspiegel bei RA-Patienten mit Hörminderung im Vergleich zu der Gruppe der RA-Patienten ohne Hörminderung. Sie schlussfolgerten, dass diese Ergebnisse ein Anzeichen für den Abbau von Matrixkomponenten am incudo-malleolären und incudo-stapedialen Gelenk sein könnten (Nasution und Haryuna 2019). Eine erhöhte Konzentration von MMP-3 war bereits in isolierter Synovia und Gelenkknorpel von RA-Patienten gefunden worden. Dabei wurde der MMP-3-Serumspiegel mit der Entstehung von Gelenkschäden in Verbindung gebracht (Sun et al. 2014). Bei der RA werden MMP-3 übermäßig exprimiert. MMP-3 und andere MMPs werden in die Synovialflüssigkeit sezerniert und führen dann zur Destruktion von Gelenkknorpel (del Rincón et al. 2002).

Um den vermuteten Zusammenhang zwischen Knochenschädigung im Bereich der Gehörknöchelchen und Hörminderung bei rheumatoider Arthritis experimentell nachzuweisen, führten Chen et al. Untersuchungen am Mausmodell (RA-Mäuse) durch und fanden eine Verschmälerung des Gelenkspalts des incudo-stapedialen Gelenkes sowie eine erhöhte Porosität des Stapes bei RA-Mäusen (Chen et al. 2016).

Lobo et al. fanden eine signifikante Korrelation zwischen Anti-CCP-Antikörpern und Antikörpern gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin (Anti-MCV-AK) und dem Auftreten von SES bei

insgesamt 43 untersuchten RA-Patienten (Lobo et al. 2016). Diese Beobachtung ist von Bedeutung, da es Hinweise darauf gibt, dass Anti-CCP-AK und Anti-MCV-AK mit schweren extra-artikulären Manifestationen assoziiert sind (Turesson et al. 2007; 2013).

Callejo et al. beschrieben eine hohe Prävalenz von SES (42.7% vs. 15.9% in der Kontrollgruppe) in einer etwas größeren Kohorte von 194 RA-Patienten (Callejo et al. 2007). Zur Diagnostik wurde nur die Reintonschwellenaudiometrie verwendet.

In der Studie von Pascual-Ramos et al. wurden die erhobenen Daten von 103 RA-Patienten ausgewertet (Pascual-Ramos et al. 2012). Sie fanden bei 27 Patienten (24%) einer Hörminderung mittels Reintonschwellenaudiometrie. Davon hatten 25 Patienten (93%) eine SES und zwei Patienten (7%) eine kombinierte Schwerhörigkeit (KS). Zusätzlich zur Reintonschwellenaudiometrie, Tympanometrie, Stapediusreflexmessung sowie Hochfrequenztympometrie und Sprachaudiometrie wurde hier die Hochfrequenzaudiometrie (Höchsttonaudiometrie) eingesetzt. Letztere kann im Frequenzbereich von 10-16 kHz gute zusätzliche Informationen liefern (Hesse 2015, S.25). Dabei fanden sich Auffälligkeiten bei 108 RA-Patienten (95.6%).

Auch die folgende Gruppe fand vorwiegend SES im Hochfrequenzbereich in einer Studienpopulation von 53 untersuchten RA-Patienten mittels Reintonschwellen- und Hochtonaudiometrie (HTA) und verglichen mit einer Kontrollgruppe (La Lasso de Vega et al. 2016). Dabei wurde die Diagnose SES bei 69.8% mit der HTA und bei 43.4% mit der Reintonschwellenaudiometrie gestellt. Außerdem zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Patientenalter und SES und ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht und dem Auftreten von SES.

Salvinelli et al. (2006) fanden bei 28 RA-Patienten im Vergleich mit einer entsprechenden Kontrollgruppe sowohl SLS als auch Hinweise für SES mittels Reintonschwellenaudiometrie, Impedanzaudiometrie, Stapediusreflexmessung und TEOAE. Zusätzlich wurde bei 4 selektionierten Patienten eine exploratorische endaurale Tympanometrie in Lokalanästhesie durchgeführt. Dabei fand sich in allen 4 Fällen eine Steifigkeit des incudo-stapedialen Gelenkes und es wurde eine Stapedektomie durchgeführt. Bei diesen Patienten wurde 6 Monate postoperativ die Hörtestung mit Reintonschwellenaudiometrie und TEOAE wiederholt und mit den präoperativen Ergebnissen verglichen. Es zeigte sich eine fast geschlossene ABG postoperativ (11 dB HL präoperativ vs. 2 dB HL postoperativ). Bezüglich der TEOAE-Messungen prä- und postoperativ fanden sich keine signifikanten Unterschiede (Salvinelli et al. 2006). Auch Dikici et. al. beobachteten zusätzlich eine höhere Inzidenz von Hörstörungen bei männlichen RA-Patienten (Dikici et al. 2009), während Poorey und Khatri eine höhere Inzidenz für Hörstörungen bei weiblichen RA-Patienten im Vergleich mit männlichen RA-Patienten beschrieben (Poorey und Khatri 2001).

Baradaranfar und Doosti (2010) fanden statistisch signifikante Ergebnisse für SES im Bereich der hohen Frequenzen (8000 Hz) in der Reintonschwellenaudiometrie sowie Hinweise für eine

Mittelohraffektion mit erloschenen Stapediusreflexen in der RA-Gruppe, ebenfalls statistisch signifikant. Dabei wurden 50 RA-Patienten (42 Frauen und 8 Männer) untersucht mit einem Durchschnittsalter von 47.6 Jahren sowie eine gematchte Kontrollgruppe, sodass auch hier ein hoher Anteil weiblicher RA-Patienten mit Hörstörung gefunden wurde (Baradaranfar und Doosti 2010). Als mögliche Ursachen eines Geschlechterunterschiedes wurden unterschiedliche Alterungsprozesse bei Männern und Frauen sowie andere, sich zwischen den Geschlechtern unterscheidende kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes, Hypertonie und Rauchen diskutiert.

Emamifar et al. (2016) extrahierten in ihrer Literaturrecherche verschiedener verfügbarer Datenbanken einen weiteren möglichen Einflussfaktor auf das Hörvermögen. Sowohl passive als auch aktive Raucher haben ein erhöhtes Risiko für eine Hörminderung. Erklärt wird dies durch Nikotin-assoziierte Vasokonstriktion und die geringere Oxygenierung des Blutes, welche zur Schädigung von Innenohrstrukturen führt. Daraus kann eine SES resultieren (Emamifar et al. 2016). In diesem Zusammenhang fanden Dikici et al. (2009) eine inverse Beziehung zwischen der Menge konsumierter Zigaretten über die Jahre und TEOAE's bei RA-Patienten und folgerten daraus, dass das vaskuläre System des Innenohres und die Nährstoffversorgung dessen durch den Einfluss von Nikotin gestört ist (Dikici et al. 2009).

In der aktuellen Literatur findet sich die Publikation von Tsirves et al. (2019). Diese haben 60 RA-Patienten eingeschlossen und fanden bei 66,6% (40/60 RA-Patienten) eine SES mittels Reintonschwellenaudiometrie und Tympanometrie. Bezüglich der Medikamenteneinnahme fanden sich keine signifikanten Einflüsse auf das Hörvermögen, nur einen nicht statistisch signifikant niedrigeren durchschnittlichen Hörverlust bei Einnahme von TNF-alpha-Inhibitoren (Tsirves et al. 2019). Die bisher größte Studie mit 18267 RA-Patienten und 73068 Kontrollen ist eine retrospektive Kohortenstudie von Huang et al. (2018). Sie führten als erste Gruppe eine Populationsstudie durch und fanden eine signifikant höhere Inzidenz für Hörminderung, vor allem KS und SES, bei RA-Patienten im Vergleich mit einer entsprechenden Kontrollgruppe nach Korrektur für Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen. Es wurden Reintonschwellenaudiogramme zur Diagnostik genutzt. Dabei zeigte sich bei Männern und bei Patienten mit höherem Alter ein zusätzlich erhöhtes Risiko. Die Kombination aus RA und kardiovaskulären Erkrankungen war mit einem nochmal erhöhten Risiko für Hörminderung verbunden (Huang et al. 2018). Diese Beobachtungen decken sich mit Ergebnissen anderer Gruppen (La Lasso de Vega et al. 2016; Dikici et al. 2009). Die Einnahme von NSAR war assoziiert mit einer verminderten Inzidenz für Hörminderung, wobei in dieser Population 99% der RA-Patienten NSAR einnahmen. RA-Patienten mit Adalimumab als Basismedikation hatten die geringste Inzidenz für Hörverlust, wobei dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant war und die Patientengruppe mit Adalimumab die kleinste war. Für die anderen Basismedikamente ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Hörvermögens. Die Ergebnisse können nur eingeschränkt mit denen der anderen bisher

publizierten Studien vergleichen werden, da nicht aus der Publikation hervorgeht, wie Huang et al. Hörminderung in ihrer Arbeit definiert haben und welcher Frequenzbereich vorrangig betroffen war. Außerdem fehlten Informationen über zusätzliche Einflussfaktoren auf die Hörminderung wie Nikotinkonsum, chronische Lärmexposition, Lärmtraumata in der Vergangenheit. Zu berücksichtigen in der Beurteilung von Hörstörungen bei RA-Patienten ist weiterhin ein Krankheitsbild, welches als autoimmune Innenohrschwerhörigkeit oder Kortison-sensible Innenohrschwerhörigkeit bekannt ist und manchmal assoziiert ist mit rheumatischen Erkrankungen wie der RA. Es handelt sich um einen rasch progredienten, symmetrischen, binauralen sensorineuralen Hörverlust, für den es bislang keinen messbaren spezifischen Antikörper gibt und wie bei der RA scheint es auch bei dieser Erkrankung autoimmune und autoinflammatorische Anteile zu geben (Vambutas und Pathak 2016). Die Behandlung erfolgt vorrangig mit Glukokortikoiden, für Non-Responder kommen Immunsuppressiva zum Einsatz. Gazeau et al. berichteten von einem Fall eines positiven Effektes von Infliximab auf den progressiven Hörverlust einer RA-Patientin (Gazeau et al. 2014). Keine zum jetzigen Zeitpunkt veröffentlichte kontrollierte Studie hat den Einfluss der modernen Therapie mit Biologika auf das Hörvermögen bei RA-Patienten untersucht.

1.4.2 Granulomatose mit Polyangiitis

Bei Patienten mit GPA sind otologische Manifestationen der Erkrankung häufig und deren kausaler Zusammenhang mit der Erkrankung wird in der internationalen Literatur nicht so kontrovers diskutiert wie bei der RA. Illum et al. beschrieben bereits 1982 otologische Manifestationen als Frühsymptome der GPA (Illum und Thorling 1982). Takagi et al. (2002) berichteten von otologischen Manifestationen bei 70% von 25 GPA-Patienten mit chronischer Otitis media und Morales-Angulo et al. (2012) beschrieben otologische Manifestationen bei 32% von 70 GPA-Patienten. Eine Fallserie von 105 GPA-Patienten im Norden von Indien zeigte eine Prävalenz von GPA-bedingten Symptomen im HNO-Bereich von 79% (Sharma et al. 2018).

Kühn et al. untersuchten das Hörvermögen von insgesamt 215 GPA-Patienten und fanden bei 36% eine subjektive Hörminderung. 50 Patienten (23%) zeigten Auffälligkeiten in der Reinton-schwellenaudiometrie basierend auf der WHO-Klassifikation von 2017, wobei keine Aussage über die Art und Definition der Hörstörung (SLS, SES, KS) getroffen wird (Kühn et al. 2018). Unter den otologischen Manifestationen hatte die Beteiligung des Mittelohres die höchste Prävalenz (40-70%) (Felicetti et al. 2018). Aufgrund der häufigen Mittelohrbeteiligung bei diesen Patienten liegt die Vermutung nahe, dass SLS häufiger vorkommt als SES. Tatsächlich ist die

unilaterale oder bilaterale Otitis media der häufigste otologische Befund bei GPA-Patienten. Sie resultiert teilweise aus einer Obstruktion der Tuba auditiva eustachii (McCaffrey et al. 1980). Die am häufigsten gefundene pathologische Veränderung im Bereich des Mittelohres ist Granulationsgewebe, welches durch hypertrophierte Submukosa mit Entzündungszellinfiltration gekennzeichnet ist. Dieses Granulationsgewebe ist die Hauptursache für SLS bei diesen Patienten (Santos et al. 2015).

Diesbezüglich fanden Bakthavachalam et al. (2004) in ihren Untersuchungen mittels Reintonschwellenaudiometrie SLS bei 33% von 36 Patienten mit GPA. Martinez del Pero et al. (2013) beschrieben eine SLS bei 38% von 144 Patienten mit GPA.

Yoshida und Lino (2014) fassten eine Reihe von Fallberichten zusammen, welche sowohl eine SLS als auch eine KS bei Patienten mit GPA gesehen hatten. Es wird vermutet, dass die Ätiologie von SES und Fazialisparesen bei GPA in vaskulitischen Prozessen begründet ist (Santos et al. 2015). Um diese Hypothese zu bestätigen, führten Santos et al. eine Reihe von histopathologischen Untersuchungen am Os temporale von 4 GPA-Patienten durch. Dabei fanden sie zusätzlich zu granulomatösen Veränderungen im Mittelohr Beweise für Vaskulitis in der Cochlea sowie an den Vasa nervorum des Nervus vestibularis und des Nervus facialis sowohl mit als auch ohne Fazialisparese (Santos et al. 2015). Nogaki et al. analysierten mikroskopisch 12 Proben des Os temporale von 6 GPA-Patienten und verglichen die Ergebnisse mit 12 Proben eines bezüglich Alter und Geschlecht übereinstimmenden gesunden Probandenkollektives. Davon hatten zwei Patienten KS, 5 Patienten SLS und ein Patient SES. Bei 7 Proben wurde ein Eindringen von Granulationsgewebe in das ovale Fenster gefunden. Die Haarzellen des Corti-Organes waren bei 5 Proben nicht mehr erhalten, das Corti-Organ war atrophiert und es fanden sich Zeichen der cochleären Nervenzelldegeneration. Die Gefäße der Stria vaskularis waren verdickt bei 8 Proben. Es fehlten Angaben zum ANCA-Status sowie zu Verfahren, mit welchen die Hörstörungen diagnostiziert worden waren, aber auch hier wurde vorwiegend SLS gesehen (Nogaki et al. 2018). Die folgende Studie identifizierte SES und chronische Otitis media gefolgt von SLS als häufigste otologische Manifestationen der GPA. Sie untersuchten 41 Patienten mit GPA. Bei Auffälligkeiten in Sprachtests oder Stimmgabeltests wurden zusätzlich Reintonschwellenaudiometrie und Tympanometrie ergänzt. Dabei wurden otolaryngologische Manifestationen vorwiegend bei ANCA-negativen Patienten gesehen, sodass die Vermutung aufgestellt wurde, dass ANCA-negative Patienten eine weniger systemische Form der GPA aufweisen (Wojciechowska und KręCicki 2018). Auch eine andere Studie fand vorwiegend Manifestationen im Kopf-Hals-Bereich bei ANCA-negativen GPA-Patienten (Yoo et al. 2017).

Dem gegenüber stehen die Ergebnisse einer Clusteranalyse von Mahr et al.. Diese betrachteten Patienten ohne renale Beteiligung (mit hauptsächlich Manifestationen im Kopf-Hals-Bereich) als separate Gruppe und sahen ein besseres Gesamtüberleben unabhängig vom ANCA-Status (Mahr

et al. 2013). Auch Felicetti et al. fanden keine Unterschiede im ANCA-Status zwischen GPA-Patienten mit vorwiegend Manifestationen im Kopf-Hals-Bereich und GPA-Patienten mit führend systemischen Manifestationen. Sie untersuchten 89 GPA-Patienten mittels Reintonschwellenaudiometrie, Tympanometrie und Stapediusreflexe und fanden bei 17 Patienten SLS und bei 11 Patienten bilateral SES. Außerdem fanden sie Hinweise dafür, dass die Form der GPA, welche vorwiegend Manifestationen im Kopf-Hals-Bereich zeigt, einen milderen klinischen Verlauf sowie eine niedrigere Mortalität aufweist (Felicetti et al. 2018), wobei der Schweregrad der Manifestationen im HNO-Bereich gleich ist (Holle et al. 2010).

Die Behandlungsmöglichkeiten für die GPA haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Wenn eine Hörminderung bei GPA-Patienten früh erkannt wird und durch die immunsuppressive Therapie eine Rückbildung erzielt werden kann, wird von einer vaskulitischen Genese ausgegangen (Bakthavachalam et al. 2004; Lidar et al. 2007).

Nach Durchsicht der Literatur kamen Rahne et al. zu dem Schluss, dass bei GPA-Patienten in 20-70% der Fälle otologische Manifestationen vorlagen. Bei Patienten mit Vaskulitis reicht der Schweregrad einer SES von milder Hörminderung bis Taubheit (Rahne et al. 2019). Daraus ergibt sich die Frage, aufgrund welcher Einflussfaktoren Patienten mit der gleichen rheumatischen Erkrankung so unterschiedliche Schweregrade von Hörstörungen aufweisen. Für RA-Patienten gibt es sehr unterschiedliche Studienergebnisse, wobei teilweise unterschiedliche Verfahren zur Gehörtstung verwendet wurden. Es gibt weder einheitliche Schlussfolgerungen, ob Hörstörungen bei RA-Patienten gehäuft auftreten, noch, ob führend eine SLS oder SES vorkommt. Daher besteht ein Interesse, das Hörvermögen dieser Patienten genauer zu untersuchen.

2. ZIELSTELLUNG DER ARBEIT

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob bei Patienten mit RA und GPA im Vergleich zu einer für Geschlecht und Alter gematchten Kontrollgruppe häufiger Hörstörungen auftreten und zu klären, welche Form (SES, SLS, KS) überwiegt. Besonderes Augenmerk galt dabei folgenden Fragen:

1. Weisen GPA-Patienten mit Hörstörungen aufgrund der häufigen Mittelohrbeteiligung vorwiegend SLS auf?
2. Finden sich bei negativem ANCA-Status bei GPA-Patienten häufiger SLS, SES oder KS als bei ANCA-positiven Patienten?
3. Treten Hörstörungen häufiger und ausgeprägter auf je höher die Krankheitsaktivität und länger die Krankheitsdauer bei beiden Erkrankungen sind?
4. Wenn SES, durch vaskulitische Prozesse bedingt, bei RA und GPA nachweisbar ist, sind dann DPOAE nicht ableitbar als Nachweis einer Schädigung äußerer Haarzellen?
5. Sind Patienten mit RA oder GPA und einer nachgewiesenen Hörstörung älter als Patienten mit diesen beiden Erkrankungen ohne Hörstörung?
6. Wenn Hörstörungen bei Patienten mit RA und GPA vorliegen, stellen sie dann eine relevante Beeinträchtigung im alltäglichen Leben dieser Patienten dar?

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studiendesign

Im Rahmen einer Querschnittsstudie wurde im Zeitraum von 2012 bis 2013 bei Patienten mit RA und GPA das Hörvermögen untersucht. Die Kontrollgruppe bestand aus Probanden ohne rheumatische Erkrankung. Alle Untersuchungen fanden in den Räumlichkeiten der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie in Halle/Saale statt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg positiv bewertet (Bearbeitungs-Nummer:2016-34).

3.2 Patienten

Für die vorliegende Studie wurden 38 konsekutive Patienten und Patientinnen, davon 22 mit RA im Alter von 36 bis 74 Jahren und 16 mit GPA im Alter von 40 bis 75 Jahren, untersucht, die sich in diesem Zeitraum in stationärer oder ambulanter Behandlung in Klinik für Innere Medizin II, Arbeitsbereich Rheumatologie, der Universitätsklinik Halle/Saale befanden.

Einschlusskriterien waren die schriftliche Einwilligung der Patienten, die Diagnose einer RA oder einer GPA entsprechend den Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) und der Ausschluss einer primären Gehörerkrankung (z.B. akute Otitis media, M. Menière, Trommelfeldefekte). Dazu wurden die Patienten am Tag der Gehörtstung mittels eines standardisierten Aufnahmebogens befragt und HNO-ärztlich untersucht.

Die Kontrollgruppe bestand aus 34 Probanden im Alter von 40 bis 75 Jahren aus drei allgemeinmedizinischen Praxen in Halle/Saale. Sie wiesen keine rheumatische Erkrankung, keine schwere chronische Erkrankung und anamnestisch keine primäre Gehörerkrankung auf und wurden über die Aushändigung eines Mitteilungsblattes durch ihren jeweiligen Hausarzt über die Studie informiert sowie teilweise durch persönliche Kontaktaufnahme in der jeweiligen Praxis. Voraussetzung für die Aufnahme war auch hier die schriftliche Einwilligung. Es wurde darauf geachtet, dass die Gruppe der Kontrollen hinsichtlich Altersverteilung und Geschlechtsverteilung der Gruppe der Patienten ähnlich ist. Dafür wurden 11 Altersgruppen gebildet (21-25 Jahre, 26-30 Jahre usw.) und je Gruppe die gleiche Anzahl Patienten und Kontrollen eingeschlossen.

3.3 Klinische Datenerhebung

Als rheumatologische Parameter wurden die Krankheitsjahre, die kumulative Steroiddosis der letzten zwei Jahre, die Anzahl der Basistherapeutika, das Vorhandensein und die Anzahl von Organmanifestationen sowie die Krankheitsaktivität in Form des Disease Activity Score 28 (DAS28) für die RA bzw. des Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) für die GPA zum Zeitpunkt der audiologischen Untersuchungen erhoben.

3.4 Otologische Datenerhebung

Im Rahmen eines Interviews bei Studienaufnahme wurden die Patienten über ihren subjektiven Höreindruck, über das Vorliegen eines Tinnitus und über ihre Vorgeschichte befragt hinsichtlich Ereignissen, welche Einfluss auf ihr Hörvermögen gehabt haben könnten. Dazu gehören: Schädel-Hirn-Trauma in der Vergangenheit, ZNS-Erkrankungen, Operationen im Bereich des Ohres, idiopathischer Hörsturz, akute akustische Traumata, chronische Lärmexposition z.B. beruflich, rezidivierende Otitis media in der Kindheit, Familienanamnese hinsichtlich Gehörerkrankungen, Diabetes mellitus Typ und die Exposition mit ototoxischen Substanzen (z.B. Aminoglykoside, Acetylsalicylsäure).

3.5 Subjektive Hörprüfmethoden

3.5.1 Otoskopie

Zu Beginn der standardisierten Untersuchungsreihe wurden die Probanden beider Gruppen ohrmikroskopisch untersucht, um primäre Gehörerkrankungen wie z.B. akute Otitis media und Trommelfelldefekte ausschließen zu können. Zeigte sich in dieser Untersuchung eine Verlegung des Gehörganges mit Zerumen, erfolgte die Gehörgangereinigung, um die folgenden Messergebnisse nicht zu beeinträchtigen.

3.5.2 Reintonschwellenaudiogramm

Die Messung der Reintonschwellenaudiogramme wurde von den medizinisch-technischen Assistentinnen in einem regelhaft für den klinischen Alltag verwendeten schallisolierten Raum (Industrial Acoustics Company, Niederkrüchten, Deutschland) mit Schalldruckpegeln nach standardisierten Limits (ISO 8253-1 (ISO, 2010)) mit einem Audiometer (AT 900, AURITEC, Hamburg, Deutschland) durchgeführt.

Zunächst wurde die Luftleitungsschwelle für den Frequenzbereich von 0.125, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, bis 8 kHz nach ISO 8253-1 (ISO, 2010), dann die Knochenleitungsschwelle für den Frequenzbereich von 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, bis 6 kHz bestimmt. Auf dem kontralateralen Ohr wurde, wenn notwendig, ein maskierendes Schmalbandrauschen präsentiert. Diese Untersuchungen wurden getrennt für beide Ohren durchgeführt. Für die Auswertung wurde der Mittelwert der Frequenzen 0.5, 1, 2, 4 kHz (4PTA) errechnet. Die Schalleitungskomponente wurde definiert als Differenz des 4PTA zwischen den Messwerten von Luftleitungsschwelle und Knochenleitungsschwelle. Der alters- und geschlechtsabhängig prognostizierte Median der Hörschwelle sowie die 5 und 95 Perzentile wurden berechnet nach dem Algorithmus des ISO 7029 Protokolls (www.din.de). Schalleitungsschwerhörigkeit wurde definiert als ABG >10 dB, Schallempfindungsschwerhörigkeit als 4PTA für LL und KL >15 dB und eine kombinierte Schwerhörigkeit lag vor, wenn beide Definitionen zeitgleich erfüllt waren.

Auf dem mittels Tonaudiometrie ermittelten besser hörenden Ohr wurde zusätzlich die Feinstruktur der Hörschwelle detektiert mittels eines angepassten MATLAB-basierenden psychoakustischen Experiments. Dabei wurden sinusförmige Töne generiert von einer Audioschnittstelle (Fireface 400 audio interface, RME, Haimhausen, Deutschland), anschließend von einem Kopfhörerverstärker (HB7, Tucker Davis, Alachua, FL, USA) verstärkt und schließlich über einen Kopfhörer (Typ Sennheiser HDA 200, Wedemark, Deutschland) abgegeben. Mit einem angepassten up-down Paradigma wurde nun die Hörschwelle bestimmt in einer Frequenzbreite von 0.5 bis 10 kHz mit einer Auslösung von 10 Frequenzen pro Oktave. Die mittlere Feinstrukturamplitude wurde berechnet als der Durchschnitt der Differenzen der jeweiligen Schwelle und einem Mittelwert über eine Oktave (Tiefpassfilter) (Reiß 2009, S.164-168; Boenninghaus und Lenarz 2012, S.34-37).

3.5.3 Sprachaudiometrie

In der vorliegenden Studie wurde der Freiburger Sprachverständnistest nach DIN 45 621-1 (Deutsches Institut für Normung (1995), DIN 45621-1) als Freifeldmessung, d.h. binaural, in einem schallisolierten Untersuchungsraum unter standardisierten Untersuchungsbedingungen durchgeführt.

Der Test enthält 20 Gruppen mit einer Folge aus je 20 einsilbigen Wörtern ohne sinnvollen Zusammenhang. Es wurden pro Probanden jeweils zwei Gruppen Worte untersucht. Die Auswahl der Wortlisten erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Die Übertragung des jeweiligen akustischen Signals erfolgte über einen Lautsprecher (Typ CANTON Plus GX3, CANTON, Weilrod, Deutschland), welcher in 100 cm Abstand zum Probanden in der Mitte des Raumes platziert war.

Der Oldenburger Satztest (OLSA, HörTech gGmbH, Oldenburg, Deutschland) fand ebenfalls unter standardisierten Untersuchungsbedingungen in oben genanntem schallisoliertem Raum statt. Dabei erfolgte die Schalldarbietung aus frontaler Position (0°) und wurde mit einem festen Sprachpegel (65 dB SPL) und adaptivem Störgeräusch durchgeführt. Das Sprachmaterial des Oldenburger Satztestes setzte sich aus 40 Testlisten von je 20 Sätzen zusammen. Die Sätze wurden aus einem Inventar von insgesamt 50 Worten zufällig kombiniert (Name-Verb-Zahlwort-Adjektiv-Substantiv). Mit dem Test wurde die Sprachverständlichkeitsschwelle bestimmt, d.h. das Signal-Rausch-Verhältnis bestimmt, bei dem 50% der dargebotenen Sätze korrekt verstanden wurde. Als Hilfestellung erhielt jeder Patient eine Liste mit den im Test vorkommenden Worten zu Beginn des Hörtests, welche während der Untersuchung verwendet werden durfte (geschlossenes Verfahren). Um Trainingseffekte zu reduzieren, wurde die zweite von zwei randomisierten Wortlisten für die Auswertung herangezogen (Reiß 2009, S.170-171).

3.6 Objektive Hörprüfmethoden

3.6.1 Tympanometrie

In der vorliegenden Studie erfolgte die Tympanometrie durch die Medizinisch-technischen Assistenten der Audiologieabteilung der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie in Halle/Saale. Dazu wurde ein standardisiertes Tympanometer (MI 24, MAICO, Berlin, Deutschland) verwendet. Voraussetzungen für diese Untersuchung waren die Intaktheit des Trommelfells und freie Gehörgänge, welche in den Voruntersuchungen bereits gewährleistet wurden. Der Gehörgang des jeweiligen Probanden wurde mittels einer passenden Sonde luftdicht verschlossen und anschließend ein Unter- bzw. Überdruck erzeugt. Dann wurde ein Sontenton mit einer Sondenfrequenz von 226 Hz im Gehörgang appliziert und der reflektierte Anteil des Schallsignals mittels eines hochsensiblen Mikrophons detektiert. Die Messwerte zusammen ergaben eine Messkurve, welche nach Jerger in Typ A, AS, AD, B und C (www.diatec-diagnostics.ch) eingeteilt wurde.

3.6.2 Stapediusreflexe

Für die Messung der Stapediusreflexe wurde nach Erstellung des Tympanogrammes zunächst der Druck eingestellt, bei dem das Trommelfell die größte Compliance aufwies. Anschließend wurde ein Sinuston von ein bis zwei Sekunden Dauer mit einer Frequenz von 500 Hz und einem Schalldruckpegel von 80 dB im Gehörgang appliziert, welcher so lange jeweils in 5 dB Schritten gesteigert wurde, bis die Reflexschwelle erreicht war, was durch das Auftreten einer Nachgiebigkeitsschwankung erkennbar war. Die Messung erfolgte zunächst ipsilateral, das heißt die Antwort wurde im gleichen Ohr detektiert, wo auch der Reiz gesetzt worden ist, und im Anschluss kontralateral, das heißt der Reiz erfolgte am anderen Ohr als die Messung. Danach wurde die Messung für die Frequenzen 1 kHz, 2 kHz und 4 kHz wie oben beschrieben wiederholt und die Anzahl der Frequenzen, bei denen ein Reflex ausgelöst werden konnte analysiert (Reiß 2009, S.176).

3.6.3 Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE)

In der vorliegenden Studie wurden distorsionsproduzierte otoakustische Emissionen mittels

angepasster MATLAB-basierender Hardware abgeleitet. Sie entstehen, in dem man einen Reiz bestehend aus zwei simultanen Tönen mit zwei unterschiedlichen Frequenzen f_1 und f_2 appliziert. Hierbei betrug das Frequenzverhältnis der beiden simultanen Töne $1/1.22$. Sie wurden generiert mit einem Audiowandler (Fireface 400 audio interface, RME, Haimhausen, Deutschland) und über einen Kopfhörerverstärker (HB7, Tucker Davis, Alachua, FL, USA) verstärkt mit einer Auflösung von 390/Oktave.

Es erfolgte die Untersuchung des laut Reintonschwellenaudiogrammes besser hörenden Ohres. Dabei wurden 3 Frequenzintervalle (tief: 1.2-2.5 kHz, mittel: 2.4-5.0 kHz, hoch: 4.9-10.0 kHz) untersucht. Die SPL-Kombination war 65 dB/55 dB für die beiden simultanen Töne wie von Boege und Janssen empfohlen (Boege und Janssen 2002).

Eine Messsonde (ER-10C Probe, Etymotic Research, Elk Grove Village, IL, USA) und ein DPOAE Sondentreiberverstärker (ER-10C Probe Driver-Pream, Etymotic Research, Elk Grove Village, IL, USA) wurden für die Messungen verwendet. Es wurden DPOAE-Amplituden und Geräuschamplituden analysiert. Die mittlere Feinstrukturamplitude der DPOAE wurde bestimmt als der Mittelwert der Differenzen zwischen dem aktuellen Mittelwert und einem gleitenden Mittelwert über 30 Frequenzen.

3.7 Statistische Auswertung

Die Datenanalyse erfolgte mit dem Programm SPSS 22 (IBM, Ehningen, Deutschland). Die Altersverteilungen wurden verglichen mittels Varianzanalyse (ANOVA). Reintonschwellen, 4PTA und die Schallleitungskomponente wurden verglichen mittels einer ANOVA mit Messwiederholungen unter Berücksichtigung der drei Variablen Frequenz, LL/KL-Modus und Seite als Innersubjektfaktoren und dem Zwischensubjektfaktor Erkrankung. Die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit dem Faktor Erkrankung wurde verwendet, um die Verteilung von SVS und WRS zu vergleichen. Die mittleren Feinstrukturamplituden der Hörschwellen, die DPOAE-Amplituden und DPOAE-SNR wurden ebenso über eine einfaktorielle ANOVA verglichen zwischen den Erkrankungen mit den Kontrollen.

Greenhouse-Geisser-korrigierte Freiheitsgrade wurden verwendet, wenn der Mauchly-Test auf Sphärizität signifikant war. Bonferroni-korrigierte geplante Vergleiche wurden verwendet für post-hoc-Analysen. Die Verteilung der Tympanogrammtypen und der Anzahl der Frequenzen, welche Stapediusreflexe generiert hatten, wurden verglichen mittels Mann-Whitney-U-Test.

Für alle Vergleiche wurde Alpha bei 95% angesetzt. Korrelationen zwischen den krankheitsspezifischen Parametern Krankheitsdauer, kumulative Steroiddosis und Anzahl an

Organmanifestationen sowie PTA, Schalleitungskomponente, WRS und SVS wurden berechnet mittels Rangkorrelation nach Spearman.

4. ERGEBNISSE

4.1 Demografische Daten des Untersuchungskollektivs

In die Analyse wurden 22 Patienten mit RA (6 Männer, 16 Frauen; Altersspektrum 36-74 Jahre, mittleres Alter 56.6 Jahre, SD 11.1 Jahre) und 16 Patienten mit GPA (6 Männer, 10 Frauen; Altersspektrum 40-74 Jahre, mittleres Alter 60.2 Jahre, SD 9.9 Jahre) eingeschlossen.

Die demografischen Daten wurden in Tabelle 2 zusammengefasst.

Die Kontrollgruppe bestand aus 34 Freiwilligen (13 Männer, 21 Frauen; Altersspektrum 40-75 Jahre, mittleres Alter 54.8 Jahre, SD 11.0 Jahre). Die Alters- und Geschlechtsverteilung in der Gruppe der Patienten unterschied sich nicht signifikant von der der Kontrollgruppe ($F(2,69)=1.346$, $p>0.1$). Die Krankheitsdauer für die RA-Patienten reichte von 1-42 Jahren (Mittelwert 14.1 Jahre, SD 12.3 Jahre) und für die GPA-Patienten von 4-23 Jahren (Mittelwert 10.4 Jahre, SD 5.13 Jahre). Die kumulative Steroiddosis betrug 0 bis 5.5 g (Mittelwert 1.9 g, SD 1.7 g) bei den RA-Patienten und 0 bis 4.0 g (Mittelwert 2.0 g, SD 1.2 g) bei den GPA-Patienten. Der Mittelwert des DAS28 war 2.8 (SD 1.5) für die RA-Patienten. Der Mittelwert des BVAS lag bei 0.87 (SD 1.3) für die GPA-Patienten. Die otoskopische Untersuchung ergab bei allen in die Analyse eingeschlossenen Probanden einen Normalbefund des Trommelfells mit Ausnahme von zwei GPA-Patienten, bei denen eine atrophe Trommelfellnarbe gefunden wurde und bei zwei GPA-Patienten befanden sich Paukenröhrchen in situ zum Zeitpunkt der Untersuchungen.

Tabelle 2: Demografische und klinische Daten

	RA	GPA
Demografische Daten		
Anzahl	22	16
Mittelwert (SD) Alter (Jahren)	56.6 (11.1)	60.2 (9.9)
Geschlecht (weiblich/männlich)	6/16	6/10
Mittelwert (SD) Erkrankungsdauer (Jahren)	4.1 (12.3)	6.8 (6.0)
Klinische Daten		
Mittelwert (SD) DAS28-Score	2.8 (1.5)	n.a.
Mittelwert (SD) BVAS-Score	n.a.	0.9 (1.3)
Patienten in Remission *	5 (23%)	9 (56%)
Patienten mit pulmonaler Beteiligung	n.a.	4 (25%)
Patienten mit renaler Beteiligung	n.a.	7 (44%)
Immunologisches Profil		
RF-positiv	15 (68%)	n.a.
CCP-AK-positiv	15 (68%)	n.a.
ANCA-positiv	n.a.	15 (94%)
Immunsuppressive Therapie		
Glukokortikoide	15 (68%)	15 (94%)
Methotrexat (MTX)	12 (54%)	4 (25%)
TNF-Inhibitoren	7 (32%)	0
Leflunomid (LEF)	5 (23%)	3 (19%)
Rituximab (RTX)	3 (14%)	3 (19%)
Sulfasalazin (SASP)	2 (9%)	0
Azathioprin (AZA)	0	6 (38%)
Cyclophosphamid (CYC)	0	2 (13%)
Mycophenolat-Mofetil (MMF)	0	1 (6%)
n.a.: nichtzutreffend (engl.: not available); *DAS28-Score <2.6 für RA-Patienten; SD: Standardabweichung; *BVAS-Score = 0 für GPA-Patienten		

4.2 Reintonschwellenaudiogramme

Tabelle 3: Reintonschwellen stratifiziert nach Erkrankung

Mittelwert Reintonschwellen (dB HL) + (SD)						
Frequenz (Hz)	RA		GPA		K	
	LL	KL	LL	KL	LL	KL
Rechts						
125	11.6 (8.8)		26.6 (23.1)		9.1 (6.5)	
250	10.9 (7.5)	10.0 (7.7)	28.1 (29.3)	11.2 (9.9)	7.5 (8.6)	6.2 (7.9)
500	11.4 (6.0)	10.5 (6.0)	29.4 (30.4)	14.7 (12.2)	10.0 (9.0)	8.0 (8.3)
1000	11.8 (5.5)	11.6 (5.0)	30.9 (30.3)	18.1 (17.0)	11.0 (7.0)	9.3 (7.8)
2000	15.5 (10.2)	13.4 (10.5)	27.2 (27.4)	16.6 (19.3)	12.2 (9.0)	8.8 (9.1)
3000	16.4 (13.4)	15.7 (13.0)	30.9 (27.2)	23.1 (20.2)	19.0 (18.4)	17.7 (17.5)
4000	20.0 (16.2)	18.4 (14.2)	38.8 (28.0)	25.9 (19.9)	21.0 (21.0)	17.5 (18.1)
6000	27.7 (22.0)	25.9 (20.5)	45.3 (25.9)	28.4 (18.8)	23.4 (16.8)	19.9 (16.4)
8000	35.5 (23.1)		55.6 (28.2)		28.5 (18.4)	
Links						
125	12.3 (8.4)		16.7 (10.1)		9.6 (6.5)	
250	10.0 (7.2)	9.1 (7.3)	15.0 (9.8)	10.3 (8.5)	8.0 (8.9)	6.5 (7.0)
500	12.3 (6.9)	9.8 (5.5)	16.9 (10.8)	11.6 (8.1)	8.8 (8.7)	7.1 (8.1)
1000	12.3 (6.3)	10.7 (5.0)	16.9 (11.2)	11.9 (9.8)	11.0 (7.4)	9.9 (8.0)
2000	15.0 (10.6)	12.7 (10.6)	18.4 (14.7)	15.3 (13.8)	12.2 (9.5)	9.6 (10.3)
3000	18.2 (15.3)	16.8 (13.6)	24.7 (16.0)	22.8 (16.9)	19.2 (16.7)	18.0 (16.3)
4000	23.2 (19.9)	19.6 (17.0)	34.4 (19.5)	25.6 (18.7)	21.7 (17.8)	18.8 (17.6)
6000	25.5 (21.8)	24.3 (20.1)	43.4 (20.6)	32.5 (18.0)	24.9 (16.2)	20.0 (14.5)
8000	36.1 (25.8)		53.1 (26.7)		28.6 (19.3)	

Fett markierte Werte zeigen einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe an.

Tabelle 3 zeigt die Reintonschwellen für die beiden Erkrankungsgruppen und deren Kontrollgruppe. Für die RA- und GPA-Patienten fand sich kein signifikanter Einfluss der Seite der gemessenen Ohren auf die Reintonschwellen und die Erkrankung. Auch die Interaktionen der gemessenen Frequenzen mit der jeweiligen Erkrankung waren nicht signifikant. Die verwendete Audiometertestfrequenz beeinflusste signifikant die Reintonschwelle ($F(1,7, 119.9)=40.3$, $p<0.001$), ebenso die Verwendung von Luftleitungs- versus Knochenleitungsstimulation ($F(1,68)=70.0$, $p<0.001$) und die Interaktion zwischen LL/KL-Modus und der Erkrankungen ($F(2,68)=19.4$, $p<0.001$), ebenso zwischen Frequenz, LL/KL-Modus und der Erkrankungen ($F(6,5, 226.0)=3.8$, $p<0.01$). Die Zwischenvariable Erkrankung beeinflusste signifikant die Reintonschwellen ($F(2,68)=4.5$, $p<0.05$).

Für GPA-Patienten zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Erkrankung auf den 4PTA ($F(2,68)=5.0$, $p<0.05$). Weiterhin war die Interaktion zwischen Erkrankung und LL-/KL-Modus signifikant ($F(2,68)=16.5$, $p<0.001$). Post-hoc-Vergleiche zeigten signifikante Unterschiede bei den Luftleitungshörschwellen zwischen den GPA-Patienten und der Kontrollgruppe für alle Testfrequenzen. Mit dem Einflussfaktor GPA waren die Reintonschwellen für die Luftleitung (Durchschnittswert 4PTA rechte Ohren: 31.6 dB, linke Ohren: 21.6 dB) höher als bei den Kontrollen (Durchschnittswert 4PTA rechte Ohren: 13.4 dB, linke Ohren: 13.4 dB). Bei der Knochenleitung zeigten sich ebenfalls höhere Reintonschwellen bei den GPA-Patienten (Durchschnittswert 4PTA rechte Ohren: 18.8 dB, linke Ohren: 16.1 dB) im Vergleich mit den Kontrollen (Durchschnittswert 4PTA rechte Ohren: 10.8 dB, linke Ohren: 11.3 dB), wobei der Unterschied nur bei 0.25 und 0.5 kHz auf dem rechten Ohr statistisch signifikant war.

Für RA-Patienten ergaben sich höhere Knochenleitungshörschwellen (Durchschnittswert 4PTA rechte Ohren: 13.4 dB, linke Ohren: 13.2 dB) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Durchschnittswert 4PTA rechte Ohren: 10.8 dB, linke Ohren: 11.3 dB), wobei die Unterschiede statistisch nicht signifikant waren.

Abbildung 1 zeigt die 4PTA für die Luft- und Knochenleitungshörschwellen für alle Patienten, die Kontrollgruppe sowie die Verteilung der genormten alters- und geschlechts-angepassten Hörschwellen.

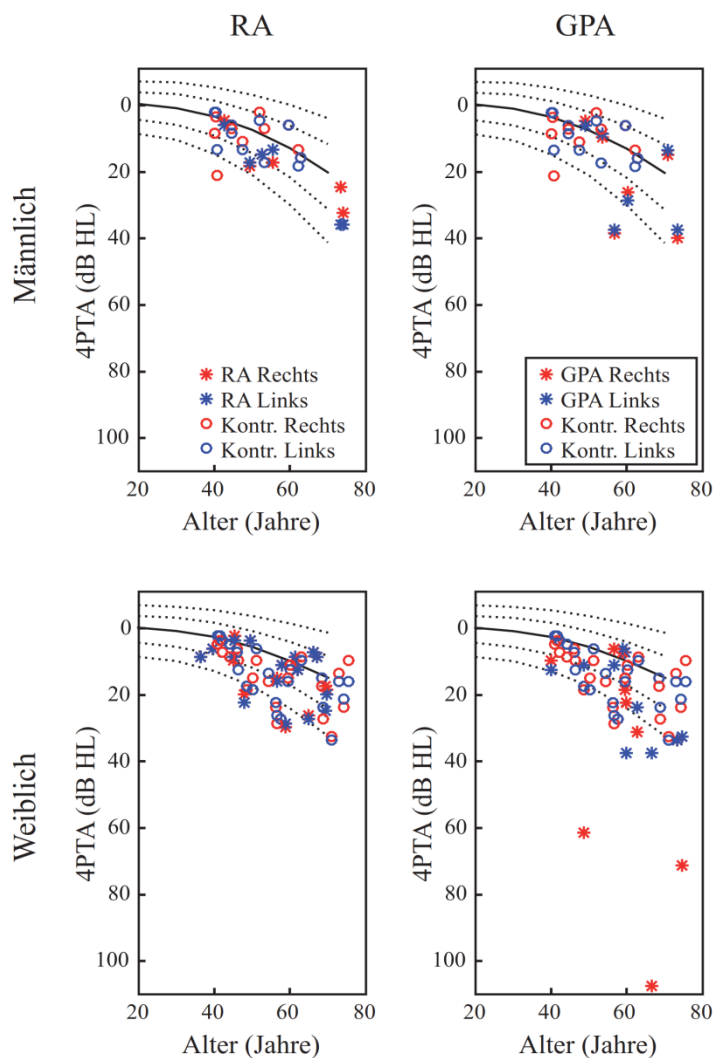


Abbildung 1: Durchschnittliche Reintonschwellen bei 0,5, 1, 2 und 4 kHz (4PTA).

Männliche und weibliche Patienten (Sternchen) im Vergleich mit den Kontrollen (Kreise). Farben kodieren die rechten (rot) und die linken Ohren (blau). Die Linien zeigen die Perzentilen der altersabhängigen Normalwerte gemäß DIN ISO7029.

Der Durchschnittswert der Feinstruktur der Reintonschwellen war nicht signifikant verschieden zwischen der RA-Gruppe (1.76 dB, SD 0.59 dB), der GPA-Gruppe (1.89 dB, SD 0.47 dB) und der Kontrollgruppe (1.85 dB, SD 0.37 dB). Die Verteilung von Schalleitungsschwerhörigkeit, Schallempfindungsschwerhörigkeit und kombinierter Schwerhörigkeit wurde zusammengefasst in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Verteilung der Hörstörungstypen

		Frequenz (%)		
Hörstörungstyp	Seite	RA	GPA	K
SES	Rechts	36	38	20
	Links	27	19	20
SLS	Rechts	0	19	0
	Links	0	13	0
KS	Rechts	0	0	0
	Links	0	25	0

Für die RA- und GPA-Patienten war der Durchschnittswert der Schallleitungskomponente signifikant beeinflusst von der Erkrankung ($F(2,68)=16.5$, $p<0.001$), der gemessenen Seite ($F(1,68)=5.4$, $p<0.05$) und der Interaktion zwischen Erkrankung und gemessener Seite ($F(2,68)=6.4$, $p<0.01$). Post-hoc-Vergleiche zeigten größere Schallleitungskomponenten für GPA-Patienten (9.1 dB) verglichen mit RA-Patienten (1.8 dB) und der Kontrollgruppe (2.4 dB). Bei den GPA-Patienten war die Schallleitungskomponente größer für die gemessenen rechten Ohren (12.7 dB) als für die linken Ohren (5.5 dB). Tabelle 5 zeigt die Reintonhörschwellen und deren Zusammenhang mit der Remission der Erkrankung.

Tabelle 5: Reintonschwellen und Krankheitsaktivität

	Rechts				Links			
	4PTAKL (dB HL)		SLK (dB)		4PTAKL (dB HL)		SLK (dB)	
Krankheitsaktivität	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
	RA							
Remission	6.5	4.7	0.5	0.7	6.3	5.6	1.5	1.4
Niedrig	13.8	6.8	0.9	1.1	13.0	5.9	2.0	2.0
Mittel	16.5	8.9	2.0	0.7	16.8	9.8	3.8	2.7
Hoch	18.8	10.2	1.3	1.3	20.0	11.9	3.3	3.1
	GPA							
Remission	23.8	17.9	18.2	17.3	17.4	12.6	5.3	5.4
Niedrig	12.5	10.4	5.7	8.2	14.5	12.1	5.9	7.6
	K							
	10.9	8.0	2.7	2.2	11.3	8.6	2.0	2.0

4PTAKL: Pure-Tone Average für Knochenleitung bei 0.5, 1, 2, 4 kHz

4.3 Sprachaudiometrie

Abbildung 2 bildet die Ergebnisse der sprachaudiometrischen Testungen ab. Die Erkrankung wies einen signifikanten Einfluss auf die SVS für Sätze im Störgeräusch und den WRS in Ruhe auf. Dabei zeigten Post-hoc-Vergleiche einen signifikant reduzierten WRS für GPA-Patienten (81.5%) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (96.2%). Die SVS des Oldenburger Satztestes war signifikant schlechter bei den GPA-Patienten (-4.2 dB, SD 1.4 dB) verglichen mit der Kontrollgruppe (-5.1 dB, SD 1.0 dB). Für die RA-Patienten wurden keine signifikanten Unterschiede bei der SVS und dem WRS im Vergleich mit der Kontrollgruppe gefunden.

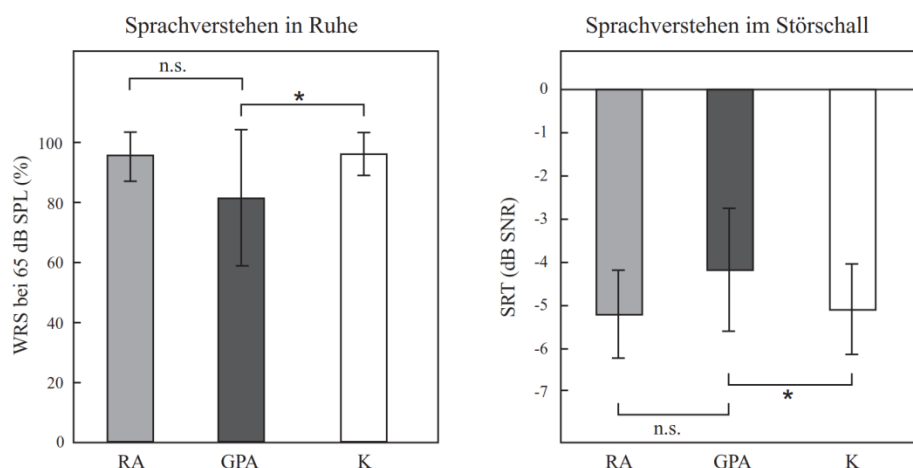


Abbildung 2: Sprachverständnis stratifiziert nach Erkrankung.

Abgebildet sind der WRS für Einsilber bei einem Schallpegel von 65 dB in Ruhe und die 50%-SVS für Sätze im Störgeräusch. Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung an. * $p < 0.05$. n.s.: nicht signifikant.

4.4 Tympanometrie und Stapediusreflexe

In der Gruppe der RA-Patienten lag bei 39 gemessenen Ohren ein Typ A Tympanogramm (89%) vor. Die Typen AS und B waren jeweils bei einem Ohr detektierbar (2%) und Typ C bei zwei Ohren (5%). 17 der Ohren der GPA-Patienten hatten ein Typ A Tympanogramm (52%), während die Typen AS und C nur bei einem Ohr dokumentiert waren (3%) und der Typ B bei 10 Ohren

(31%).

Bei der Kontrollgruppe fanden sich bei 57 Ohren (84%) Typ A Tympanogramme, Typ AS bei zwei Ohren (3%) und Typ B bei 9 Ohren (14%). Die Verteilung unterschied sich signifikant zwischen den GPA-Patienten und den Kontrollen, jedoch nur für die rechten Ohren ($p < 0.05$).

Bei denjenigen RA-Patienten, bei denen Stapediusreflexe ableitbar waren, war die durchschnittliche Anzahl an Frequenzen nicht signifikant unterschiedlich zwischen der RA-Gruppe (ipsilateral: 4.1, SD 3.4; kontralateral: 3.4, SD 3.3) und der Kontrollgruppe (ipsilateral: 4.9, SD 2.8; kontralateral: 3.9, SD 2.8). Bei den GPA-Patienten konnten die Stapediusreflexe bei signifikant weniger Frequenzen detektiert werden (ipsilateral: 2.5, SD 3.3; kontralateral: 0.6, SD 1.4; $p < 0.05$).

4.5 DPOAE – Distorsionsproduzierte otoakustische Emissionen

DPOAE konnten bei fast allen Patienten aufgezeichnet werden. Abbildung 3 zeigt die DPOAE-Amplituden und das Restgeräusch für alle Gruppen. Die Erkrankung hatte für alle untersuchten Frequenzintervalle keinen signifikanten Einfluss auf den Signal-Rausch-Abstand. Trotzdem zeigte sich, dass für die tiefen und mittleren Frequenzen die Feinstruktur der DPOAE-Amplitude signifikant von der Erkrankung beeinflusst wurde. Die Feinstruktur war deutlich besser ausgeprägt bei den GPA-Patienten (niedrig: 3.3 dB, SD 1.7 dB; mittel: 3.5 dB, SD 1.6 dB) im Vergleich mit den Kontrollen (niedrig: 1.9 dB, SD 0.9 dB; mittel: 2.0 dB, SD 1.2 dB) und auch im Vergleich mit den RA-Patienten (niedrig: 1.7 dB, SD 0.8 dB; mittel: 1.8 dB, SD 0.9 dB). Es wurden keine Unterschiede bei den hohen Frequenzen gefunden.

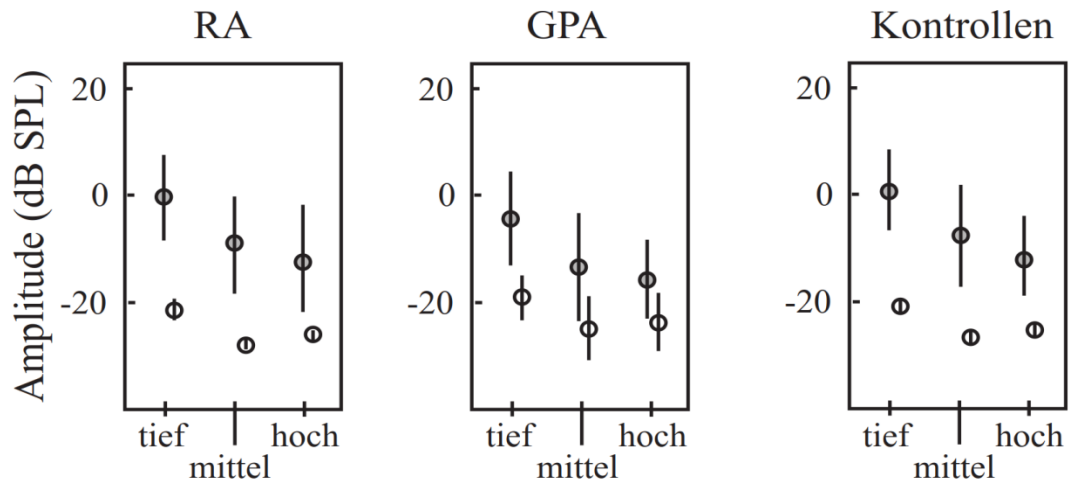


Abbildung 3: DPOAE-Amplituden und Reaustreamplituden.

DPOAE-Amplituden (gefüllte Kreise) und Reaustreamplituden (offene Kreise)

für RA- und GPA-Patienten, unterteilt in niedrige, mittlere und hohe Stimulationsfrequenz im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe. Die Whisker zeigen die Standardabweichung an.

4.6 Krankheits-spezifische Parameter

Es wurden signifikante Korrelationen zwischen Krankheits-spezifischen Parametern (Tabelle 2) und den audiologischen Ergebnissen gefunden. Für die Gruppe der RA-Patienten ergab sich eine Korrelation zwischen der kumulativen Steroiddosis und der ABG bei den rechten Ohren ($r=0.51$, $p<0.05$). Bei den GPA-Patienten korrelierte die Krankheitsdauer positiv mit der ABG ebenfalls nur bei den rechten Ohren ($r=0.57$, $p<0.05$). Die ABG war größer, je länger die Krankheitsdauer war.

5. DISKUSSION

5.1 Rheumatoide Arthritis

5.1.1 Definition von Hörminderung

Hörstörungen bei verschiedenen rheumatischen Erkrankungen sind vielfach beschrieben. Es besteht jedoch eine große Heterogenität in vielen älteren Studien bezüglich der Definition von Hörminderung. Bei Halligan et al. bestand per Definition eine SES, wenn die Differenz von LL- und KL-Schwelle ≥ 10 dB HL war und mindestens bei einer gemessenen Frequenz in der Reintonschwellenaudiometrie für LL ein Wert >25 dB HL festgestellt wurde. SLS wurde angenommen, wenn die LL-Schwellen bei mindestens einer Frequenz unter dem Normbereich lagen und die KL-Schwellen im Normalbereich waren sowie bei mindestens einer Frequenz 15 dB niedriger waren als die LL-Schwelle. KS wurde definiert als LL- und KL-Schwelle unter dem Normbereich mit einer ABG >15 dB bei mindestens einer Frequenz. Die Autoren sahen keine signifikanten Unterschiede in den objektiven audiometrischen Untersuchungen zwischen RA-Patienten und Kontrollen, sie diskutierten jedoch, dass die Prävalenz von SES mit 40% in der Kontrollgruppe höher war als in Vergleichsstudien (Halligan et al. 2006). Takatsu et al. fanden SLS im Bereich der tiefen Frequenzen und eine erhöhte Prävalenz für SES mit niedriger Signifikanz. Sie definierten SLS als ABG >20 dB bei zwei oder mehr getesteten Frequenzen und eine Hörstörung allgemein bei einer Hörschwelle von >20 dB HL bei mehr als einer getesteten Frequenz für das untersuchte Ohr (Takatsu et al. 2005). Da je nach Definition unterschiedliche Ergebnisse beobachtet werden konnten, könnte bei zukünftigen Arbeiten eine einheitliche Definition die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der unterschiedlichen Studien erleichtern. In der vorliegenden Studie wurde SLS definiert als ABG >10 dB, SES als 4PTA für LL und KL >15 dB HL und eine KS lag vor, wenn beide Definitionen zeitgleich erfüllt waren. Da für das Sprachverständnis vor allem der Bereich der Frequenzen im 4PTA relevant ist, lassen sich damit valide Aussagen über die Beeinträchtigung im Alltagsleben der Patienten im Falle einer Hörminderung treffen.

5.1.2 Charakteristik der Hörminderung

Bei den RA-Patienten konnten wir kein ein statistisch signifikant erhöhtes Auftreten von SLS und KS finden verglichen mit der alters- und geschlechtskorrigierten Kontrollgruppe. Die

Ergebnisse entsprechen vorausgegangenen Beobachtungen (Dikici et al. 2009; Halligan et al. 2006; Vittorio Colletti et al. 1997; Lobo et al. 2016). Obwohl bei den RA-Patienten der Prozentsatz an Patienten mit SES höher war als in der Kontrollgruppe, war die Differenz statistisch nicht signifikant. Dabei lag in unserer Kontrollgruppe die Prävalenz von SES bei 20% und damit deutlich niedriger als beispielsweise bei Halligan et al. 2006 (40%), jedoch höher als bei Takatsu et al. (2005) (14%), welche wiederum eine erhöhte Prävalenz für SES bei RA-Patientin im Vergleich mit der Kontrollgruppe fanden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass sowohl die Patienten- als auch die Kontrollgruppe mit SES im Bereich der mittleren bis höheren Frequenzen von 1000, 2000 und 4000 Hz betroffen waren und die beiden Gruppen sich nur bei 2000 Hz statistisch signifikant unterschieden. Insgesamt war die Studienpopulation hier mit 36 Patienten relativ klein damit die statistische Power vielleicht zu gering. Takatsu et al. fanden jedoch auch kein erhöhtes Auftreten von SLS und KS.

Akustische Reflexe und Tympanogramme waren in der vorliegenden Studie nicht beeinflusst von den Erkrankungen. Hier decken sich unsere Ergebnisse mit denen von Colletti et al. (1997). Trotz unauffälligen Ergebnissen bei Tympanometrie und Stapediusreflexmessung beschrieben die Autoren ein verändertes Verhalten des Mittelohres bei statischem Druck und fanden in erster Linie eine erhöhte Steifigkeit des tympano-ossikulären Systems ohne messbaren negativen Einfluss auf die Schallleitungsfähigkeiten der Mittelohrstrukturen. Dazu fanden Ahmadzadeh et al. in einer Fallkontrollstudie mit 42 RA-Patienten im Vergleich zu den alters- und geschlechtsgleichen gesunden Kontrollen eine signifikant höhere Knochenleitungsschwelle bei den Patienten mit RA bei niedrigen Frequenzen und im Mittel von 500-2000 Hz. Die Prävalenz von SLS, SES und KS unterschied sich jedoch statistisch nicht zwischen der RA- und der Kontrollgruppe (Ahmadzadeh et al. 2017).

5.1.3 Krankheitsspezifische Parameter und Hörminderung

Die mittlere Krankheitsdauer betrug in unserer Arbeit 4.1 Jahre und war damit deutlich kürzer als 8.7-13 Jahre in den Vergleichsstudien (Dikici et al. 2009; Halligan et al. 2006; Vittorio Colletti et al. 1997), welche wie wir ein statistisch nicht signifikantes, aber dennoch leicht erhöhtes Vorkommen für SES bei RA-Patienten fanden. Andererseits beobachteten Callejo et al. ein signifikant erhöhtes Vorkommen von SES bei RA-Patienten mit einer mittleren Krankheitsdauer von 6.4 Jahren (Callejo et al. 2007). Dabei war das Alter, in dem eine SES festgestellt wurde, bei den Patienten signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (Mittleres Alter: 40.6 Jahre vs. 51.8 Jahre). Diese Ergebnisse sprechen gegen einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Auftreten von SES bei RA-Patienten und der Krankheitsdauer.

Wir fanden weiterhin eine positive Korrelation zwischen der kumulativen Steroiddosis und der ABG der rechten Ohren als Hinweis für eine vorliegende einseitige Schalleitungsstörung. Da die kumulative Steroiddosis die Schwere der Erkrankung widerspiegelt, könnten die Ergebnisse den Eindruck erwecken, dass das incudo-stapediale und/oder das incudo-malleoläre Gelenk durchaus beeinträchtigt werden könnte durch die RA in einzelnen Fällen. Dies könnte unter anderem durch die Beobachtungen von Goodwill et al. (1972) erklärbar sein. Sie beschrieben atrophisierende Veränderungen am Processus lenticularis des Amboss, welcher das schwächste Glied des Ossikelsystems darstellt aufgrund seiner dünnen Struktur und seiner spärlichen vaskulären Versorgung. Die Destruktion am Processus lenticularis, welche auch einseitig betont sein könnte, resultiert bei RA-Patienten möglicherweise aus vaskulitischen Prozessen und führt zu Beginn zu einer Teildiskontinuität der Ossikelkette ohne Einschränkung der Schalleitung. In diesem Zusammenhang interessante Beobachtungen machten auch Elpern und Elbrand (1966) sowie Gyo et al. (2009), welche eine künstliche Ankylose des incudo-malleolären und incudo-stapedialen Gelenkes erzeugten und wiederum keine messbare Beeinträchtigung der Schalleitungsfunktion des Mittelohres fanden. Erklärt wurde dieses Phänomen dadurch, dass diese beiden Gelenke während des Schalleitungsprozesses aufgrund der linearen Schwankung der Ossikelkette funktionell fixiert sind. Sie erläutern, dass das einzige bewegliche Gelenk während der Schallübertragung das stapedio-ovaläre Gelenk ist und daher erst bei einer Versteifung an dieser Stelle aufgrund von beispielsweise Otoklerose eine ABG als Zeichen einer Schalleitungsstörung messbar ist. Hier bedürfte es weiterführender Studien, die post mortem bei RA-Patienten die Mittelohrstrukturen genauer auf pathologische Veränderungen untersuchen inklusive immunhistochemischer Methoden.

Die Ergebnisse in Tabelle 5 unserer Studie legen nahe, dass eine hohe Krankheitsaktivität zu einer Zunahme von SES bei RA-Patienten führen dürfte. Der Zusammenhang war jedoch statistisch nicht signifikant und die Krankheitsaktivität war nicht unabhängig vom Alter. In den Ergebnissen anderer Studien wie (Poorey und Khatri 2001) und (Dikici et al. 2009) findet sich eine erhöhte Prävalenz von Hörstörungen bei RA-Patienten mit höherem Alter, aber auch bei langer Krankheitsdauer, hoher Krankheitsaktivität, positivem RF sowie bei Vorliegen von Rheumaknoten. Andere Studien sahen ebenfalls einen Zusammenhang zwischen hoher Krankheitsaktivität und einer Zunahme von Hörstörungen. Tsirves et al. beobachteten eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem durchschnittlichen Hörverlust und dem DAS28 ohne Korrelation mit der Krankheitsdauer und folgerten, dass möglicherweise eine akute Aktivierung des Immunsystems im Rahmen der RA-Erkrankung und die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen zu Schäden an den inneren Haarzellen und damit zur Hörminderung führt (Tsirves et al. 2019). Takatsu et al. (2005) untersuchten 36 RA-Patienten und eine entsprechende Kontrollgruppe. Dabei waren die RA-Patienten mit SES älter und hatten höhere Plasmakonzentrationen von IL-6 und MMP-3 (aber

nicht von TNF-alpha und MMP-9) als die Kontrollen, was auf einen Zusammenhang zwischen Hörminderung und Krankheitsaktivität hindeuten könnte. Dikici et al. (2009) führten prospektive audiometrische Datenerhebungen bei 20 RA-Patienten mit konventioneller Therapie und einer Kontrollgruppe mit ebenfalls 20 Probanden durch. Nach Aussage der Autoren hatten 75% der Patienten eine aktive rheumatoide Arthritis. Sie beobachteten steigende Hörschwellen mit steigendem Patientenalter, aber auch mit steigender kumulativer MTX-Dosis sowie mit erhöhten Markern, die für eine hohe Krankheitsaktivität sprechen können wie Erythrozytensedimentationsrate (ESR) und CRP.

Im Gegensatz dazu fanden Özcan et al. (2002) bei 37 RA-Patienten und 35 gesunden Kontrollen keine Assoziation zwischen Hörminderung und der Krankheitsaktivität, jedoch auch nicht für Hörminderung und Alter, RF und ESR. Murdin et al. (2008) untersuchten 55 RA-Patienten, welche mit typischen Basismedikamenten behandelt wurden, und es zeigte sich keine Assoziation zwischen den Hörschwellen und dem DAS28. Interessanterweise war die Studienpopulation hier sehr jung (mittleres Alter 42 Jahre). Die eben genannten Studien waren Querschnittsstudien. Pascual-Ramos et al. führten eine prospektive Studie mit einem Jahr Nachbeobachtungszeit durch, um die Krankheitsaktivität als Prädiktor für Hörverlust bei 104 RA-Patienten zu untersuchen (Pascual-Ramos et al. 2014). Sie fanden bei 27 Patienten (24%) einer Hörminderung mittels Reintonschwellenaudiometrie, wobei die Patienten mit Hörminderung signifikant älter waren als die Patienten ohne nachweisbare Hörminderung. Davon hatten 25 Patienten (93%) eine SES und zwei Patienten (7%) eine kombinierte Schwerhörigkeit (KS). Es zeigte sich eine statistisch signifikante Sprachverständnisbeeinträchtigung bei diesen Patienten. Die meisten Patienten hatten normale Tympanogramme (93 Patienten). Trotzdem fiel ein statistisch schwach signifikanter Zusammenhang zwischen Hörminderung und dem pathologischen Tympanogramm-Typ AS nach Jerger auf, welcher bei reduzierter Mobilität des Trommelfells z.B. im Rahmen einer Fixation der Gehörknöchelchenkette messbar ist. Dieser Studie fehlte jedoch der Vergleich mit einer Kontrollgruppe, sodass ein Bias durch den Faktor Alter bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Aufgrund des jungen Durchschnittsalters (43.4 Jahre) und der relativ großen Patientenzahl konnten sie zusätzlich eine jüngere Subpopulation analysieren. Sie konnten zeigen, dass die kumulative Krankheitsaktivität, welche mittels DAS28-CRP ermittelt wurde, die einzige Variable ist zur Prognoseabschätzung für Hörminderung bei RA-Patienten. Außerdem arbeiteten sie heraus, dass bei jüngeren RA-Patienten (<50 Jahre) Alter ein Prädiktor für Hörminderung ist zusammen mit dem gemittelten CRP. Pascual-Ramos et al. stellten die Hypothese auf, dass mit zunehmendem Alter die kumulative Krankheitsaktivität einen stärkeren Einfluss auf die Hörminderung bei RA-Patienten hat, währenddessen bei Patienten, die in jungem Alter von Hörminderung betroffen sind, der Effekt des Alters mehr Relevanz hat und früher zu schwerwiegenderer Beeinträchtigung der Hörfunktion führt.

Da unsere Arbeit ebenfalls eine Querschnittsstudie war und die meisten unserer Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchungen in einem Stadium der niedrigen Krankheitsaktivität oder in klinischer Remission waren, könnte dies eine Erklärung dafür sein, dass wir keine statistisch signifikante Häufung von Hörstörungen bei RA-Patienten nachweisen konnten. Klinisch relevante Einflüsse der Erkrankung auf das Innenohr und auf die äußeren Haarzellen durch Vaskulitis, Neuritis oder die Ototoxizität von Medikamenten konnten bei unseren RA-Patienten ebenfalls nicht nachgewiesen werden, weil die Amplituden, die Feinstruktur der DPOAE und die Hörschwellen von der Erkrankung nicht beeinflusst wurden und die Anzahl der untersuchten Patienten insgesamt zu gering war, um die Ergebnisse der Hörprüfmethoden der Patienten mit unterschiedlicher Medikation gegeneinander zu vergleichen. Unsere Ergebnisse decken sich in diesem Punkt mit denen von Bayazid et al., welche mittels DPAOE-Messung bei 11 untersuchten RA-Patienten verglichen mit 20 gesunden Kontrollen keine Hinweise für Schädigung der äußeren Haarzellen fanden (Bayazit et al. 2007). Auch Ahmadzadeh et al. fanden keine Abnahme der Amplituden bei den DPOAE (Ahmadzadeh et al. 2017), während Lobo et al. signifikant verminderte Amplituden bei DPOAE-Messungen bilateral bei 2000Hz fanden verglichen mit der Kontrollgruppe (Lobo et al. 2016).

5.1.4 Medikamentöse Therapie und Hörminderung

Ototoxische Effekte von Leflunomid sind beschrieben (Favrelière et al. 2020). Dieses war die Basismedikation bei 5 RA-Patienten in dieser Arbeit. Auch bei Quininen, welche früher für die Therapie der RA eingesetzt wurden (Seçkin et al. 2000), wie z.B. Hydroxychloroquin, sind reversible ototoxische Wirkungen bekannt (Lanvers-Kaminsky et al. 2017). In der vorliegenden Studie fand sich bei keinem der Patienten ein Choloquinderivat in der Medikation. Bei der medikamentösen Therapie mit Sulfasalazin, welches zwei der in dieser Studie untersuchten Patienten einnahmen, sind bisher keine ototoxischen unerwünschten Wirkungen (UEW) beschrieben, jedoch wird Vaskulitis als gelegentliche UEW (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) angegeben (www.gelbe-liste.de). Medikamenteninduzierte Hörminderung betrifft typischer Weise primär die hohen Frequenzen (Lanvers-Kaminsky et al. 2017). In diesem Zusammenhang könnten kontrollierte Studien von Interesse sein, die Gruppen von Patienten mit unterschiedlicher Basismedikation gegeneinander vergleichen bezüglich des Hörvermögens, um Kenntnisse über die eventuelle Ototoxizität von eingesetzten Medikamenten in der Therapie rheumatischer Erkrankungen z.B. Biologika zu gewinnen.

5.1.5 Ausblick

Auch wenn die Beobachtung einer Häufung von SES bei RA-Patienten in dieser Studie statistisch nicht signifikant war und SLS und KS nicht gehäuft auftraten in unserem Patientenkollektiv verglichen mit unserem Kontrollkollektiv, sind Veränderungen im Bereich der Mittelohrstrukturen von anderen Autoren beschrieben worden. Studien an größeren Fallzahlen sollten klären, ob ein audiologisches Monitoring inklusive einer standardisierten HNO-ärztlichen Untersuchung und Hörtestung vor Beginn einer medikamentösen Therapie sowie im Verlauf der Erkrankung lohnend ist und ob dadurch eine signifikante Hörverschlechterung im Verlauf bei den RA-Patienten vermieden werden kann. Für zukünftige Studien empfehlen wir weiterhin den Vergleich mit einem für Alter und Geschlecht gematchtem Kontrollkollektiv, da die Frage nach einer Häufung von Hörstörungen bei RA-Patienten in der internationalen Literatur sowie nach Berücksichtigung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit aus unserer Sicht nicht befriedigend beantwortet werden kann und sich die Methodik der einzelnen Studien bezüglich der Verwendung einer Kontrollgruppe und in der Folge auch die Ergebnisse unterscheiden. Das könnte die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Studienergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen verbessern.

5.2 Granulomatose mit Polyangiitis

5.2.1 Definition Hörminderung

In der vorliegenden Studie wurde bei 10 von 16 GPA-Patienten (62.5%) eine Form von Hörminderung festgestellt, was im oberen Grenzbereich der bisher beschriebenen Prävalenzen einzuordnen ist (56% (Bakthavachalam et al. 2004), 19-61% (McCaffrey et al. 1980), 47% (Illum und Thorling 1982)). Dabei wurden Hörstörungen wie folgt definiert: SLS wurde definiert als ABG >10 dB, SES als 4PTA für LL und KL >15 dB und eine KS lag vor, wenn beide Definitionen zeitgleich erfüllt waren. Dieselbe Definition verwendeten auch Bakthavachalam et al. (2004), sodass die Ergebnisse gut mit der unserer Arbeit zu vergleichen sind.

5.2.2 Charakteristik der Hörminderung

Wir fanden entgegen unserer Erwartungen, dass aufgrund der häufigen Mittelohrbeteiligung SLS überwiegen müsste, führend SES bei den GPA-Patienten. In Zahlen ausgedrückt beobachteten wir eine SES bei 10 GPA-Patienten (62.5%) und eine SLS sowie eine KS bei 6 GPA-Patienten (37.5%). Dabei waren unsere Ergebnisse ähnlich denen von Bakthavachalam et al. (SES 47%, SLS 33%). SES wurde wie auch bei Yoshida et al. (2014) nur bei niedrigen Frequenzen (0.25 und 0.5 kHz) gefunden, in unserem Fall außerdem nur für die rechten Ohren als statistisch signifikanter Befund, was darauf hindeutet, dass es zu einer Zunahme der Steifigkeit der Basilarmembran im Verlauf der Krankheit kommt. Dieser Befund wird gestützt durch die ausgeprägte Feinstruktur der DPOAE-Amplituden, wie sie in der vorliegenden Studie gefunden wurde. Die Ausgeprägtheit der Feinstruktur bedeutet, wie stark die Ausprägung der Spitzen und Senken im DPOAE-Gramm sind. Je ausgeprägter die Feinstruktur, desto größer sind die Spitzen und Senken. Hinweise für Schädigungen der äußeren Haarzellen bei GPA-Patienten konnten wir nicht finden. Zu erwarten gewesen wäre hierbei eine Abnahme bzw. ein Verschwinden der Feinstruktur der DPOAE. In der Literatur fand sich bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Vergleichsarbeit, welche bei GPA-Patienten DPOAE-Messungen durchgeführt hatte. Mittels mikroskopischer Analysen wurden jedoch von Nogaki et al. der Untergang von Haarzellen des Cortiorganes sowie dessen Atrophie und Durchblutungsstörungen der Gefäße der Stria vaskularis bei GPA-Patienten nachgewiesen (Nogaki et al. 2018). Veränderungen der Durchblutung der Stria vaskularis können zu Veränderungen der Elastizität der Basilarmembran führen (Trendelenburg

und Schütz 1953, S.102).

Die Hauptursache für SLS bei GPA-Patienten ist Granulationsgewebe im Bereich des Mittelohres, der Tuba auditiva eustachii und des Nasopharynx, welches zu chronischer Otitis media, chronischer Otorrhoe und Mastoiditis führt. Wir fanden signifikant höhere Hörschwellen bei der Luftleitung den GPA-Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe für alle Testfrequenzen und bei den Knochenleitungshörschwellen für 0.25 und 0.5 kHz auf dem rechten Ohr.

GPA-Patienten mit Hörminderung waren in unserer Arbeit älter als die GPA-Patienten ohne Hörminderung (63.0 vs. 54.2 Jahre). Auch hier entsprechen unsere Beobachtungen denen von Bakthavachalam et al. (60.0 vs. 48.0 Jahre) (Bakthavachalam et al. 2004).

Eine SLS war deutlich ersichtlich in allen gemessenen Frequenzen und zunehmend mit der Erkrankungsaktivität. Zu diesem Ergebnis kamen auch andere Studien (Martinez Del Pero et al. 2013; Takagi et al. 2002; Bakthavachalam et al. 2004). Martinez del Pero et al. (2013) beschrieben auf Grundlage von negativen Rinne-Tests eine SLS bei 38% von 144 Patienten mit GPA. Sie ergänzten die Reintonschwellenaudiometrie nur bei Patienten, welche beim Weber- und/oder Rinne-Test Auffälligkeiten zeigten. Dabei gilt es zu beachten, dass es durchaus Unterschiede hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität des Rinne-Tests gibt je nach verwendeter Frequenz der Stimmgabel. Beispielsweise detektiert eine 256 Hz-Stimmgabel bei einer ABG von 25 dB zu 87% eine SLS (Sensitivität). Jedoch zeigte der Rinne-Test eine hohe Spezifität von mehr als 90% (Browning und Swan 1988). Auf Grundlage dieser Kenntnisse könnte durch dieses Verfahren die Häufigkeit von SLS bei dem von Martinez del Pero et al. untersuchten Kollektiv unterschätzt worden sein.

Das Auftreten von SLS und KS korrelierte positiv mit Typ-B-Tympanogrammen und mit signifikant weniger gemessenen akustischen Reflexen. Dabei wurden in unserer Arbeit bei 10 Ohren (31%) Typ-B-Tympanogramme gefunden. Die Studie von Safavi Naini et al. (2017) fand ebenfalls bei 33% von 55 GPA-Patienten Hörstörungen und davon bei der Tympanometrie der rechten Ohren in 10 Fällen und bei den linken Ohren in 7 Fällen Typ-B-Tympanogramme. Dieser Tympanogramm-Typ nach Jerger tritt vorwiegend bei Paukenhöhlenerguss auf (z.B. aufgrund einer chronischen Otitis media) und ist daher häufig verbunden mit SLS. Dass bei GPA-Patienten in der vorliegenden Arbeit die Stapediusreflexe bei signifikant weniger Frequenzen detektiert werden konnten ist ebenfalls vereinbar mit der Häufung von SLS und KS bei diesen Patienten, da ein solcher Befund u.a. bei Paukenhöhlenerguss vorkommt.

5.2.3 Krankheitsspezifische Parameter und Hörminderung

Die Krankheitsaktivität, abgeschätzt mittels BVAS-Score, war in der hier untersuchten GPA-Population zum Zeitpunkt der Gehöruntersuchungen sehr niedrig (0.9 Punkte), dennoch wurden gehäuft SES, SLS und KS gefunden. Dazu fällt in unseren Studiendaten ein wichtiger Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen auf: die GPA-Patienten mit Hörminderung hatten eine deutlich längere Krankheitsdauer verglichen mit den GPA-Patienten ohne Hörminderung (9.4 vs. 1.6 Jahre). Damit könnte die Hypothese bestätigt sein, dass eine hohe kumulative Krankheitsaktivität einen negativen Einfluss auf das Hörvermögen bei GPA-Patienten hat. Dafür sprechen auch die Ergebnisse von Bakthavachalam et al., welche bei einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von drei Jahren in ihrer Patientenpopulation ähnliche Häufigkeiten für SLS und SES fanden wie die vorliegende Arbeit (Bakthavachalam et al. 2004). Auch die Ergebnisse der folgenden Arbeit passen zu dieser These. Das Ziel der Studie von Vega Braga et al. war es, Anzeichen und Symptome im Nasenbereich bei GPA-Patienten aufzuzeigen (Vega Braga et al. 2013). Dazu untersuchten sie 17 GPA-Patienten, deren mittleres Alter 41.7 Jahre und deren mittlere Krankheitsdauer bei 12.9 Jahren lag. Dabei fanden sie bei 9 GPA-Patienten (53%) eine Hörminderung (Vega Braga et al. 2013).

ANCA-positiv waren in unserer Studie 94% der Patienten, sodass keine Aussagen über eventuelle Unterschiede des Hörvermögens hinsichtlich des ANCA-Status getroffen werden können. Diesbezüglich finden sich in den internationalen Studien unterschiedliche Ergebnisse. Während einige Arbeiten (Wojciechowska und KręCicki 2018; Yoo et al. 2017) vorwiegend Manifestationen im HNO-Bereich bei ANCA-negativen GPA-Patienten sahen, konnten andere (Mahr et al. 2013; Felicetti et al. 2018) diese Beobachtungen nicht bestätigen. Das es Unterschiede in den Studienergebnissen unterschiedlicher Populationen geben kann zeigten Sada et al. (2015). Sie untersuchten 156 Patienten in Japan mit einer ANCA-assoziierten Vaskulitis (GPA- und MPA-Patienten) und beobachteten dabei unterschiedliche klinische Merkmale im Vergleich zu Patienten in westlichen Ländern im Hinblick auf genetische Hintergründe, Krankheitskategorien und ANCA-Serologie. Sie fanden z.B. niedrigere Rezidivraten sowie einen niedrigeren Anteil an GPA-Patienten unter den ANCA-assoziierten Vaskulitiden in ihrer Kohorte verglichen mit den westlichen Ethnien (Sada et al. 2015).

5.2.4 Medikamentöse Therapie und Hörminderung

Auch über potenzielle ototoxische Effekte von Medikamenten können wir keine Aussagen mit

unseren Daten treffen. Ototoxische Effekte von Leflunomid sind beschrieben (Favrelière et al. 2020). Dieses war die Basismedikation bei drei GPA-Patienten in dieser Arbeit, wobei keiner dieser Patienten nach unserer Definition eine Hörminderung auswies. Yoshida et al. konnten bei Behandlung im frühen Krankheitsstadium einen positiven Effekt einer immunsuppressiven Therapie auf die Hörfunktion von GPA-Patienten zeigen (Yoshida et al. 2014). Die hartnäckigen Fälle von chronischer Otitis media aufgrund der GPA können von einer subtotalen Petrosektomie profitieren (Tóth et al. 2019).

5.2.5 Ausblick

Wir konnten in unserer Arbeit zeigen, dass der krankheitsbedingte Hörverlust relevant für das alltägliche Leben der GPA-Patienten ist. Dies wird ersichtlich in den Sprachverständlichkeitsuntersuchungen bei normalem Sprachpegel, wo sich signifikante Einschränkungen bei den GPA-Patienten zeigten. In der modernen Gesellschaft steigen die Anforderungen an Kommunikation stetig. Hörminderungen beeinflussen die Möglichkeiten der Menschen und ihre Fähigkeiten zu umfassender Kommunikation und können so zu beruflichen Einschränkungen sowie sozialer Isolation führen. Daher sollte insbesondere für GA-Patienten ein audiologisches Monitoring inklusive einer standardisierten HNO-ärztlichen Untersuchung und Hörtestung vor Beginn einer medikamentösen Therapie, d.h. bei Diagnosestellung, sowie im Verlauf der Erkrankung erfolgen. Damit ergibt sich auch die Möglichkeit zu beobachten, ob es immunsuppressive Medikamente gibt, die einen stärkeren Einfluss auf das Hörvermögen bei diesen Patienten haben als andere. In der aktuellen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (Schirmer et al. 2017) wird die HNO-ärztliche Untersuchung inklusive Audiometrie bereits empfohlen, jedoch als individuelle erweiterte Diagnostik bei Auftreten von klinischen Symptomen wie z.B. Hörminderung, Schwindel, Ohrenschmerzen oder Mastoidschmerzen.

Die Ergebnisse unserer Arbeit konnten bezüglich einer Häufung von Hörstörungen bei GPA-Patienten keine wegweisenden neuen Erkenntnisse liefern trotz erweiterter Hörtestung mit DPOAE-Messung und Verwendung einer für Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe. Daher könnte aus unserer Sicht in zukünftigen Studien auf die Verwendung einer aufwendigen Kontrollgruppe verzichtet werden und stattdessen der Fokus zum Beispiel auf den Vergleich unterschiedlicher medikamentöser Therapien und deren Einfluss auf das Hörvermögen gelegt werden.

5.3 Limitationen

Eine Limitation unserer Studie ist das Design als Querschnittsstudie, bei dem die Untersuchung zu lediglich einem Zeitpunkt stattfand, was keine Aussagen über die Entwicklung des Hörvermögens im weiteren Verlauf der Erkrankungen zulässt. Es konnte auch nicht analysiert werden, inwieweit der Zeitpunkt des Therapiebeginns und die Art der medikamentösen Therapie für das Hörvermögen einflussgebend sein könnten. Ergänzend dazu ist zu sagen, dass die relativ kleine Stichprobe eine Analyse von Assoziationen zwischen krankheitsspezifischen Parametern und dem Hörvermögen nur eingeschränkt möglich macht. Da ausschließlich im Krankenhaus behandelte Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, waren mildere Krankheitsverläufe möglicherweise unterrepräsentiert. Parameter des Cholesterin- und Lipidmetabolismus sowie andere in Vergleichsstudien untersuchte Laborparameter (CRP und ESR (Dikici et al. 2009), MMP-3 und TNF-alpha (Takatsu et al. 2005), Anti-MCV-AK (Lobo et al. 2016)) wurden in unserer Studie nicht analysiert.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Bei den RA-Patienten konnten wir kein erhöhtes Auftreten von SLS und KS finden verglichen mit der alters- und geschlechtskorrigierten Kontrollgruppe. Obwohl der Prozentsatz an Patienten mit SES bei den RA-Patienten höher war als in der Kontrollgruppe, war die Differenz statistisch nicht signifikant und eine relevante Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens dieser Patienten konnte nicht nachgewiesen werden. Für RA-Patienten scheint es keinen Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und dem Auftreten von SES zu geben. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass eine hohe Krankheitsaktivität zu einer Zunahme von SES bei RA-Patienten führt, es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Einfluss. Klinisch relevante Schädigungen äußerer Haarzellen des Innenohres konnten bei den RA-Patienten nicht nachgewiesen werden.

Für die in dieser Studie untersuchten GPA-Patienten zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von Hörminderungen. Anders als erwartet fanden wir führend SES bei 62.5% bei GPA-Patienten, wogegen SLS sowie KS nur bei 37.5% der GPA-Patienten vorlagen. ANCA-positiv waren in unserer Studie 94% der GPA-Patienten, sodass keine Aussage über den eventuellen Einfluss des ANCA-Status auf das Hörvermögen getroffen werden konnte. GPA-Patienten mit Hörminderung waren älter als die GPA-Patienten ohne Hörminderung (63.0 vs. 54.2 Jahre) und hatten eine längere Krankheitsdauer verglichen mit den GPA-Patienten ohne Hörminderung (9.4 vs. 1.6 Jahre), was darauf schließen lässt, dass eine hohe kumulative Krankheitsaktivität einen negativen Einfluss auf das Hörvermögen bei GPA-Patienten hat, da die durchschnittliche Krankheitsaktivität, abgeschätzt mittels BVAS-Score, sehr niedrig war in der hier untersuchten GPA-Population (0.9 Punkte). SLS trat häufiger auf mit Zunahme der Erkrankungsaktivität.

Hinweise für Schädigungen der äußeren Haarzellen bei GPA-Patienten konnten in unserer Studie nicht gefunden werden.

Wir konnten zeigen, dass der krankheitsbedingte Hörverlust eine relevante Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der GPA-Patientin darstellt. Da Manifestationen im Kopf-Hals-Bereich oft als Frühsymptome der GPA auftreten, ist der Facharzt für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde ein essentieller Kooperationspartner in der Diagnosestellung sowie im Management dieser Erkrankung. Für Patienten mit RA und GPA sollte ein audiologisches Monitoring erfolgen inklusive einer standardisierten HNO-ärztlichen Untersuchung und Hörtestung vor Beginn einer medikamentösen Therapie sowie im Verlauf der Erkrankung.

7. LITERATURVERZEICHNIS

Ahmadzadeh A, Darei M, Jalessi M, Peyvandi AA, Amini E, Ranjbar LA, Daneshi A (2017) Hearing status in patients with rheumatoid arthritis. *J Laryngol Otol* 131:895-899. <https://doi.org/10.1017/S0022215117001670>

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JMW, Hobbs K, Huizinga TWJ, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Menard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G (2010) 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62:2569-2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>

Andreoli L, García-Fernández A, Chiara Gerardi M, Tincani A (2019) The course of rheumatic diseases during pregnancy. *Isr Med Assoc J* 21:464–470

Bakthavachalam S, Driver MS, Cox C, Spiegel JH, Grundfast KM, Merkel PA (2004) Hearing loss in Wegener's granulomatosis. *Otology & Neurotology* 25:833–837. <https://doi.org/10.1097/00129492-200409000-00030>

Baradaranfar MH, Doosti A (2010) A survey of relationship between rheumatoid arthritis and hearing disorders. *Acta Med Iran* 48:371–373

Bayazit YA, Yilmaz M, Gunduz B, Altinyay S, Kemaloglu YK, Onder M, Gurer MA (2007) Distortion product otoacoustic emission findings in Behçet's disease and rheumatoid arthritis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 69:233–238. <https://doi.org/10.1159/000101544>

Boege P, Janssen T (2002) Pure-tone threshold estimation from extrapolated distortion product otoacoustic emission I/O-functions in normal and cochlear hearing loss ears. *J Acoust Soc Am* 111:1810–1818. <https://doi.org/10.1121/1.1460923>

Boenninghaus H-G, Lenarz T (2012) Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde: 14. Aufl. Springer-Lehrbuch. Springer, Heidelberg, S. 9-21, S. 24-27, S. 34-37

Browning GG, Swan IR (1988) Sensitivity and specificity of Rinne tuning fork test. *BMJ* 297:1381–1382. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6660.1381>

Callejo FJG, Tobias NC, Fernandez NM, Vernetta CdP, Castaneira IA, und Algarra JM (2007) Hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 58:232–238

Chen R, Schwander M, Barbe MF, Chan MM (2016) Ossicular bone damage and hearing loss in rheumatoid arthritis: A correlated functional and high resolution morphometric study in collagen-induced arthritic mice. *PLoS ONE* 11:e0164078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164078>

Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Alvaro-Gracia JM, Bakkers M, Brodin N, Burmester GR, Codreanu C, Conway R, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Fonseca J Raza K, Silva-Fernandez L, Smolen JS, Skingle D, Szekanecz Z, Kvien TK, van der Helm van Mil A, van Vollenhoven R (2017) 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:948-959. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210602>

Das S, Padhan P (2017) An overview of the extraarticular involvement in rheumatoid arthritis and its management. *J Pharmacol Pharmacother* 8:81-86. https://doi.org/10.4103/jpp.JPP_194_16

del Rincón I, Battafarano DF, Arroyo RA, Murphy FT, Escalante A (2002) Heterogeneity between men and women in the influence of the HLA-DRB1 shared epitope on the clinical expression of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 46:1480–1488. <https://doi.org/10.1002/art.10295>

Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D (2017) The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol* 39:437-446. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0627-z>

Dikici O, Muluk NB, Tosun AK, Ünlüsoy I (2009) Subjective audiological tests and transient evoked otoacoustic emissions in patients with rheumatoid arthritis: Analysis of the factors affecting hearing levels. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 266:1719–1726. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-0975-y>

Deutsches Institut für Normung (1995) DIN 45621-1 Sprache für Gehörprüfung – Teil 1: Ein- und mehrsilbige Wörter. Beuth, Berlin

Elpern BS, Elbrond O (1966) Restoration of ossicular continuity with methyl methacrylate. *archives of otolaryngology. Head and Neck Surgery* 84:320–324. <https://doi.org/10.1001/archotol.1966.00760030322011>

Emamifar A, Bjoerndal K, Hansen IMJ (2016) Is hearing impairment associated with rheumatoid arthritis? A review. *Open Rheumatol J* 10:26–32. <https://doi.org/10.2174/1874312901610010026>

Favrelière S, Delaunay P, Lebreton J-P, Rouby F, Atzenhoffer M, Lafay-Chebassier C, Pérault-Pochat MC (2020) Drug-induced hearing loss: A case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. <https://doi.org/10.1111/fcp.12533>

Felicetti M, Cazzador D, Padoan R, Pendolino AL, Faccioli C, Nardello E, Berti A, Silvestrini M, Paolazzi G, Brunori G, Zanoletti E, Emanuelli E, Martini A, Schiavon F (2018) Ear, nose and throat involvement in granulomatosis with polyangiitis: How it presents and how it determines disease severity and long-term outcomes. *Clin Rheumatol* 37:1075–1083. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4019-0>

Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, Alten R, Behrens F, Baerwald C, Braun J, Burkhardt H, Burmester G, Detert J, Gaubitz M, Gause A, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Kuipers J, Lorenz H-M, Müller-Ladner U, Nothacker M, Nüsslein H, Rubbert-Roth A, Schneider M, Schulze-Koops H, Seitz S, Sitter H, Specker C, Tony H-P, Wassenberg S, Wollenhaupt J, Krüger K (2018) S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol* 77:35-53. <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0481-y>

Förger F, Villiger PM (2020) Immunological adaptations in pregnancy that modulate rheumatoid arthritis disease activity. *Nat Rev Rheumatol* 16:113–122. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0351-2>

Gazeau P, Saraux A, Devauchelle-Pensec V, Cornec D (2014) Long-term efficacy of infliximab in autoimmune sensorineural hearing loss associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*

(Oxford) 53:1715–1716. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu025>

Goodwill CJ, Lord IJ, Jones RP (1972) Hearing in rheumatoid arthritis. A clinical and audiometric survey. *Ann Rheum Dis* 31:170–173. <https://doi.org/10.1136/ard.31.3.170>

Gopaluni S, Smith RM, Lewin M, McAlear CA, Mynard K, Jones RB, Specks U, Merkel PA, Jayne DRW (2017) Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (RITAZAREM): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 18:112. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1857-z>

Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, Maurier F, Decaux O, Ninet J, Gobert P, Quémeneur T, Blanchard-Delaunay C, Godmer P, Puéchal X, Carron P-L, Hatron P-Y, Limal N, Hamidou M, Ducret M, Daugas E, Papo T, Bonnotte B, Mahr A, Ravaud P, Mouthon L (2014) Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 371:1771-1780. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404231>

Gyo K, Aritomo H, Goode RL (2009) Measurement of the ossicular vibration ratio in human temporal bones by use of a video measuring system. *Acta Otolaryngol* 103:87–95. <https://doi.org/10.3109/00016488709134702>

Halligan CS, Bauch CD, Brey RH, Achenbach SJ, Bamlet WR, McDonald TJ, Matteson EL (2006) Hearing loss in rheumatoid arthritis. *The Laryngoscope* 116:2044–2049. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000241365.54017.32>

Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E (2014) Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (Oxford)* 53:882-889. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket440>

Hesse G (ed) (2015) Innenohrschwerhörigkeit. Thieme, Stuttgart, S. 25

Heyworth T, Liyanage SP (1972) A pilot survey of hearing loss in patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1:81–83. <https://doi.org/10.3109/03009747209103000>

Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, Ambrosch P, Noelle B, Both M, Csernok E, Moosing F, Schinke S, Rheinhold-Keller E (2010) Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: Does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis* 69:1934-1939. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.130203>

Holle JU (2013) ANCA ("anti-neutrophil cytoplasm antibody")-assoziierte Vaskulitiden (ANCA-associated vasculitis). *Z Rheumatol* 72:445-456. <https://doi.org/10.1007/s00393-013-1211-0>

Huang C-M, Chen H-J, Huang P-H, Tsay GJ, Lan J-L, Sung F-C (2018) Retrospective cohort study on risk of hearing loss in patients with rheumatoid arthritis using claims data. *BMJ Open* 8:e018134. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018134>

Illum P, Thorling K (1982) Otological manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 92:801-804. <https://doi.org/10.1288/00005537-198207000-00017>

Islander U, Jochems C, Lagerquist MK, Forsblad-d'Elia H, Carlsten H (2011) Estrogens in rheumatoid arthritis; the immune system and bone. *Mol Cell Endocrinol* 335:14-29. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.05.018>

Jerger J (1970) Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol* 92:311-324. <https://doi.org/10.1001/archotol.1970.04310040005002>

Jerger J, Jerger S, Pirozzolo F (1991) Correlational analysis of speech audiometric scores, hearing loss, age, and cognitive abilities in the elderly. *Ear Hear* 12:103-109. <https://doi.org/10.1097/00003446-199104000-00004>

Knop K (2016) Vaskulitische Neuropathien bei rheumatischen Erkrankungen. *Akt Rheumatol* 41:223-231. <https://doi.org/10.1055/s-0042-105739>

Kühn D, Hospowsky C, Both M, Hey M, Laudien M (2018) Manifestation of granulomatosis with polyangiitis in head and neck. *Clin Exp Rheumatol* 36 Suppl 111:78-84

La Lasso de Vega M, Villarreal IM, Lopez-Moya J, Garcia-Berrocal JR (2016) Examination of

hearing in a rheumatoid arthritis population: Role of extended-high-frequency audiometry in the diagnosis of subclinical involvement. *Scientifica* (Cairo) 2016:5713283. <https://doi.org/10.1155/2016/5713283>

Lanvers-Kaminsky C, Am Zehnhoff-Dinnesen A, Parfitt R, Ciarimboli G (2017) Drug-induced ototoxicity: Mechanisms, Pharmacogenetics, and protective strategies. *Clin Pharmacol Ther* 101:491–500. <https://doi.org/10.1002/cpt.603>

Lawrence M (1982) Structure and function of the ear and auditory nervous system. *Environ Health Perspect* 44:9-13. <https://doi.org/10.1289/ehp.82449>

Lazarus B, John GT, O'Callaghan C, Ranganathan D (2016) Recent advances in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Indian J Nephrol* 26:86-96. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.171225>

Lee YH, Bae S-C, Song GG (2015) Diagnostic accuracy of anti-MCV and CCP antibodies. *Z Rheumatol* 74:911-918. <https://doi.org/10.1007/s00393-015-1598-x>

Lehnhardt E (1984) Klinik der Innenohrschwerhörigkeiten. *Arch Otorhinolaryngol Suppl* 1:58–218

Lidar M, Carmel E, Kronenberg Y, Langevitz P (2007) Hearing loss as the presenting feature of systemic vasculitis. *Ann N Y Acad Sci* 1107:136–141. <https://doi.org/10.1196/annals.1381.015>

Lin C-F, Lee K-J, Yu S-S, Lin Y-S (2016) Effect of comorbid diabetes and hypercholesterolemia on the prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 126:142–149. <https://doi.org/10.1002/lary.25333>

Lobo FS, Dossi MO, Batista L, Shinzato MM (2016) Hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis: Association with anti-citrullinated protein antibodies. *Clin. Rheumatol.* 35:2327–2332. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3278-x>

Luers JC, Hüttenbrink K-B (2016) Surgical anatomy and pathology of the middle ear. *J Anat*

228:338-353. <https://doi.org/10.1111/joa.12389>

Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D (1994) Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 87:671-678

Mahdi H, Fisher BA, Källberg H, Plant D, Malmström V, Rönnelid J, Charles P, Ding B, Alfredsson L, Padyukov L, Symmons DPM, Venables PJ, Klareskog L, Lundberg K (2009) Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 41:1319–1324. <https://doi.org/10.1038/ng.480>

Mahr AD, Neogi T, Merkel PA (2006) Epidemiology of Wegener's granulomatosis: Lessons from descriptive studies and analyses of genetic and environmental risk determinants. *Clin Exp Rheumatol* 24:S82-91

Mahr A, Katsahian S, Varet H, Guillevin L, Hagen EC, Höglund P, Merkel PA, Pagnoux C, Rasmussen N, Westman K, Jayne DRW (2013) Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A cluster analysis. *Ann Rheum Dis* 72:1003–1010. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201750>

Martinez Del Pero M, Rasmussen N, Chaudhry A, Jani P, Jayne D (2013) Structured clinical assessment of the ear, nose and throat in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270:345–354. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-2110-8>

McCaffrey TV, McDonald TJ, Facer GW, DeRemee RA (1980) Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 88:586–593. <https://doi.org/10.1177/019459988008800512>

McKinney EF, Willcocks LC, Broecker V, Smith KGC (2014) The immunopathology of ANCA-associated vasculitis. *Semin Immunopathol* 36:461–478. <https://doi.org/10.1007/s00281-014-0436-6>

Morales-Angulo C, García-Zornoza R, Obeso-Agüera S, Calvo-Alén J, González-Gay MA (2012)

Ear, nose and throat manifestations of Wegener's granulomatosis (granulomatosis with polyangiitis). *Acta Otorrinolaringol Esp* 63:206–211. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2011.12.002>

Murdin L, Patel S, Walmsley J, Yeoh LH (2008) Hearing difficulties are common in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 27:637–640. <https://doi.org/10.1007/s10067-007-0802-z>

Nasution MES, Haryuna TSH (2019) Elevated matrix metalloproteinase-3 level may affect hearing function in patients with rheumatoid arthritis. *J Chin Med Assoc* 82:272–276. <https://doi.org/10.1097/JCMA.000000000000036>

Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, Nisperos BB, Branchaud AM, Hansen JA (1993) Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 329:466–471. <https://doi.org/10.1056/NEJM199308123290704>

Nelting M (2003) *Hyperakusis*, 1. Auflage. Thieme, S. 34

Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshihara M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S (2007) Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 146:797. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008>

Nogaki T, Keskin N, Azuma T, Paparella MM, Nadol JB, Cureoglu S (2018) Quantitative assessment of vestibular otopathology in granulomatosis with polyangiitis: A temporal bone study. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 3:473–477. <https://doi.org/10.1002/lio2.182>

Özcan M, Karakuş F, Gündüz O, Tuncel Ü, Şahin H, Valdes S, MD, und Ramirez-Anguiano, Jacqueline (2002) Hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International* 22:16–19. <https://doi.org/10.1007/s00296-002-0185-z>

Özkırış M, Kapusuz Z, Günaydın İ, Kubilay U, Pırtı İ, Saydam L (2014) Does rheumatoid arthritis have an effect on audiovestibular tests? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 271:1383–1387. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2551-8>

Pascual-Ramos V, MD, Contreras-Yanez I, Enriquez L, Valdés S, Ramírez-Anguiano J (2012) Hearing impairment in a tertiary-care level population of mexican rheumatoid arthritis patients. *Clin. Rheumatol.* 18:393-398. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31827732d3>

Pascual-Ramos V, Contreras-Yáñez I, Rivera-Hoyos P, Enriquez L, Ramírez-Anguiano J (2014) Cumulative disease activity predicts incidental hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Clin. Rheumatol.* 33:315–321. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2485-6>

Poorey VK, Khatri R (2001) Study of auditory function in rheumatoid arthritis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 53:261–263. <https://doi.org/10.1007/BF02991542>

Rahne T, Clauß F, Plontke SK, Keyßer G (2017) Prevalence of hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis (GPA, Wegener's granulomatosis), or systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 36:1501–1510. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3651-4>

Rahne T, Plontke S, Keyßer G (2019) Vasculitis and the ear: A literature review. *Curr Opin Rheumatol.* <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000665>

Reiß M (2009) *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie.* Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 171-176, S. 164-168

Sada K-e, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Takasaki Y, Amano K, Fujimoto S, Muso E, Murakawa Y, Arimura Y, Makino H (2015) Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: A nationwide prospective inception cohort study. *Arthritis Res Ther* 17:305. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0815-y>

Safavi Naini A, Ghorbani J, Montazer Lotfe Elahi S, Beigomi M (2017) Otologic manifestations and progression in patients with wegener's granulomatosis: a survey in 55 patients. *Iran J Otorhinolaryngol* 29:327–331

Salvinelli F, D'Ascanio L, Casale M, Vadacca M, Rigon A, Afeltra A (2006) Auditory pathway in rheumatoid arthritis. A comparative study and surgical perspectives. *Acta Oto-Laryngologica*

126:32–36. <https://doi.org/10.1080/00016480510012264>

Santos F, Salviz M, Domond H, Nadol JB (2015) Otopathology of vasculitis in granulomatosis with polyangiitis. *Otol Neurotol* 36:1657–1662. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000868>

Saroux A, Berthelot JM, Chales G, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, Hoang S, Dueymes M, Allain J, Devauchelle V, Baron D, Le Goff P, Youinou P (2002) Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 47:155-165. <https://doi.org/10.1002/art.10241>

Schirmer JH, Aries PM, Groot K de, Hellmich B, Holle JU, Kneitz C, Kötter I, Lamprecht P, Müller-Ladner U, Reinhold-Keller E, Specker C, Zänker M, Moosig F (2017) S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie* 76:77–104. <https://doi.org/10.1007/s00393-017-0394-1>

Schwander M, Kachar B, Müller U (2010) Review series: The cell biology of hearing. *J Cell Biol* 190:9-20. <https://doi.org/10.1083/jcb.201001138>

Schuknecht HF (1976) *Pathology of the ear*, 2.Auflage. Harvard University Press, Cambridge [Mass.], S. 25

Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, Cassone G, Faverio P, Cavazza A, Sverzellati N, Salvarani C, Luppi F (2020) Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 38 Suppl 124:221-231

Seçkin U, Ozoran K, İkinciogullari A, Borman P, Bostan EE (2000) Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International* 19:203–204. <https://doi.org/10.1007/s002960000054>

Seo P, Stone JH (2007) Small-vessel and medium-vessel vasculitis. *Arthritis Rheum* 57:1552–1559. <https://doi.org/10.1002/art.23105>

Sharma A, Naidu GSRSNK, Rathi M, Verma R, Modi M, Pinto B, Sharma K, Dhir V, Singhal M, Prakash M, Nada R, Panda NK, Minz RW (2018) Clinical features and long-term outcomes of 105 granulomatosis with polyangiitis patients: A single center experience from north India. *Int J Rheum Dis* 21:278–284. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13071>

Sun S, Bay-Jensen A-C, Karsdal MA, Siebuhr AS, Zheng Q, Maksymowych WP, Christiansen TG, Henriksen K (2014) The active form of MMP-3 is a marker of synovial inflammation and cartilage turnover in inflammatory joint diseases. *BMC Musculoskelet Disord* 15:93. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-93>

Takagi D, Nakamaru Y, Maguchi S, Furuta Y, Fukuda S (2002) Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 112:1684–1690. <https://doi.org/10.1097/00005537-200209000-00029>

Takatsu M, Higaki M, Kinoshita H, Mizushima Y, Koizuka I (2005) Ear involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Otology & Neurotology* 26:755–761. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000178138.19848.bd>

Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, Decaux O, Desmurs-Clavel H, Maurier F, Gobert P, Quémeneur T, Blanchard-Delaunay C, Bonnotte B, Carron PL, Daugas E, Ducret M, Godmer P, Hamidou M, Lidove O, Limal N, Puéchal X, Mouthon L, Ravaud P, Guillevin L (2018) Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 77:1150-1156. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212768>

Tóth I, Kaszás B, Horváth G, Piski Z, Bakó P, Lujber L, Gerlinger I, Révész P (2019) Modern management of otologic consequences of Wegener's granulomatosis - a case report and review of the literature. *Orv Hetil* 160:151–157. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31266>

Trendelenburg W, Schütz E (1953) *Lehrbuch der Physiologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S. 102

Tsirves GK, Voulgari PV, Pelechas E, Asimakopoulos AD, Drosos AA (2019) Cochlear involvement in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases: A clinical and laboratory

comparative study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 276:2419–2426. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05487-5>

Turesson C, Jacobsson LTH, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Rönnelid J (2007) Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 66:59-64. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.054445>

Turesson C, Mathsson L, Jacobsson LTH, Sturfelt G, Rönnelid J (2013) Antibodies to modified citrullinated vimentin are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 72:2047-2048. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203510>

Urban PP, Märker-Hermann E (2002) Neurologische Manifestationen beim Sjögren-Syndrom. *Akt Neurol* 29:321–326. <https://doi.org/10.1055/s-2002-33661>

Vambutas A, Pathak S (2016) AAO: Autoimmune and autoinflammatory (disease) in otology: What is new in immune-mediated hearing loss. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 1:110–115. <https://doi.org/10.1002/lio2.28>

Vega Braga FL, Machado de Carvalho G, Caixeta Guimarães A, Scaramussa L, Jordão Gusmão R (2013) Otolaryngological manifestations of Wegener's disease. *Acta Otorrinolaringol Esp* 64:45–49. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2012.07.003>

Vittorio Colletti, Francesco G. Fiorino, Leonardo Bruni, Domenico Biasi (1997) Middle ear mechanics in subjects with rheumatoid arthritis. *Audiology* 36:136–146. <https://doi.org/10.3109/00206099709071967>

Wallace ZS, Lu N, Unizony S, Stone JH, Choi HK (2016) Improved survival in granulomatosis with polyangiitis: A general population-based study. *Semin Arthritis Rheum* 45:483-489. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.07.009>

Willcocks LC, Lyons PA, Rees AJ, Smith KGC (2010) The contribution of genetic variation and infection to the pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *Arthritis Res Ther* 12:202. <https://doi.org/10.1186/ar2928>

Willott JF, Hnath Chisolm T, Lister JJ (2001) Modulation of presbycusis: Current status and future directions. *Audiol Neurotol* 6:231–249. <https://doi.org/10.1159/000046129>

Watts RA, Conaghan PG, Denton C, Foster H, Isaacs J, Müller-Ladner U (2013) *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford University Press

Wojciechowska J, KręCicki T (2018) Clinical characteristics of patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in ENT practice: A comparative analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 38:517–527. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1776>

Yoo J, Kim HJ, Ahn SS, Jung SM, Song JJ, Park Y-B, Lee S-W (2017) Clinical and prognostic features of Korean patients with MPO-ANCA, PR3-ANCA and ANCA-negative vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 35 Suppl 103:111–118

Yoshida N, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Shinnabe A, Kanazawa H, Iino Y (2014) Reversible cochlear function with ANCA-associated vasculitis initially diagnosed by otologic symptoms. *Otol. Neurotol.* 35:114–120. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000175>

Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Devlin J, Emery P, Gallivan S, Gough A, James D, Prouse P, Williams P, Winfield J (2000) How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Rheumatology (Oxford)* 39:603-611. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.6.603>

Zelle D, Dalhoff E, Gummer AW (2017) Objective audiometry with DPOAEs: New findings for generation mechanisms and clinical applications. *HNO* 65:122-129. <https://doi.org/10.1007/s00106-016-0267-y>

Zink A, Minden K, List S (2010) Themenheft 49 "Entzündlich-rheumatische Erkrankungen". <https://doi.org/10.25646/3153>

Internetadressen

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/060-004.html>. Abrufdatum 10.09.2020

[https://dgrh.de/Start/Publikationen/Leitlinien/DGRh-Leitlinien-\(federf%C3%BChrend\)/ANCA-assozierten-Vaskulitiden.html](https://dgrh.de/Start/Publikationen/Leitlinien/DGRh-Leitlinien-(federf%C3%BChrend)/ANCA-assozierten-Vaskulitiden.html). Abrufdatum 25.09.2020

<https://www.diatec-diagnostics.ch/knowledge-base/category/impedance-measurement>.
Abrufdatum 05.06.2020

https://www.din.de/de/meta/suche/62730!search?state=H4sIAAAAAAAAAAF2QTU7DMBBG7-J1FoRld6BK0E0U0V5g7EwTE_-E8QwoVL0WF-BieNGkMcv3xvNpPI8U6Hjo1C6Ic5WC8I22R2pA7ZS685tosmPpjpgwsqXQnJG_DzUnqQeM-v_JLvHEiDLwnOPPiumieaENjQxs4zROuOlcAHut__LjhT3B1iev0DAY533u5VmqrwnFqkFvocXj9UyppbE-d1fxT9joZfKMq0bEdjZAK2MYArBh-CNOfd198fSmb4Qucw55A4TLjWSghkhucYRw80lvYQSm4ir5VTvH9NYunmFgh8WhQTdLg55_oHexO38dABAAA&tf=63424%3ADIN. Abrufdatum 25.09.2020

<https://www.gelbe-liste.de>, Sulfasalazin. Abrufdatum 29.02.2020

<https://www.hoertech.de/de/produkte/olsa.html>. Abrufdatum 25.09.2020

<https://www.iso.org/standard/43601.html>. Abrufdatum 07.06.2020

8. THESEN

1. Bei RA-Patienten konnte kein erhöhtes Auftreten von SLS und KS gefunden werden im Vergleich mit der Kontrollgruppe, jedoch eine statistisch nicht signifikante Häufung von SES.
2. Für RA-Patienten scheint es keinen Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und dem Auftreten von SES zu geben.
3. Unsere Ergebnisse zeigten einen Trend für die Assoziation einer hohen Krankheitsaktivität, gemessen mit dem DAS28, mit einer Zunahme von SES bei RA-Patienten. Dies war jedoch nicht statistisch signifikant.
4. Klinisch relevante Schädigungen äußerer Haarzellen des Innenohres, untersucht mittels DPOAE-Messungen, konnten bei den RA- und GPA-Patienten unseres Kollektives nicht nachgewiesen werden.
5. Bei GPA-Patientin konnte ein erhöhtes Auftreten von Hörminderungen gefunden werden im Vergleich mit der Kontrollgruppe, wobei führend SES bei 62.5% und SLS sowie KS bei 37.5% der untersuchten GPA-Patienten gefunden wurde.
6. GPA-Patienten mit Hörminderung waren älter als die GPA-Patienten ohne Hörminderung (63.0 vs. 54.2 Jahre) und hatten eine längere Krankheitsdauer verglichen mit den GPA-Patienten ohne Hörminderung (9.4 vs. 1.6 Jahre).
7. Die Ergebnisse legen nahe, dass eine hohe kumulative Krankheitsaktivität vermehrt zu SES, SLS und KS bei GPA-Patienten führt.
8. Der krankheitsbedingte Hörverlust stellt eine relevante Beeinträchtigung für das alltägliche Leben bei GPA-Patienten dar. Ersichtlich wurde dies in den Sprachverständlichkeitsuntersuchungen.
9. Für Patienten mit RA und GPA sollte im Rahmen der Behandlung ein audiologisches Monitoring erfolgen inklusive einer standardisierten HNO-ärztlichen Untersuchung und Hörtestung vor Beginn einer medikamentösen Therapie. Der Facharzt für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde spielt dabei wegen der frühen Manifestation der GPA im HNO-Bereich eine entscheidende Rolle in der Diagnosestellung.

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Hiermit versichere ich, dass die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt und sie bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt worden ist.

ERKLÄRUNG ÜBER FRÜHERE PROMOTIONSVERSUCHE

Hiermit erkläre ich, dass vor dem jetzigen Gesuch zum Promotionsverfahren keine früheren Promotionsversuche stattgefunden haben.

DANKSAGUNG

Zum Abschluss meiner Dissertation möchte ich vielen Personen danken, die durch ihre Ratschläge, Impulse und Hilfe einen wichtigen Teil dazu beigetragen haben.

Zunächst möchte ich mich herzlich bei Herr apl. Prof. Dr. med. habil. Gernot Keyßer, Leiter des Arbeitsbereiches Rheumatologie, für die Überlassung des Themas und die vielen wertvollen Hinweise bei der Betreuung der Arbeit bedanken.

Bei Herr Prof. Dr. med. habil. Stefan Plontke, Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, bedanke ich mich für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und Gerätschaften zur Durchführung der Untersuchungen sowie die vielen Ratschläge und anregenden Diskussionen.

Seinem gesamten Team, hier insbesondere den MTA der Abteilung, danke ich herzlich für die technische Unterstützung und das Erstellen der Audiogramme sowie der Tympanogramme und Stapediusreflexmessungen.

Herrn apl. Prof. Dr. rer. nat. Torsten Rahne als Mitglied des Leitungsteams des Halleschen Hör- und ImplantCentrums danke ich sehr für die hervorragende fachliche Betreuung, vielfältige Ratschläge zum Inhalt der Arbeit, das kritische und konstruktive Korrekturlesen der Promotionsschrift und die Geduld bei der Beantwortung meiner Fragen. Durch seine methodische Unterstützung konnte ich die Studie erfolgreich durchführen und auswerten.

Auch danke ich den vielen Probanden, die freiwillig an dieser Studie teilgenommen haben und mit ihrer Geduld die Messungen ermöglicht haben. In diesem Zusammenhang möchte ich dem gesamten Team der Arztpraxen von Dr. med. C.M. Behrens, U. Hanke und H. Anz sowie Dr. med. K. Wanka in Halle/Saale meinen Dank aussprechen, die mich bei der Suche nach geeigneten Kontrollprobanden für diese Studie unterstützt haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem lieben Mann Timo sowie meiner engen Familie, die mich durch ihr interessiert Nachfragen und ihren Zuspruch immer motiviert haben, auch bei größeren Schwierigkeiten nicht aufzugeben und somit einen wichtigen Beitrag zur Fertigstellung der Dissertationsschrift geleistet haben.