

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der intervallkorrigierte Hörverlust nach Cisplatin-basierter
Radiochemotherapie von Patientinnen mit
Zervixkarzinom

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Leon Walter Schermeyer

aus Berlin

Datum der Promotion: 14. September 2018

Inhaltsverzeichnis

1.	Abstract.....	1
1.1	Deutscher Abstract	1
1.2	English abstract.....	2
2	Einleitung.....	4
2.1	Das Gehör	5
2.1.1	Der Hörvorgang.....	5
2.1.2	Untersuchungsmethoden des Gehörs	9
2.1.3	Ätiologie und Einteilung von Schwerhörigkeit.....	10
2.2	Cisplatin.....	11
2.2.1	Anwendung	11
2.2.2	Ototoxizität.....	12
2.2.3	Verweildauer im Organismus.....	14
2.3	Risikofaktoren eines Hörverlustes nach Cisplatin-Therapie	14
2.3.1	Die Kumulativdosis.....	14
2.3.2	Das Alter	14
2.3.3	Geschlecht	15
2.3.4	Tumorentität und Tumorstadium	15
2.3.5	Beimedikation mit Aminoglykosiden oder Schleifendiuretika.....	15
2.3.6	Die Verabreichungsform	16
2.3.7	Cisplatinspiegel innerhalb der Cochlea.....	16
2.3.8	Hörfähigkeit vor Therapiebeginn.....	16
2.3.9	Lärmexposition.....	17
2.3.10	Ionisierende Strahlung.....	17
2.3.11	Die genetische Disposition.....	17
2.4	Problemdarstellung und Zielsetzung der Arbeit.....	18

3	Methoden und Material	19
3.1	Patientenkollektiv	19
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
3.3	Methodik.....	20
3.3.1	Audiometrie.....	20
3.3.2	Auswertung der Audiogramme	21
3.3.3	Oldenburger Inventar	24
3.4	Statistische Auswertung	25
3.5	Literaturrecherche.....	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Patientenkollektiv	27
4.1.1	Diagnosen.....	27
4.1.2	Komedikation und Raucherstatus.....	28
4.2	Cisplatin-Therapie	28
4.3	Audiometrie	30
4.3.1	Zeitraum der Erhebung.....	30
4.3.2	Ergebnisbetrachtung.....	30
4.3.3	Statistische Auswertung	33
4.3.4	Hörverlust per Definition	34
4.3.5	Frequenzbetrachtung	38
4.3.6	Altersverteilung.....	39
4.3.7	Einschätzung des subjektiven Hörvermögens.....	41
5	Diskussion.....	42
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	42
5.2	Diskussion der angewandten Methoden.....	42
5.2.1	Patientenkollektiv	42
5.2.2	Audiometrie.....	43

5.2.3	Beurteilung der Audiogramme.....	44
5.2.4	Oldenburger Inventar	46
5.3	Diskussion der Ergebnisse.....	47
5.3.1	Hörverlust.....	47
5.3.2	Subjektiver Hörverlust	49
5.4	Schlussfolgerungen und Ausblick	50
6	Literaturverzeichnis	53
7	Anhang.....	65
7.1	Verwendeter Fragebogen - Oldenburger Inventar - R.....	65
7.2	Tabellenverzeichnis	67
7.3	Abbildungsverzeichnis	67
7.4	Abkürzungsverzeichnis	69
7.5	Eidesstattliche Versicherung	70
7.6	Lebenslauf	71
7.7	Danksagung	72

1. Abstract

1.1 Deutscher Abstract

Cisplatin stellt in der Therapie von malignen Tumoren ein effektives Chemotherapeutikum dar. Eine der wichtigen unerwünschten Wirkungen ist dessen Ototoxizität, welche einen gravierenden Einfluss auf Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität im Anschluss an eine Tumorerkrankung haben kann. Die genaue Kenntnis der Risikofaktoren für das Auftreten eines Hörverlustes ist daher von besonderem Interesse. Ziel dieser Arbeit war die Beurteilung der Hörverluste, deren Korrektur unter Berücksichtigung physiologischer altersbedingter Veränderungen und die Erhebung des subjektiven Hörempfindens sowie deren Korrelation mit den objektiven Befunden im Anschluss einer Radiochemotherapie von Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs nach derzeitigem internationalen Standard.

Zu diesem Zweck wurde bei insgesamt 84 Patientinnen vor und nach Erhalt der Cisplatin-Therapie ein Tonschwellenaudiogramm in den Frequenzen 250, 500, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 und 8000 Hertz (Hz) durchgeführt. 52 Patientinnen konnten in die Ergebnisanalysen eingeschlossen werden. Das mittlere Alter betrug 47 Jahre. Die durchschnittliche Cisplatin Einzeldosis betrug 65,8 mg (37,3 mg/m²). Die durchschnittliche Kumulativedosis betrug 336,1 mg (190,2 mg/m²). Der mittlere Zeitabstand zwischen erster und zweiter Messung betrug 572 Tage. Außerdem erhielten die Patientinnen zum Zeitpunkt der zweiten Messung einen Fragebogen zum subjektiven Hörvermögen im Alltag (sog. Oldenburger Inventar). Es erfolgte eine Analyse der Daten und die Auswertung nach den Kriterien der American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) sowie dem Grad der Schwerhörigkeit laut Weltgesundheitsorganisation (WHO).

Für die reinen Differenzen der Hörschwellenwerte zeigte sich vor und nach Radiochemotherapie ein signifikanter Unterschied zwischen erster und zweiter Messung lediglich bei den Frequenzen 8000 Hz ($p=0,013$ rechts, $p=0,024$ links) und 6000 Hz ($p=0,038$ rechts). Unter Berücksichtigung der physiologischen Hörminderung im Zeitintervall zwischen den Untersuchungen verfehlten die Differenzen das Signifikanzniveau. In der Auswertung anhand der Klassifikation der ASHA erfüllten 19 Patientinnen (36,5 %) die Kriterien eines toxischen Hörverlustes. Unter Berücksichtigung der physiologischen Hörminderung erfüllten noch 7 Patientinnen (13,5 %) die Kriterien. Ein Grad der Schwerhörigkeit von 3 und 4 nach WHO trat nicht auf.

Im Ergebnis der vorliegenden Arbeit kann nach Radiochemotherapie mit simultaner Gabe von Cisplatin in niedriger bis mittlerer Dosierung keine signifikante Verschlechterung des messbaren, intervallkorrigierten Hörens nachgewiesen werden. Die Selbsteinschätzung des Hörvermögens korrelierte signifikant mit den erhobenen intervallkorrigierten Hörschwellendifferenzen. Eine routinemäßige Kontrolle des Hörvermögens asymptomatischer Patientinnen vor und nach Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms ist deshalb aus unserer Sicht nicht indiziert. Die Patientinnen sollten auf die erhöhte Sensibilität des Hörorgans nach Cisplatin-Chemotherapie für andere ototoxische Noxen, wie z.B. Lärm, hingewiesen werden. Prädiktive Tests und eine medikamentöse Prophylaxe stehen bisher nicht zur Verfügung.

1.2 English abstract

Cisplatin is an effective chemotherapeutic agent in the treatment of malign tumours. Ototoxicity represents one of the major adverse effects of cisplatin and can gravely affect the capacity to work and quality of life subsequent to the malignancy. Therefore, exact knowledge of the risk factors associated with the occurrence of hearing loss after cisplatin therapy is essential. The objective of this study was to evaluate the hearing loss, its correction considering the physiological change by aging and the subjective reporting in correlation with the objective findings after chemo-radiation therapy in patients with cervical cancer according to present international standards.

For this purpose, 84 female patients underwent a repetitive pure-tone threshold audiometry in frequencies 250, 500, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 und 8000 Hertz (Hz) before and after receiving cisplatin therapy. 52 patients were included in the study for interpretation. The mean age was 47 years. A mean dose of cisplatin was 65,8 mg (37,3 mg/m² body surface area (BSA)). The mean cumulative dose was 336,1 mg (190,2 mg/m² BSA). The mean time interval between the first and second audiometry was 572 days. In addition, a questionnaire to evaluate subjective hearing (so-called Oldenburg Inventory) was distributed at the second rating. The threshold differences were tested for significance and analysed according to the criteria of the American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) and the Grades of Hearing Impairment by the World Health Organisation (WHO).

A significant difference in net pure tone threshold levels between the first and second rating occurred only at frequencies of 8000 Hertz ($p=0,013$ right ears, $p=0,024$ left ears) and 6000 Hertz ($p=0,038$ right ears). Considering the physiological hearing loss over the time interval between the examinations, differences in frequencies were not significant. Initially 19 (36,5 %) patients

met the criteria for toxic hearing loss as defined by the ASHA. Taking into account the physiological hearing loss over time, only 7 patients (13,5 %) met the criteria. According to the criteria by the WHO, grades of hearing impairment 3 and 4 did not occur.

The findings of this study demonstrate, after radio-chemotherapy with concurrent cisplatin administration in low to moderate doses, no significant impairment of measurable, interval-adjusted hearing. The self-assessed hearing showed a significant correlation with the interval adjusted hearing threshold differences. Therefore, a routine assessment of the hearing ability in asymptomatic cervical cancer patients before and after radio-chemotherapy is not indicated. Patients should be informed about the elevated sensitivity of the inner ear for other ototoxic hazards such as noise exposure after cisplatin chemotherapy. Predictive tests or protective agents are as of yet unavailable.

2 Einleitung

Das Hörvermögen bildet einen der wichtigsten Sinne für die Kommunikation und den sozialen Austausch. Es ist besonders in früher Kindheit essentiell für den Erwerb des Sprachvermögens. Doch auch im Erwachsenenalter bedeutet ein Hörverlust eine Einschränkung der Arbeitsfähigkeit, des sozialen Austausches und der Lebensqualität. Um das Hörvermögens eines jeden zu schützen, ist die genaue Erforschung schädlich wirkender Einflüsse notwendig. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die Schädigung durch ärztliches Handeln erfolgt.

Eine Vielzahl von Medikamenten, die in der Tumorthherapie oder als Antibiotika eingesetzt werden, sind potenziell hörschädigend, d. h. ototoxisch.¹ Dazu zählt auch das in der Tumorthherapie verwendete Zytostatikum Cisplatin, dessen Einfluss auf die Hörfähigkeit Inhalt dieser Arbeit darstellt.

Der folgende Teil der Arbeit ist wie folgt gegliedert: Zunächst werden in Kapitel 2.1 die Grundlagen der Physiologie des Hörens erläutert. In den Kapiteln 2.2 und 2.3 wird ein Überblick über bereits gewonnene Erkenntnisse der Wirkungsweise Cisplatins am Gehör gegeben. Kapitel 2.4 legt die Ziele dieser Arbeit dar.

2.1 Das Gehör

Das Gehör des Menschen stellt ein komplexes sensorisches System dar, an dem mehrere Organe, wie das Ohr mit seinen einzelnen Bestandteilen, Hirnnerven und zentrale Strukturen der Hörverarbeitung beteiligt sind.

2.1.1 Der Hörvorgang

2.1.1.1 Der Schall und seine Entstehung

Hören bezeichnet die Sinneswahrnehmung und -verarbeitung von Schallwellen. Schall bezeichnet die hörbaren Schwingungen von Molekülen in gasförmigen, flüssigen oder festen Medien. Schallwellen entstehen durch schwingende Körper und breiten sich kugelförmig aus. Zu ihrer Beschreibung werden die physikalischen Größen Frequenz [Hz], Wellenlänge [m], Geschwindigkeit [m/s] und Schalldruck [Pa] verwendet. Die Schallgeschwindigkeit hängt von der Umgebung ab, in welcher die Schallausbreitung erfolgt.² Beispielsweise beträgt sie in Luft 340 m/s und in Knochen etwa 3000 m/s. Der Schalldruck ist für das Ausmaß der Teilchenbewegung verantwortlich. Das menschliche Ohr kann Schalldrücke zwischen 20 μ Pa (Hörschwelle) und 200 Pa (Schmerzgrenze) wahrnehmen³. Das Gehör deckt demnach einen Bereich von sieben Zehnerpotenzen ab und folgt in seiner subjektiven Wahrnehmung dem Weber Fechner Gesetz bzw. der Stevens Power Funktion². Diese beschreibt das subjektive Lautheitsempfinden, wie auch andere Sinneswahrnehmungen als eine logarithmische Steigerungsfunktion. Beispielsweise wird die Steigerung eines fiktiven Lautstärkezuwachses von 1 auf 10 als etwa gleich groß wie eine Steigerung von 10 auf 100 empfunden. Zur Übersichtlichkeit des großen Schalldruckbereichs von 7 Zehnerpotenzen wird bei der praktischen Hörprüfung eine logarithmische Skala verwendet. Das Dezibel [dB] ist keine physikalische Einheit, sondern stellt in der Akustik das logarithmische Verhältnis eines gemessenen Schalldrucks zum kleinsten wahrnehmbaren Schalldruck dar. In der Lautstärkemessung bezieht man sich daher auf 20 μ Pa als minimale Hörschwelle von Hörgesunden bei 1000 Hz. Gekennzeichnet wird dies durch den Zusatz dB SPL (Sound Pressure Level). Das Gehör ist frequenzabhängig unterschiedlich sensibel. Daraus ergibt sich für die Hörschwelle, wie in Abbildung 1 dargestellt, eine gebogene Kurve.

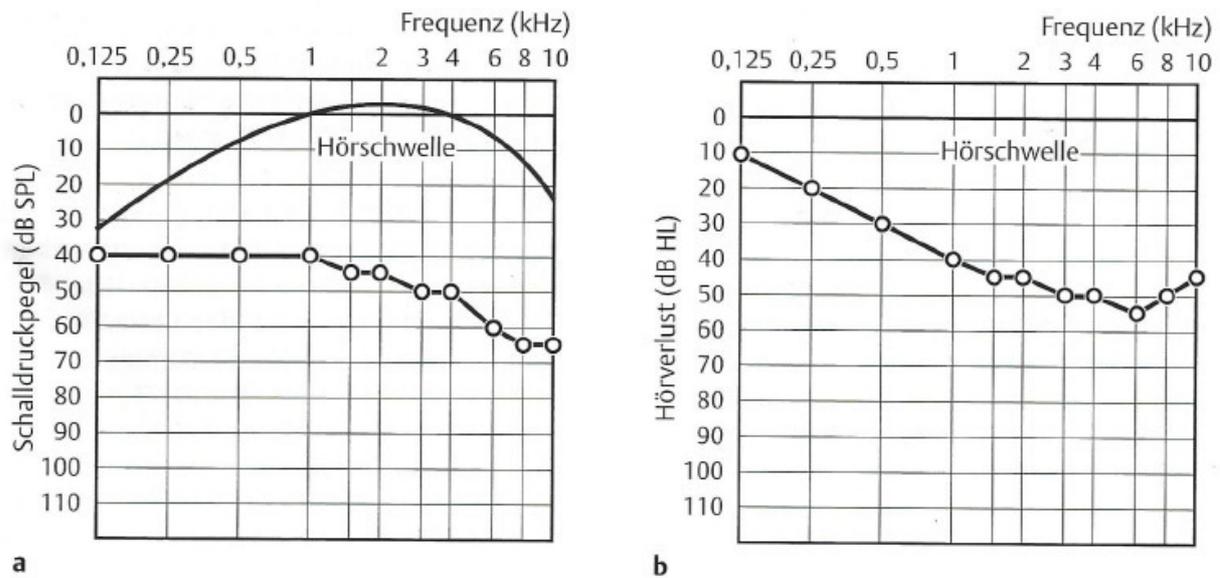


Abbildung 1: Tonschwellenaudiogramm. Beide Diagramme zeigen die gleiche Hörschwelle. In a wird die Hörschwelle absolut dargestellt, b zeigt die Relativdarstellung. (Eine Anleitung für die praktische Hörprüfung. Thieme, 4. Aufl.)

2.1.1.2 Schallverarbeitung

Die Ohrmuschel, deren charakteristische Form für das Richtungshören eine Rolle spielt, sammelt den Schall über den äußeren Gehörgang zum Trommelfell (Membrana tympanica). Das Trommelfell stellt die Eintrittspforte zum Mittelohr dar. Das Mittelohr ist ein luftgefüllter Raum, der über die Ohrtrompete, die Tuba auditiva an den atmosphärischen Druck angeschlossen ist und für einen entsprechenden Druckausgleich sorgt. Überbrückt wird das Mittelohr von den Gehörknöchelchen (Ossicula auditiva). Das erste Gehörknöchelchen, der Hammer sitzt dem Trommelfell mittig auf und überträgt die Schallenergie vom schwingenden Trommelfell über den Amboss zum Steigbügel. Dieser setzt mit seiner Fußplatte am ovalen Fenster an, hinter welchem sich das Innenohr befindet. Das System aus zwei Membranen und drei Gehörknöchelchen liefert die benötigte Schalldruckverstärkung um die Schallwellen aus der Luft in das flüssige Medium des Innenohres zu übertragen. Das Innenohr beherbergt das Gleichgewichtsorgan, sowie das Hörorgan auch Cochlea genannt. Letzteres erinnert an eine Schneckenhausform und besteht in seinem Inneren aus drei Gängen (Abbildung 3).

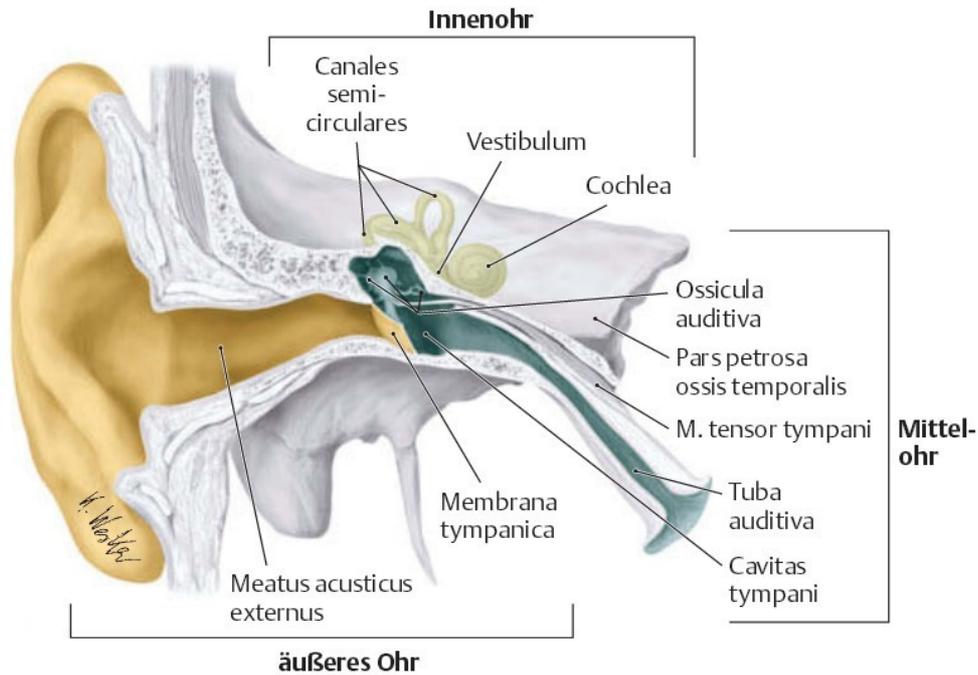


Abbildung 2: Darstellung der drei Abschnitte des Ohres. (Prometheus Lernatlas. Thieme, 3. Aufl.)

Von der Basis zur Spitze der Cochlea zieht die Scala vestibuli. Sie geht über eine kleine Öffnung, das Helikotrema, in die Scala tympani über, welche zurück zur Basis führt. Beide Gänge sind mit einer Flüssigkeit, der Perilymphe gefüllt. Zwischen beiden Gängen befindet sich der mit Endolymphe gefüllte Ductus cochlearis. Die kaliumreiche, der intrazellulären Flüssigkeit ähnelnde Endolymphe wird durch eine gut vaskularisierte Zellgruppe am äußeren Rande des Ductus cochlearis produziert. Sie bildet in ihrer Gesamtheit die Stria vascularis. Den Boden des Ductus cochlearis bildet die Basilarmembran. Darauf befinden sich die afferenten inneren Haarzellen, sowie die efferenten äußeren Haarzellen, die mit ihren Zilien in die Tektorialmembran ragen. Zusammen wird diese Anordnung als Corti-Organ bezeichnet (Abbildung 3).

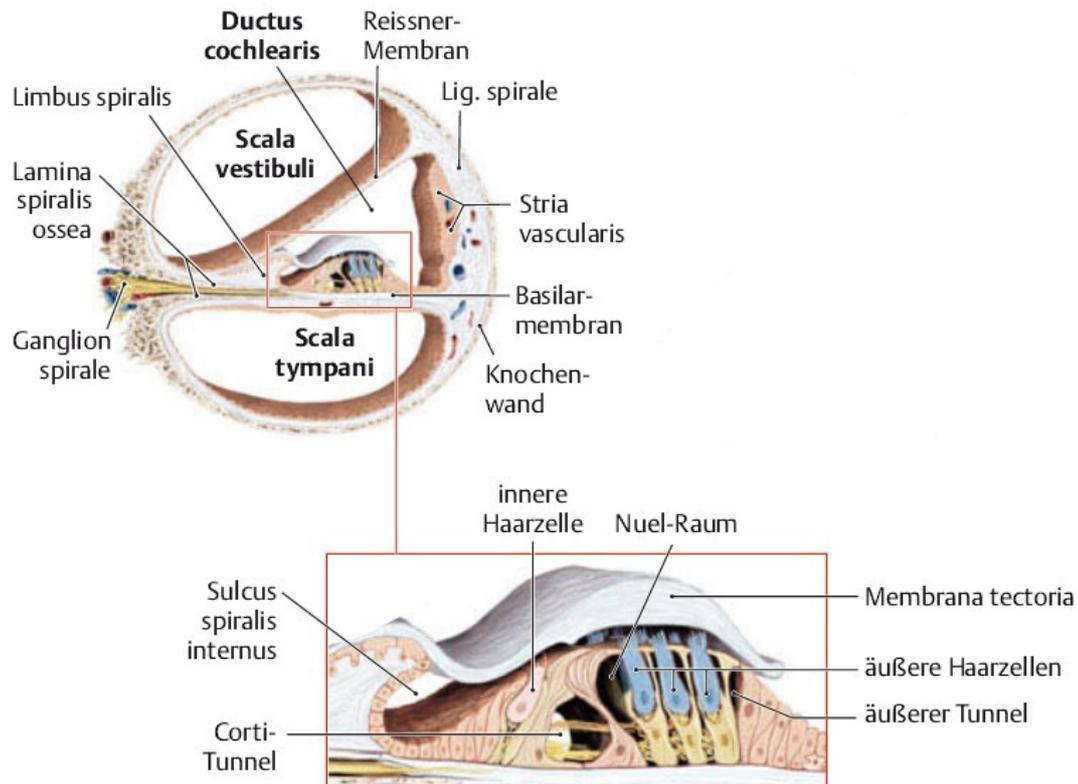


Abbildung 3: Querschnitt des gewundenen Cochleakanals und vergrößerte Darstellung des Corti-Organs. (Prometheus Lernatlas. Thieme, 3. Aufl.)

Vermittelt über das äußere Ohr, Gehörgang und Gehörknöchelchen bringt ein Schallreiz die Basilarmembran in Schwingung. Dadurch verschieben sich die Zilien der inneren Haarzellen gegeneinander und lösen Aktionspotentiale aus. Je nach der Frequenz eines Schallreizes oszilliert die Basilarmembran mit ihrem größten Ausschlag an unterschiedlicher Stelle. Hohe Töne erreichen ihr *Punctum maximum* bereits kurz hinter dem ovalen Fenster. Tiefe Töne wandern die Basilarmembran entlang und erreichen ihren größten Ausschlag in der Nähe der Schneckenspitze. Somit ist die Tonhöhe über die räumliche Zuordnung und die Aktionspotentialfrequenz der inneren Haarzellen codiert.

An den inneren Haarzellen findet die mechanoelektrische Signaltransduktion statt. Von dort gelangen die Aktionspotentiale über Axone des 8. Hirnnervens (Nervus vestibulocochlearis) in das Stammhirn und werden dort nach mehrfacher Verschaltung in Kernkomplexen der zentralen Hörbahn an den auditiven Kortex im Temporallappen des Gehirns geleitet.

Die mit der Tektorialmembran in Verbindung stehenden äußeren Haarzellen dienen zur Verstärkung der Empfindlichkeit und Trennschärfe des Gehörs. Durch aktive Verkürzung und Dehnung

erreichen sie eine Verstärkung der Amplitude der mechanischen Wanderwelle um das Hundertfache.

2.1.2 Untersuchungsmethoden des Gehörs

Die Untersuchung des Gehörs beginnt mit der Anamnese. Hierbei wird auf die Art der Beschwerden, deren Lateralisierung, den zeitlichen Verlauf und auf ein eventuell auslösendes Ereignis eingegangen. Des Weiteren sind Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme sowie Berufs- und Familienanamnese von Bedeutung. In der klinischen Basisuntersuchung werden die Ohrmuschel, der Gehörgang und das Trommelfell mittels Otoskop untersucht. Dabei ist auf Verlegung des Gehörgangs, Fremdkörper, Infektionszeichen, Trommelfellrupturen und Ergüsse zu achten.

Zur Prüfung der Hörfähigkeit stehen mehrere diagnostische Verfahren zur Verfügung. Grundsätzlich kann in subjektive und objektive Verfahren unterteilt werden. Bei den subjektiven Verfahren ist die konzentrierte Mitarbeit des Patienten erforderlich. Sie eignen sich daher nicht für Säuglinge und Kleinkinder oder schwer beeinträchtigte, kranke Patienten. Die zwei wichtigsten subjektiven Verfahren sind die Tonschwellenaudiometrie und die Sprachaudiometrie.

Die Tonschwellenaudiometrie ist die am häufigsten durchgeführte Gehöruntersuchung.³ Hierbei wird an beiden Ohren jeweils die Hörschwelle für Töne verschiedener Frequenzen ermittelt. Es ist das Verfahren, welches in dieser Arbeit zur Anwendung kommt und wird in Kapitel 2.2.1 genauer erläutert. Der Übersicht halber wird in der Tonschwellenaudiometrie eine gerade verlaufende Nulllinie verwendet (Abbildung 1). Dies ist möglich, wenn für jede Frequenz der Schalldruck der unteren Hörschwelle als Bezugspunkt verwendet wird. Gekennzeichnet wird dies durch die Bezeichnung dB HL (Dezibel Hearing Level).

Die Sprachaudiometrie misst nicht die Schwelle des Hörens, sondern den Grad des Verstehens. Es werden den Patienten statt Reintönen einsilbige Wörter und mehrsilbige Zahlen dargeboten. Anhand des Verhältnisses der in den verschiedenen Lautstärkestufen verstandenen Worte kann das Sprachverständnis prozentual errechnet werden.

Im Gegensatz zu den subjektiven Untersuchungsverfahren lassen sich die objektiven Untersuchungsverfahren auch ohne Mitwirken des Probanden durchführen. Somit sind auch Säuglinge oder Menschen mit schweren Beeinträchtigungen einer Diagnostik zugänglich. Außerdem kommen sie bei Verdacht auf Aggravation oder Simulation zum Einsatz. Zwei wichtige Verfahren zur objektiven Untersuchung sind Otoakustische Emissionen (OAE) und Akustisch Evozierte Potentiale (ERA), die im Folgenden erläutert werden.

Otoakustische Emissionen sind Schallwellen, die mit einem Mikrophon im äußeren Gehörgang gemessen werden können. Sie entstehen durch die aktive Verkürzung der äußeren Haarzellen des Innenohres und sind ein Produkt des normalen Hörvorgangs. Lassen sich durch kurze Schallreize keine OAE messen spricht dies für eine Schädigung der äußeren Haarzellen und somit eine Hörminderung.

Die Messung akustisch evozierter Potentiale basiert auf der Umwandlung von Schallwellen in ein elektrisches Potential durch die inneren Haarzellen der Cochlea. Mittels Elektroden auf verschiedenen Ebenen der Hörbahn (Hirnstamm, Cortex) können die Potentialänderungen als Reaktion auf einen akustischen Reiz abgeleitet werden. Mithilfe eines Computers werden die akustisch evozierten Potentiale von den Überlagerungen des EEG's getrennt. Durch die Ableitungen und deren Latenzzeitänderungen lassen sich Aussagen über die Hörschwelle, den Hörnerv sowie Innen- und Mittelohr treffen.

2.1.3 Ätiologie und Einteilung von Schwerhörigkeit

Einer Minderung des Hörvermögens kann ursächlich eine Schädigung jeder Struktur zwischen äußerem Ohr und auditivem Kortex zugrunde liegen. Dabei wird grundsätzlich zwischen Schallleitungs-, Schallempfindungs- und neuraler bzw. zentraler Schwerhörigkeit unterschieden. In Tabelle 1 sind die unterschiedlichen Bezeichnungen der Schwerhörigkeit nach ihrer anatomischen Zugehörigkeit dargestellt. Mischformen von Schwerhörigkeit sind möglich und resultieren aus Funktionsbeeinträchtigungen auf mehreren Ebenen. In Tabelle 2 ist die Einteilung der Schwerhörigkeit nach Schweregrad im Tonschwellenaudiogramm laut WHO dargestellt.

Tabelle 1: Einteilung der Schwerhörigkeit nach Ätiologie und Lokalisation der geschädigten Struktur. (Modifiziert nach: Lehrbuch der Phoniatrie und Pädaudiologie. Thieme, 5. Aufl.)

Bezeichnung der Schwerhörigkeit	Ätiologie	Lokalisation
Schallleitungsschwerhörigkeit [SLS]	Störung des Schalltransports	Ohrmuschel, Gehörgang, Mittelohr
Innenohr- oder Schallempfindungsschwerhörigkeit [SES]	Störung der Rezeptorzellen	Cochlea
Neurale Schwerhörigkeit	Störung der Reizweiterleitung	N. Vestibulocochlearis
Zentrale Schwerhörigkeit	Störung der Reizverarbeitung	Stammhirn, Hörrinde

Tabelle 2: Die Einteilung der WHO zur Schwerhörigkeit im Tonschwellenaudiogramm. Der mittlere Hörverlust wird für jedes Ohr getrennt aus dem Mittelwert der Hörverluste in den Frequenzen 0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz und 4 kHz gebildet.

Grad der Schwerhörigkeit		Mittlerer Hörverlust im Tonschwellenaudiogramm
0	normalhörig	25 dB oder besser
1	geringgradig	26 - 40 dB
2	mittelgradig	41 - 60 dB
3	hochgradig	61 - 80 dB
4	Hörrest oder Taubheit	81 dB oder mehr

2.2 Cisplatin

2.2.1 Anwendung

1965 veröffentlichten Rosenberg et al. ihre zufällige Beobachtung über die Hemmung des bakteriellen Zellwachstums in Gegenwart von Platinverbindungen.⁴ Darauf folgend wurde Anfang der 70er Jahre begonnen Cisplatin in der Therapie von malignen Erkrankungen einzusetzen. Cisplatin ist ein Komplex, bestehend aus einem zentralen Platinatom in Verbindung mit zwei Ammoniakmolekülen und zwei Chloridionen (Diammindichloridoplatin, DDP). Die niedrige Chloridkonzentration intrazellulär fördert die Substitution des Chlorids durch Wasser. Dies hat zur Folge, dass sich die Reaktionsfähigkeit des Platinkomplexes intrazellulär stark erhöht. Den zytotoxischen Effekt entfaltet es durch die kovalente Bindung an das N₇-Atom von Guanin und Adenin. Dies führt zur Bildung von Inter- und Intrastrangverknüpfungen der DNA. Bereits die Bildung zweier solcher Platinbrücken innerhalb der DNA hemmt effektiv deren Replikation.⁵ Geschädigte Zellen werden apoptotisch, bei höheren Konzentrationen nekrotisch.⁶ Durch die erhöhte Zellteilungsrate und den gesteigerten Stoffwechsel sind Tumorzellen besonders vulnerabel gegenüber den von Cisplatin verursachten Schäden an der DNA. Cisplatin wird einzeln oder in Kombination mit anderen Zytostatika für eine Vielzahl von bösartigen Tumorerkrankungen bei erwachsenen Patienten, aber auch bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt.

Die zytotoxische Wirkung von Cisplatin erfolgt nicht zielgerichtet. Neben dem erwünschten Effekt auf Tumorzellen, werden auch gesunde Zellen in unterschiedlichem Ausmaß geschädigt. Dies ist abhängig von der Dosis, Applikationsart, genetisch determinierten Faktoren und dem Alter des Patienten bei Anwendung der Substanzen. Zumeist erweist sich die Funktionsbeeinträchtigung des Knochenmarks und/ oder der Nieren als dosislimitierender Faktor.⁷ Letztere zeichnet sich durch den renalen Verlust von Kalium und Magnesium, sowie in einer Minderung der glomerulären Filt-

rationsrate aus.⁸ Eine simultane medikamentöse Steigerung der Diurese und zusätzliche Flüssigkeitszufuhr kann die nephrotoxische Wirkung reduzieren.⁹ Weitere Nebenwirkungen umfassen Ototoxizität und Neurotoxizität, außerdem Knochenmarksdepression, vasospastische Reaktionen (Raynaud-Symptomatik), allergische Reaktionen, gastrointestinale Beschwerden sowie dosisabhängig Übelkeit mit Erbrechen.

2.2.2 Ototoxizität

Bereits kurz nach Beginn seiner Verwendung in der Tumorthherapie wurde die ototoxische Wirkung von Cisplatin beobachtet.^{10,11} Sie äußert sich in einer irreversiblen Schallempfindungsschwerhörigkeit und tritt zumeist beidseitig, beginnend im Hochtonbereich auf.¹²

In frühen klinischen Studien erlitten im Durchschnitt 62% der Patienten einen Hörverlust.¹³ Der prozentuale Anteil der Betroffenen reichte dabei von 11% bis 97%. Die breite Streuung der Inzidenz lässt sich zum einen durch die vielen Einflussfaktoren erklären, welche in Kapitel 2.3 genauer dargestellt werden und zum anderen durch die international unterschiedlich verwendeten Klassifikationen zur Definition der Ototoxizität. Auf die verschiedenen Klassifikationen wird in Kapitel 5.2.3 näher eingegangen.

2.2.2.1 Histologische Schädigung der Cochlea

Die genaue Wirkweise Cisplatins auf das Gehör ist im Detail ungeklärt. Strukturelle und funktionelle Untersuchungen zeigten, dass vor allem die äußeren Haarzellen in den basalen Windungen der Cochlea Cisplatin-induzierte Schäden aufweisen.¹⁴ Dies bestätigen die audiometrischen Erkenntnisse über einen toxischen Hörverlust besonders im Hochtonbereich.¹⁵ Hinojosa et al. untersuchten Cochleapräparate auf histologische Veränderungen in Korrelation zu deren audiometrischen Ergebnissen. Dabei stellten sie Schäden an inneren und äußeren Haarzellen, aber auch an den Marginalzellen der Stria vascularis sowie eine Degeneration von spiralganglionären Neuronen besonders im apikalen Teil der Cochlea fest.¹⁶ Schweitzer et al. hatten die Cisplatin Aufnahme der einzelnen Kompartimente untersucht und festgestellt, dass die Konzentration des angereicherten Cisplatins in der lateralen Wand der Stria vascularis höher als im Corti-Organ ist. Sie äußerten die Vermutung, dass die Hörschädigung sich nicht auf eine einzelne Struktur zurückführen ließe, sondern vielmehr die Summe mehrerer geschädigter Strukturen sei.^{17,18}

2.2.2.2 Molekulare Erklärungsansätze

Die jüngere Forschung hat sich mit den molekularen Mechanismen der Zellschädigung beschäftigt. Sie ist der Frage nachgegangen, welche besonderen Mechanismen neben den oben genannten

zytotoxischen Effekten, gerade das Innenohr so vulnerabel für Cisplatin machen. Es hat sich gezeigt, dass Cisplatin zur Bildung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies im Innenohr führt.¹⁹⁻²³ Die Induktion von reaktiven Sauerstoffspezies (RSS) wie Superoxidanionen und daraus resultierende Wasserstoffperoxide, Peroxynitrite und Hydroxyl-Radikale führen in vitro zu einem vergleichbaren Schädigungsmuster an äußeren Haarzellen wie Cisplatin in vivo.²⁴ Von besonderer Bedeutung ist dabei die NADPH-Oxidase 3 (NOX3), welche überwiegend im Innenohr exprimiert wird und dort mit der Bildung der Otolithen in Zusammenhang gebracht wird.²⁵ Banfi et al. berichteten über das spezifische Vorkommen der NOX3 im Gewebe des Innenohres.²⁶ NADPH-Oxidasen bilden autogen oder im Vorhandensein von Aktivatormolekülen reaktive Sauerstoffspezies. Die Autoren konnten zeigen, dass die NOX3-abhängige Superoxidproduktion im Corti-Organ in Anwesenheit von Cisplatin deutlich steigt.²⁶ Sie ist verantwortlich für das gesteigerte Vorkommen von RSS im Innenohr unter Cisplatinapplikation.

2.2.2.3 Auswirkungen oxidativen Stresses auf Strukturen der Cochlea

Reaktive Sauerstoffspezies spielen eine wichtige Rolle bei zahlreichen Prozessen wie der Signaltransduktion, Genexpression, Zelldifferenzierung und bei der Immunabwehr.²⁷ Stickstoffmonoxid (NO) beispielsweise wird von endothelialen Zellen gebildet und spielt eine wichtige Rolle im Gefäßsystem. Zusammen mit Superoxiden kann es zum wesentlich reaktiveren Peroxynitrit reagieren, das durch Proteinoxidation die Proteinstruktur der Zelle angreift. In allen Zellen entstehen Superoxide als ungewollte Nebenprodukte der Atmungskette, deren Akkumulation jedoch durch zelluläre Schutzsysteme verhindert wird. Bei einem Ungleichgewicht zwischen den antioxidativen Schutzsystemen und reaktiven Sauerstoffspezies (RSS) reagieren diese unspezifisch mit allen Stoffklassen. Dies führt zu Lipidperoxidationen, DNA-Strangbrüchen sowie Protein- und Kohlenhydratstrukturveränderungen, welche die Zelle zur Apoptose zwingen können.²⁴ Schutzmechanismen stellen unter anderem die antioxidativ wirkenden Enzyme Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase, Glutathionreduktase und Katalase dar.

An Cochleagewebe von 49 Ratten, die ototoxische Dosen von Cisplatin erhalten hatten, wiesen Rybak et al. eine zelluläre Depletion der antioxidativen Enzyme und dessen Redoxpartner Glutathion mit folgender Zellschädigung durch Lipidperoxidation nach.²⁸ Erweist sich der verursachte Zellschaden als zu gravierend, überwiegen die proapoptotischen Zellmechanismen und die Zelle geht unter. Dies zeigten Lee et al. mit dem Nachweis von Cytochrom c und der aktiven Kaspase 9 im Zytoplasma von apoptotischen Zellen, die zuvor mit Cisplatin behandelt wurden.²⁹ Previati et al. zeigten zudem in ihrem Mausmodell einen Kaspasen unabhängigen Mechanismus über den Map-Kinase-Weg durch eine Aktivierung der Extracellular Regulated Kinases 1 und 2.³⁰

2.2.3 Verweildauer im Organismus

Durch die Bindung Cisplatin an Plasmaproteine, bleibt es auch Jahre nach erfolgter Therapie weiterhin im Organismus nachweisbar. Bis zu 10 Prozent des gebundenen Cisplatin ist hierbei weiterhin potentiell reagibel und somit noch lange nach erfolgter Gabe Quelle von RSS und Inter- bzw. Intrastrangverknüpfungen.³¹ Hjelle et al. wiesen signifikant erhöhte Cisplatinkonzentrationen im Serum ihrer Patienten über einen mittleren Zeitraum von 20 Jahren nach.³² Laut Sprauten et al. korreliert die Menge des im Serum verbliebenen Cisplatin mit auftretenden neurotoxischen Schäden.³³

2.3 Risikofaktoren eines Hörverlustes nach Cisplatin-Therapie

Die Inzidenz des Hörverlustes nach Cisplatin-Therapie liegt zwischen 11 und 97 Prozent und unterliegt damit einer breiten Streuung.¹³ Diese Variabilität lässt sich durch eine Vielzahl abhängiger Faktoren erklären, die das Auftreten und die Größenordnung eines Hörverlustes beeinflussen und auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

2.3.1 Die Kumulativdosis

Als wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Hörschädigung erscheint die Kumulativdosis. Dies ist die Gesamtmenge des verabreichten Cisplatin.³⁴⁻³⁶ Sowohl Blakley et al. als auch Vermorken et al. vermuten, dass es sich um eine akkumulierende Schädigung handelt, die in ihrer maximalen Ausprägung auch bei weiterer Dosiserhöhung nicht mehr voranschreitet.^{37,38} Ein unterer Grenzbereich oder Schwellenwert, der ototoxische Nebenwirkungen ausschließt ist bisher nicht bekannt.³⁹ Nur vereinzelte Ergebnisse sprechen dafür, dass die Höhe der jeweiligen Einzeldosis stärker mit der Cisplatinototoxizität korreliert als die Kumulativdosis.⁴⁰

2.3.2 Das Alter

Li et al. beobachteten für Kinder unter fünf Jahren ein erhöhtes Risiko ototoxische Nebenwirkungen nach Cisplatin-Therapie zu erleiden.³⁶ Auch Yancey et al. zeigten in Ihrer Studie an Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eine höhere Wahrscheinlichkeit für schwere Hörschäden umgekehrt proportional zum Alter des Kindes bei Applikation.⁴¹ Verantwortlich für die erhöhte Suszeptibilität gegenüber einem cisplatininduzierten Hörverlust in frühem Kindesalter ist wahrscheinlich der von Murakami et al. beschriebene, altersabhängige Unterschied in der Cisplatin-Pharmakokinetik und -Elimination.⁴² Über den Langzeitverlauf des Hörvermögens von pädiatrischen Pa-

tienten nach Cisplatin-Therapie wurden in der Vergangenheit mehrere Studien durchgeführt. Dabei zeigte sich im Verlauf keine Rehabilitierung des Hörvermögens, sondern eine fortschreitende Verschlechterung.^{43,44}

Hohes Lebensalter hingegen ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko assoziiert. In einer Studie mit 104 Patienten zwischen 8 und 78 Jahren fand Helson et al. eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Ototoxizität im vorangeschrittenen Lebensalter.⁴⁵

2.3.3 Geschlecht

Auf eine Geschlechtsabhängigkeit des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin deutet insgesamt wenig hin. In einer retrospektiven Studie an insgesamt 102 Kindern fand Yancey et al. nicht nur eine Abhängigkeit der Ototoxizität in Korrelation zum Lebensalter des Kindes, sondern auch ein erhöhtes Risiko für Jungen.⁴¹

2.3.4 Tumorentität und Tumorstadium

Laut den Ergebnissen einer Studie von Hallmark et al. gibt es keine Hinweise darauf, dass das Tumorstadium oder die Art des Tumors Einfluss auf die Ototoxizität des Cisplatin haben.⁴⁶

2.3.5 Beimedikation mit Aminoglykosiden oder Schleifendiuretika

Aminoglykoside sind eine Gruppe von Oligosaccharid-Antibiotika. Der prominenteste Vertreter ist Gentamicin. Sie finden Verwendung in der Therapie von Infektionen durch Erreger im aeroben, gram-negativen Bereich. Zum Nebenwirkungsspektrum der Aminoglykoside gehört die Ototoxizität im Hochtonbereich durch eine Schädigung der basalen Haarzellen des Innenohres.⁴⁷ Werden Aminoglykosidantibiotika während einer Cisplatin-Therapie verabreicht, muss mit einer Verstärkung des ototoxischen Potentials gerechnet werden.^{48,49}

Schleifendiuretika entfalten ihre Wirkung in der Niere über die Blockade des $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ Kanals am dicken, aufsteigenden Ast der Henle Schleife. Eingesetzt werden sie hauptsächlich zur diuretischen Therapie bei Herzinsuffizienz. Die Stria vascularis des Innenohres besitzt jedoch ebenfalls einen $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ Kanal zur Bildung und Aufrechterhaltung der Elektrolytgradienten der Endolymphe. Die Einnahme von Schleifendiuretika in hohen Konzentrationen kann daher zu reversiblen Hörminderungen führen.⁵⁰ In einer Studie an Meerschweinchen konnte durch Cisplatin eine Potenzierung der durch Furosemid ausgelösten Ototoxizität nachgewiesen werden.⁵¹ Deshalb wird auf Furosemidgaben im klinischen Setting unter Cisplatin möglichst verzichtet.

2.3.6 Die Verabreichungsform

Cisplatin kann auf unterschiedliche Weise verabreicht werden. Dies hat klinische Implikationen für die Entwicklung unerwünschter Wirkungen. Eine kurze Infusionszeit und resultierend hohe Plasmaspitzenpiegel führen im Gegensatz zu einer langsamen über viele Stunden oder Tage dauernden Infusionsdauer, vermehrt zu Übelkeit und Erbrechen.⁵² Andere unerwünschte Wirkungen wie Nephrotoxizität, Ototoxizität, periphere Neuropathie und Myelosuppression treten, unabhängig von der Geschwindigkeit der Applikation, etwa gleich häufig auf.⁵²

Im Gegensatz zu den oben geschilderten Ergebnissen kommen Lanvers-Kaminsky et al. zu anderen Schlussfolgerungen und berichten über ein vorteilhaftes Outcome bei Kindern und Jugendlichen unter Verwendung kurzer Infusionszeiten. Hier erlitten 13 von 19 Tumorpatienten mit kontinuierlichen 72- oder 96-stündigen Dauerinfusionen einen Hörverlust im Gegensatz zu den fünf Patienten, die eine vergleichbare Gesamtdosis in Kurzinfusionen über eine Stunde erhalten hatten. Gratton et al. hingegen postulieren, dass ein niedriger aber kontinuierlicher Cisplatin Plasmaspiegel ein geringeres ototoxisches Potential aufweist, als Kurzinfusionen mit hohen Cisplatinplasmaspitzenpegeln.⁵³ Zusammenfassend kann nach derzeitiger Datenlage keine eindeutige Aussage über die Vorteile einer Verabreichungsmethode hinsichtlich ihrer Ototoxizität gegeben werden.⁵⁴

2.3.7 Cisplatinspiegel innerhalb der Cochlea

In ihren Versuchen an 40 Ratten konnten Ramirez-Camacho et al. nachweisen, dass nach einmaliger Injektion die intrazelluläre Cisplatinkonzentration des Corti-Organs im Vergleich zu Nervenzellen des Gehirns zehnfach erhöht ist.⁵⁵ Dabei konnte keine Korrelation zwischen der Menge an Cisplatin innerhalb der Zellen des Corti-Organs und der einhergegangenen Hörschädigung beobachtet werden. Eine Erklärung könnte der nur geringe Anteil des intrazellulär zytotoxisch wirkenden Cisplatins am intrazellulären Gesamtcisplatin sein. Sepmeijer et al. hingegen fanden in einem Versuch an 20 Meerschweinchen eine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration Cisplatins und dem induzierten Hörverlust, nicht aber zur Cisplatinkonzentration in der Perilymphe.⁵⁶ Die Frage, ob die Verabreichung hoher Einzeldosen, welche mit hohen Cisplatinplasmakonzentrationsspitzen einhergehen, ein höheres Risikopotential besitzen als niedriger dosierte Einzeldosen, verteilt auf eine größere Anzahl von Therapiesitzungen, verbleibt nicht endgültig geklärt.^{35,40}

2.3.8 Hörfähigkeit vor Therapiebeginn

Als weiterer Risikofaktor wird eine eingeschränkte Hörfähigkeit zu Beginn einer Cisplatin Behandlung diskutiert. Einige Studien legen ein schlechtes Ausgangsgehör als Prädisposition für einen weiteren Hörverlust durch Cisplatin-Therapie nahe.^{34,57-59} Andere zumeist jüngeren Studien

zeigen gegenteilige Ergebnisse. Sie sprechen für ein erhöhtes Risikopotential bei gutem Ausgangsgehör.^{40,60,61}

2.3.9 Lärmexposition

Hohe Lärmpegel während einer Cisplatin Chemotherapie können dessen Ototoxizität aggravieren. Die Kombination aus Cisplatin und Lärm führte in experimentellen Studien an Tieren zu größeren Schwellenwertverschiebungen evozierter Potentiale sowie histologisch zu einem größeren Haarzellverlust als für jede Noxe selbst betrachtet.^{62,63}

2.3.10 Ionisierende Strahlung

Eine Strahlentherapie in enger räumlicher Beziehung zum Innenohr bei Tumoren des Kopf- und Halsbereiches führt zu einer Schädigung der Haarzellen des Corti-Organes. Wird eine solche Therapie durch eine simultane Chemotherapie ergänzt, erhöht sich das Risiko einen dauerhaften Hörschaden zu erleiden.^{64,65} Liegt das Bestrahlungsvolumen in einer entfernten Körperregion, ist eine solche Korrelation nicht zu erwarten.

2.3.11 Die genetische Disposition

Patienten unter Cisplatin-Therapie mit ähnelnder Kumulativdosis und Verabreichungsform erleiden variabel ausgeprägte Hörverluste.⁶⁶ Dies lässt vermuten, dass genetische Prädispositionen existieren, die für das Auftreten von Hörschäden eine Rolle spielen.

Glutathion-S-Transferasen (GST) sind Isoenzyme die in verschiedenen Zellkompartimenten vorkommen. Sie katalysieren die Bindung von Glutathion an abzubauenende und auszuschleisende Verbindungen. Damit tragen sie zur Entgiftung etwa in Leber, Lunge, Herz und Gehirn bei. Außerdem beeinflussen sie die intrazelluläre Signalübertragung des Map-Kinase-Systems, welches für die Differenzierung, Wachstum und Apoptose der Zellen verantwortlich ist.

Die GST-Expression findet in Zellen des Innenohres von Säugern statt⁶⁷ und unterliegt einem genetischen Polymorphismus^{68,69}. Oldenburg et al. konnten zeigen, dass das Vorliegen bestimmter GST-Typen mit einem erhöhten Risiko einhergeht, ototoxische Nebenwirkungen während einer Chemotherapie mit Cisplatin zu erleiden.⁷⁰ Andere Stoffwechsellzyme wie die Catechol-O-Methyltransferase oder die Thiopurin-Methyltransferase, deren Polymorphismus in Beziehung mit der Auftretungswahrscheinlichkeit von ototoxischen Nebenwirkungen nach Cisplatin-Therapie gesetzt wurde^{71,72}, werden derzeit kritisch hinterfragt^{73,74}.

2.4 Problemdarstellung und Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war die Beurteilung der messbaren Hörverluste und des subjektiven Hörempfindens im Anschluss an eine moderat dosierte Cisplatinmonotherapie und die Einschätzung über die Notwendigkeit der routinemäßigen Überwachung des Hörvermögens im Rahmen der Radiochemotherapie von Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs. Die Ergebnisse sollten intervallkorrigiert dargestellt werden.

Die schädigende Wirkung des Cisplatins auf das Gehör ist seit Beginn der 1970er Jahre bekannt.¹¹ Eine sorgfältige Risiko-Nutzen Abwägung ist unerlässlich doch bei vielen malignen Erkrankungen gehört Cisplatin zu den wirksamsten Substanzen. Unter anderem in der Bekämpfung von Gebärmutterhalskrebs gehört Cisplatin zu den wirkungsvollsten Therapieoptionen.⁷⁵ Notwendige Voraussetzung ist daher nicht nur die Erforschung und Optimierung der gewünschten Wirkweise, sondern auch die genaue Kenntnis der unerwünschten Effekte. Mit diesem Wissen lassen sich wiederum Strategien zur Vermeidung eventuell eintretender Schäden ableiten und entwickeln. Trotz umfangreicher Untersuchungen auf diesem Gebiet in der Vergangenheit, bleiben weiterhin viele Fragen unbeantwortet. Hierzu zählt beispielsweise, ob ein unterer Schwellenwert für das Auftreten von Hörverlusten nach Cisplatin-Therapie definiert werden kann.

Um dieser Frage näher zu kommen, wurde eine zeitlich gepaarte Stichprobe ausgewählt und ein Vergleich bezüglich der Hörfähigkeit nach Cisplatin-Therapie durchgeführt. Von besonderem Interesse war hierbei:

- Der Vergleich der audiometrischen Hörschwellenwerte in einer Stichprobe von Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs vor und nach Cisplatinmonotherapie.
- Die Erfassung der Inzidenz von Hörverlusten nach niedrig dosierter Cisplatinmonotherapie.
- Die Frage nach einer möglichen Schwellendosis und der ototoxischen Wirkung.
- Die Abgrenzung von physiologischen altersbedingten Prozessen.
- Die Korrelation von objektiv messbaren Veränderungen und dem subjektiven Empfinden der Patientinnen.

Die gewonnenen Erkenntnisse sollen bei der Einschätzung über die routinemäßige Überwachung des Hörvermögens von Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs helfen und zur Prävention cisplatininduzierter Hörschäden beitragen.

3 Methoden und Material

3.1 Patientenkollektiv

Für diese Arbeit wurde im Zeitraum zwischen Juni 2013 und März 2015 unter den Patientinnen, die zur Tumornachsorge der gemeinsamen radioonkologischen Sprechstunde der Kliniken für Radioonkologie und Gynäkologie der Charité Universitätsmedizin Berlin erschienen, entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien nach Teilnehmerinnen gesucht. Es beteiligten sich 84 Patientinnen. Die Sprechstunde wechselte im Januar 2014 den Standort vom Campus Charité Mitte auf den Campus des Virchow Klinikums.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Arbeit in Frage kamen ausschließlich Patientinnen, die im Rahmen der Tumorthherapie eines Zervixkarzinoms mit Cisplatin behandelt worden waren und keine Bestrahlung der Kopf-Hals-Region erhalten hatten. Außerdem musste ein Tonschwellenaudiogramm vor Therapiebeginn durchgeführt worden sein. Dies wird an der Charité entsprechend den internationalen Empfehlungen vor einer Cisplatin-Therapie routinemäßig durchgeführt. Um die Aussagekraft der Arbeit zu erhöhen, führte eine Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin und Carboplatin ebenso wie eine zurückliegende Carboplatin Einzeltherapie zum Ausschluss aus dieser Studie. Aus den Patientenakten wurden die Medikationslisten geprüft. Die Einnahme von Schleifendiuretika oder Aminoglykosiden im Zeitraum zwischen prä- und posttherapeutischem Audiogramm, führte ebenso zum Ausschluss.

Bereits an dieser Stelle wird darauf hingewiesen, dass auf Grund der teilweise großen Zeitintervalle zwischen den zwei Audiogrammen von keiner lückenlosen Kontrolle der Medikamenteneinnahme ausgegangen werden kann. In einigen Fällen wurde die Chemotherapie extern durchgeführt. Fand sich in diesen Fällen kein dokumentiertes Tonschwellenaudiogramm zum Zeitpunkt vor der Therapie, oder war es nicht möglich die Informationen über das genaue Therapieschema zu erhalten, führte auch dies zum Ausschluss der Patientin. Insgesamt konnten die Ergebnisse von 52 Patientinnen zur Auswertung und Interpretation herangezogen werden.

3.3 Methodik

3.3.1 Audiometrie

Im Rahmen der audiometrischen Untersuchung wurde bei jeder Patientin jeweils der Weber Versuch, der Rinne Versuch und ein Tonschwellenaudiogramm als subjektive Verfahren zur Beurteilung des Gehörs durchgeführt.

3.3.1.1 *Weber und Rinne Versuch*

Weber- und Rinne-Versuch ermöglichen auf einfache Weise einen Eindruck über seitendifferente Schalleitungs- bzw. Schallempfindungsstörungen zu gewinnen.

Der Weber Test prüft mittels einer Stimmgabel das Gehör auf eine Lateralisation, also der besseren Wahrnehmung auf einer Seite. Dazu wird der Fuß der schwingenden Stimmgabel auf der Scheitellinie des Patienten aufgesetzt. Die Vibration wird mittels Knochenleitung seitengleich zum Innenohr fortgeleitet. Bei gleichem Hörvermögen der beiden Corti-Organen vernimmt der Patient den Ton mittig im Kopf. Ist dies nicht der Fall, wird der Ton einer Seite zugeordnet und man spricht von einer Lateralisation zum entsprechenden Ohr. Liegt eine Schallempfindungsstörung vor, erfolgt die Lateralisation zum gesunden Ohr. Liegt jedoch eine Schalleitungsstörung vor, wird der Ton auf Seiten des erkrankten Ohres stärker wahrgenommen. Ursächlich ist dafür mutmaßlich ein verminderter Schallverlust aus der Paukenhöhle über den äußeren Gehörgang.³

Zur Differenzierung zwischen Schallempfindungs- bzw. Schalleitungsstörung wird im Anschluss an den Weber-Versuch der Rinne-Versuch durchgeführt. Dabei wird der Fuß der angeschlagenen Stimmgabel zunächst hinter das Ohr auf das Mastoid gesetzt und hiernach vor das Ohr des Patienten gehalten. Nimmt der Patient den Ton vor dem Ohr lauter wahr, ist er „Rinne positiv“ für die betreffende Seite. Wird der Ton vor dem Ohr leiser wahrgenommen oder verstummt, wird dies als „Rinne negativ“ bezeichnet und spricht für eine Schalleitungsstörung von mindestens 25dB des betreffenden Ohres.

Vor jedem Tonschwellenaudiogramm wurden Weber- und Rinne-Versuch durchgeführt und in der Aufzeichnung des Audiogramms festgehalten. Verwendet wurden im Standard-Kammerton a¹ bei 440 Hz oszillierende Stimmgabeln.

3.3.1.2 *Tonschwellenaudiogramm*

Das Tonschwellenaudiogramm dient zur frequenzabhängigen Beurteilung des Hörvermögens von Reintönen. Es gehört zu den am häufigsten eingesetzten Untersuchungen in der Audiometrie.³ Mit

Hilfe des Tonschwellenaudiogramms lassen sich Aussagen über Symptomatik und Ursache von Hörstörungen treffen. Als subjektives Verfahren ist es auf die Mitarbeit des Patienten angewiesen und eignet sich daher nicht uneingeschränkt für alle Patientengruppen (beispielsweise Kleinkinder). Die Test-Retest Reliabilität wurde zur sicheren Interpretation des Verfahrens bestätigt.⁷⁶

Zur Standardisierung und Reproduzierbarkeit sind die Anforderungen an die räumlichen und technischen Gegebenheiten sowie an den Untersuchungsablauf nach DIN EN ISO 8253 und DIN EN 60645 normiert^{77,78}. Sowohl das Zentrum für Audiometrie am Campus Mitte als auch die Audiometrie am Campus Virchow Klinikum verfügen über entsprechende Audiometer.

Für diese Arbeit wurde am Standort Mitte das Audiometriesystem AT 900 (Klasse II) der Marke Auritec aus dem Baujahr 2007 genutzt. Zur Beurteilung der Luftleitung wurde der Kopfhörer Beyerdynamic[®] DT 48A (ohne Schallschutzkappe) eingesetzt. Zur Messung der Knochenleitung kam das Knochenleitungselement Präcitronic[®] KLH96 der Firma CB-Elmec GmbH (Radeberg) zum Einsatz. Falls notwendig, erfolgte die Vertäubung des Gegenohres mittels eines schmalbandigen, der Messfrequenz zugeordneten, Verdeckungsgeräusches per Luftleitung aus dem Kopfhörer Beyerdynamic[®] DT 48A.

Am Standort Campus Virchow Klinikum wurde das Audiometriesystem Dorn[®] AT 335, Version 6.50 der Firma Auritec verwendet. Die Kopfhörer waren ebenfalls vom Modell DT 48A Beyerdynamics[®] und Präcitronic[®] KLH96 der Firma CB-Elmec GmbH.

An beiden Standorten werden jährliche Kontrollen und die regelmäßige Eichung der Audiometer durchgeführt.

3.3.2 Auswertung der Audiogramme

Von besonderer Bedeutung für die Ergebnisdarstellung ist die Wahl der Kriterien zur Auswertung der Audiogramme. Die Entscheidung wurde aus diesem Grunde nach sorgfältigem Vergleich mit ähnlichen Studien und unter Berücksichtigung des eigenen Studiendesigns getroffen.

Zur Auswertung der Audiogramme wurden zum einen die 1994 von der American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) definierten Kriterien verwendet.⁷⁹ Hierbei wird stets ein Basisaudiogramm und ein Kontrollaudiogramm desselben Patienten auf Verminderung des Hörvermögens verglichen. Die ASHA-Kriterien eignen sich in besonderem Maße zur Evaluation dieser Arbeit. In ihrer Guideline zum audiologischen Management von Individuen unter ototoxischer

Medikation werden die Kriterien der ASHA für einen toxischen Hörverlust wie folgend in Tabelle 3 definiert. Bei Erfüllung mindestens eines der Kriterien, liegt ein toxischer Hörverlust vor.

Tabelle 3: ASHA-Kriterien. Tonschwellenaudiometrische Kriterien zur Feststellung eines medikamenteninduzierten, toxischen Hörverlustes.

Kriterium A	Jegliche Verminderung des Hörvermögens von ≥ 20 dB unabhängig der Frequenz.
oder Kriterium B	Verminderung des Hörvermögens um 10dB in zwei benachbarten Frequenzen unabhängig ihrer Höhe.
oder Kriterium C	Verminderung des Hörvermögens außerhalb des Messbereichs des Audiometers in drei aufeinanderfolgenden Frequenzen, die zuvor noch innerhalb des Messbereichs lagen.

Zum anderen wurden die Hörschwellen vor und nach Therapie anhand des von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) definierten Grades der Schwerhörigkeit ausgewertet. Diese Klassifikation basiert auf dem Durchschnitt der Hörschwellenwerte des besser hörenden Ohres im Hauptfrequenzbereich der gesprochenen Sprache bei 500, 1000, 2000 und 4000 Hz.⁸⁰

Tabelle 4: Kriterien der WHO. Tonschwellenaudiometrische Kriterien zur Ermittlung des Grades der Schwerhörigkeit.

Grad der Schwerhörigkeit	Durchschnitt der Hörschwellenwerte bei 0,5, 1, 2 und 4 kHz in dB HL
0	25 dB oder weniger
1	26–40 dB
2	41–60 dB
3	61–80 dB
4	81 dB oder mehr

Die Auswertung erfolgte für jedes Ohr getrennt. In Kapitel 5.2.3 der Diskussion wird auf die Auswahl dieser zwei Klassifikationen eingegangen und begründet.

3.3.2.1 Durchführung

In einer vor Störschall isolierten Umgebung wurde der Patientin über einen Kopfhörer ein Ton einer bestimmten Frequenz dargeboten. Der Schalldruckpegel und damit die Lautstärke des Tons, wurde langsam in Schritten von fünf Dezibel (dB) gesteigert. Ab einem gewissen Schwellenwert signalisierte die Patientin durch einen Schalter, dass sie den zuvor nicht hörbaren Ton nun wahrnehmen konnte. Der dafür erforderliche Schalldruck entsprach der individuellen Hörschwelle für die getestete Frequenz und Seite. Im Audiogramm wurde das Ergebnis als Dezibelwert der Hörschwelle (dB HL) eingetragen.

Die „normale“ Hörschwelle, demnach die Nulllinie von 0 dB entsprach wie allgemein üblich der Hörschwelle basierend auf Schalldruckpegelwerten otologisch gesunder Jugendlicher im Alter von 18 Jahren.³ Das linke und das rechte Ohr wurden jeweils getrennt untersucht. Unter bestimmten Umständen (s.u.) wurde im Anschluss an die Messung via Luftleitung die Hörschwelle erneut mittels Knochenleitung ermittelt. Dafür wurde der Ton nicht über einen Kopfhörer, sondern über ein dem Mastoid aufliegendes vibrationsfähiges Knochenleitungselement zum Innenohr übertragen.

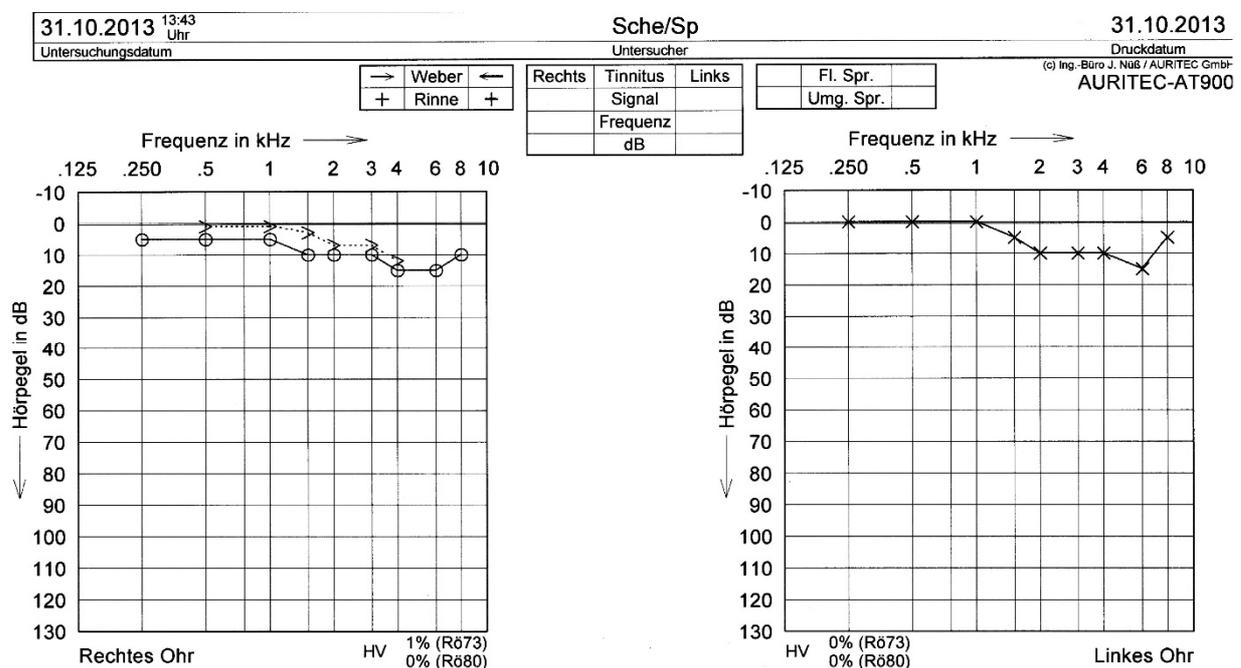


Abbildung 4: Tonschwellenaudiogramm. Jeweils für das rechte und linke Ohr. Die x-Achse gibt die Frequenz in Kilohertz [kHz] wider. Die y-Achse zeigt den Hörverlust in Dezibel Hearing Level [dB HL] an. In Luftleitung markieren „o“ (rechts) und „x“ (links) die Messpunkte. In Knochenleitung zeigen „>“ (rechts) und „<“ (links) die Messwerte an. Messpunkte werden in Luftleitung durch eine Linie verbunden. In Knochenleitung durch Punkte.

Die eingesetzten Audiometriesysteme erfassten die Hörschwelle für ein Frequenzspektrum in Luftleitung zwischen 250 und 8000 Hertz. Mittels Knochenleitung konnte die Hörschwelle zwischen 500 und 4000 Hertz gemessen werden. Tabelle 5 veranschaulicht welche Frequenzen über Luftleitung bzw. Knochenleitung geprüft wurden.

Tabelle 5: Darstellung der mittels Luft- und Knochenleitung gemessenen Frequenzbereiche.

	Luftleitung								
Frequenz [Hz]	250	500	1000	1500	2000	3000	4000	6000	8000
		Knochenleitung							

Trat eine Schwellenwertverschiebung in Luftleitung von mehr als 10 dB HL oberhalb der normalen Hörgrenze auf, wurde zusätzlich zur Luftleitung die Knochenleitung erfasst. Hierbei wird der Schall mittels eines Knochenleitungselements über den knöchernen Schädel zum Innenohr gesandt und somit der Schallleitungsapparat des Mittelohres umgangen. Dies erfolgt, um in entsprechenden Fällen, sichere Aussagen über die Hörfähigkeit des Innenohres treffen zu können. Eine bessere Hörfähigkeit in Knochenleitung im Vergleich zur Schallleitung spräche für eine Schallleitungsschwerhörigkeit des betreffenden Ohres und keine Schallempfindungsschwerhörigkeit.

Ab einer Seitendifferenz von 50 dB in Luftleitung und 10 dB in Knochenleitung wurde das besser hörende Ohr vertäubt. Dies verhinderte das Überhören, also die Wahrnehmung des Prüftons auf der Gegenseite mittels der besser hörenden Cochlea. Zur Vertäubung wurde ein Schmalbandrauschen im Frequenzbereich des Prüftons genutzt.

3.3.3 Oldenburger Inventar

Im Rahmen der audiometrischen Untersuchung nach Chemotherapie wurde von den Patientinnen, ein validierter Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Hörqualität ausgefüllt (siehe Anhang 7.1). Im Gegensatz zum Original bestand das von uns verwendete Oldenburger Inventar-R aus 12 (ursprünglich 21) Fragen. Darin wurde das Hörempfinden in ruhiger Umgebung (Fragen 01, 03, 05, 07, 10), in lauter Umgebung (Fragen 04, 06, 08, 11, 12) und das räumliche Hörvermögen (Fragen 02, 09) bewertet. Die Fragen der unterschiedlichen Fragenkategorien wurden in gemischter Reihenfolge gestellt um eine eventuelle Beeinflussung des Antwortverhaltens zu vermeiden. Für Hörgeräteträger gibt es den Test in einer zweizeiligen Variante, in der jede Situation unter Verwendung eines Hörgerätes sowie ohne dessen Gebrauch bewertet wird. In dieser Arbeit wurde

die einzeilige Variante verwendet. Es sollte ein subjektiver Eindruck der Hörfähigkeit der Patientinnen nach Radiochemotherapie erhoben werden und auf Korrelation mit den Ergebnissen aus der Tonschwellenaudiometrie geprüft werden. Keine der Teilnehmerinnen trug zum Zeitpunkt der Erhebung ein Hörgerät. Jeder Frage konnte eines der fünf folgenden Merkmale zugeordnet werden: „immer“, „oft“, „manchmal“, „selten“ oder „nie“. Außerdem bestand die Möglichkeit unzutreffende Fragestellungen durch ankreuzen eines exkludierenden Merkmals („Die Situation kenne ich nicht“) zu versehen und somit nicht in die Bewertung eingehen zu lassen. Zur Auswertung des Fragebogens wurde in Anlehnung an Holube⁸¹ jedem der fünf Merkmale ein Punktwert von 1 bis 5 zugeordnet. Alle Fragen wurden gleich stark gewichtet. Eine normal hörende Person sollte in jeder Frage 5 Punkte erreichen. Dies entspricht in einigen Fragen dem Merkmal „immer“ und in anderen dem Merkmal „nie“. Die Fragen wurden gemischt positiv und negativ formuliert um Beantwortungstendenzen zu vermeiden. Aus der Addition der Punktwerte der einzelnen Fragen wurde ein Gesamtscore von mindestens 12 und maximal 60 Punkten erhoben. Fehlende Antworten wurden durch einen Korrekturfaktor ausgeglichen (Summe der erreichten Punkte / Anzahl der beantworteten Fragen).

3.4 Statistische Auswertung

Zur Deskription der Ergebnisse wurden absolute und relative Häufigkeiten, sowie Mittelwert, Median und Standardabweichung eingesetzt. Grafische Darstellungen verwendeten Balken- und Liniendiagramme sowie sog. Boxplots für die Abhängigkeit des Hörverlusts von der Frequenz. Primäre Fragestellung der Arbeit war, ob bei den Patientinnen nach Cisplatin-Therapie ein Hörverlust auftrat. Die Nullhypothese (H_0) war: „Es tritt kein Hörverlust auf“, die Alternative (H_1): „Es tritt ein Hörverlust auf“. Obwohl die Forschungshypothese einseitig formuliert wurde, ein Gewinn an Hörvermögen also nicht in Betracht gezogen wurde, wurde den statistischen Konventionen entsprechend zweiseitig getestet. Die Testungen erfolgten mit Hilfe des t-Tests für verbundene Stichproben, da für die Differenzen Normalverteilung angenommen werden konnte. In einem weiteren Schritt wurde die physiologische Hörminderung als normaler Alterungsprozess über die Zeit in der Ergebnisauswertung berücksichtigt (Intervallkorrektur). Hierzu wurde die von Gablenz und Holube ermittelte altersbezogene Verteilung der Hörschwellen innerhalb einer deutschen Stichprobe verwendet.⁸² Mittels dieser Daten konnte für jede Patientin der „normale“ Hörverlust zwischen den beiden Messzeitpunkten errechnet und von der tatsächlich gemessenen Differenz abgezogen werden. Das Signifikanzniveau war 0,05 (zweiseitig) für alle Analysen. Für die insgesamt

18 Tests (9 Frequenzen, jeweils linkes und rechtes Ohr) konnte keine Korrektur für multiples Testen durchgeführt werden, da sonst nur Effektgrößen von $> 0,5$ Standardabweichungen mit Power 80% hätten nachgewiesen werden können. Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2016, Bestandteil von Microsoft Office 365 ProPlus und dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 23 für Microsoft Windows.

3.5 Literaturrecherche

Um die Ergebnisse dieser Studie mit dem derzeitigen themenbezogenen Kenntnisstand der Wissenschaft vergleichen zu können, erfolgte eine ausführliche Literaturrecherche. Zunächst wurde, vom Allgemeinen zum Spezifischen zielend, besonders nach zusammenfassenden Reviews sondiert und im Anschluss eine genaue Betrachtung einzelner Publikationen durchgeführt. Zur Recherche wurde hauptsächlich die Online-Datenbank Pubmed genutzt. Zur Artikelsuche wurden Suchbegriffe wie „cisplatin hearing loss“ oder „cisplatin ototoxicity“ verwendet. Durch die Charité-Mitgliedschaft in zahlreichen Fachzeitschriften, wie z. B. dem American Journal of Otolaryngology oder dem Hearing Research Journal, konnte auf den Großteil der relevanten Literatur frei zugegriffen werden. Zusätzlich wurden die Literatursammlungen der medizinischen Bibliotheken der Charité, mehrere Fachbücher und aktuelle Leitlinien zur Sichtung relevanter Artikel herangezogen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt konnten von 84 teilnehmenden Patientinnen 52 für die Datenanalyse berücksichtigt werden. Alle waren weiblichen Geschlechts. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der letzten Cisplatininfusion betrug 47 Jahre und rangierte zwischen 24 und 74 Jahren (Median: 46 Jahre, Standardabweichung (SD): 11 Jahre).

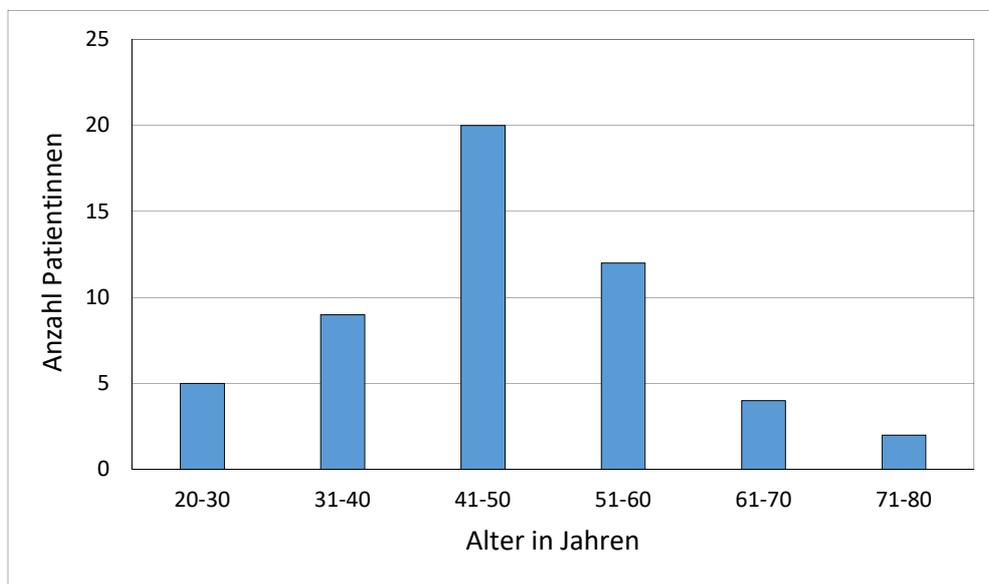


Abbildung 5: Altersverteilung der Patientenbasis. (Gesamtzahl. n=52)

4.1.1 Diagnosen

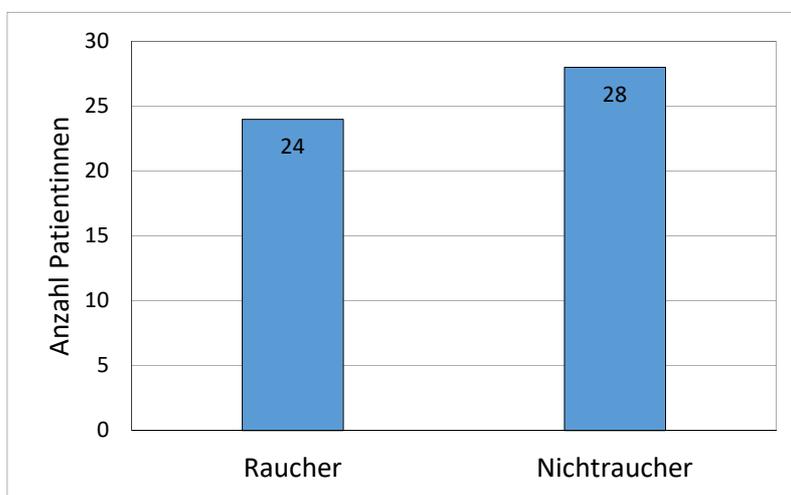
Die Cisplatin-Therapie erfolgte bei allen Patientinnen auf Grund eines Zervixkarzinoms. Die Tumorstadien wurden nach der Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique⁸³ (FIGO) eingestuft und sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Verteilung der Tumorstadien nach FIGO Klassifikation zum Diagnosezeitpunkt.

Figo Stadium		Anzahl
I	IA	2
	IB	16
II	IIA	3
	IIB	23
III	IIIA	1
	IIIB	6
IV	IVA	0
	IVB	1
Gesamt:		52

4.1.2 Komedikation und Raucherstatus

Zum Zeitpunkt der Chemotherapie wurde bei keiner Patientin ein Schleifendiuretikum oder ein Aminoglykosid eingesetzt. Etwas weniger als die Hälfte der Patientinnen (46 %) gaben an, zu Rauchen oder ehemals geraucht zu haben. 54 % der Patientinnen gaben an nie bzw. nie regelmäßig geraucht zu haben.

**Abbildung 6:** Aufteilung der Patientenbasis in rauchende und nicht-rauchende Patientinnen. (Gesamtzahl n=52)

4.2 Cisplatin-Therapie

Alle Patientinnen erhielten die einzelnen Therapiedosen mittels 30-minütiger Kurzinfusionen nach dem üblichen Vorlauf gefolgt von dem sog. Nachlauf zur Verbesserung der Diurese sowie unter Zusatz antiemetischer Substanzen. Das häufigste Behandlungsschema, 45 Patientinnen betreffend,

beinhaltete die Verteilung der Gesamtdosis auf fünf Therapiesitzungen im Abstand von je einer Woche mit jeweils 40 Milligramm Cisplatin pro Quadratmeter Körperoberfläche. Bei 35 der 45 Patientinnen mit diesem Behandlungsschema konnte die Therapie vollständig durchgeführt werden. Zehn unter ihnen mussten auf Grund einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion bzw. hämatotoxischen Nebenwirkung die Therapie entweder verkürzen, reduzieren oder abbrechen. Vier Patientinnen wurden zehnmal mit 20 Milligramm Cisplatin pro Quadratmeter Körperoberfläche behandelt. Bei drei Patientinnen wurde die letzte Behandlung nierenbedingt ausgelassen. Tabelle 7 zeigt die unterschiedlichen Behandlungsschemata und die Anzahl der behandelten Patientinnen.

Tabelle 7: Verteilung der Cisplatin Behandlungsschemata (KOF: Körperoberfläche).

Dosis		Anzahl Patientinnen
5x40	mg/m ² KOF	35
4x40	mg/m ² KOF	7
2x40	mg/m ² KOF	1
10x20	mg/m ² KOF	4
9x20	mg/m ² KOF	3
4x40 + 1x20	mg/m ² KOF	1
1x40 + 4x32	mg/m ² KOF	1

Die tatsächlich verabreichten Einzeldosen werden aus dem Produkt der Körperoberfläche und dem jeweiligen Behandlungsschema errechnet. Die kleinste verabreichte Einzeldosis betrug 29,2 mg Cisplatin. Auch bei einer Körperoberfläche von mehr als zwei Quadratmetern, wurde die Einzeldosis auf 80 mg limitiert. Die höchste Einzeldosis betrug somit 80 mg Cisplatin. Durchschnittlich wurden 65,8 mg Cisplatin je Einzeldosis verabreicht (SD: 14,2 mg, Median: 70 mg).

Als Gesamt- oder Kumulativdosis wird die Summe der Einzeldosen bezeichnet. Diese betrug durchschnittlich 336,1 mg Cisplatin (SD: 52,7 mg, Median: 342 mg), gleichbedeutend mit 190,2 mg/m² KOF (SD: 21,3 mg/m² KOF, Median: 200 mg/m² KOF). Die geringste Kumulativdosis betrug 115,2 mg Cisplatin. Die höchste Kumulativdosis betrug 400 mg Cisplatin.

4.3 Audiometrie

4.3.1 Zeitraum der Erhebung

Der Zeitabstand zwischen der ersten audiometrischen Untersuchung und der ersten Cisplatingabe rangierte zwischen 0 und 51 Tagen. Durchschnittlich 13 Tage vor Beginn der Cisplatin-Therapie (Median: 10 Tage, SD: 11 Tage).

Die Kontrollaudiometrie erfolgte im Durchschnitt 532 Tage (Median: 320 Tage, SD: 538 Tage) nach der letzten Cisplatininfusion. Der kürzeste Zeitraum betrug 35 Tage. Der längste Abstand betrug 2262 Tage.

Der durchschnittliche Abstand zwischen der ersten Audiometrie und der Kontrollaudiometrie betrug 572 Tage (Median: 352 Tage, SD: 541 Tage).

4.3.2 Ergebnisbetrachtung

Die Liniendiagramme in Abbildung 7 und Abbildung 8 beschreiben den Verlauf der durchschnittlichen Hörschwelle vor und nach Cisplatin-Therapie für das rechte bzw. das linke Ohr. Der intervallkorrigierte Sollwert berücksichtigt die physiologisch erwartete Hörminderung zwischen erster und zweiter Messung. Auffällig ist eine beidseitige Zunahme der durchschnittlichen Differenz in den Frequenzen 6000 und 8000 Hertz.

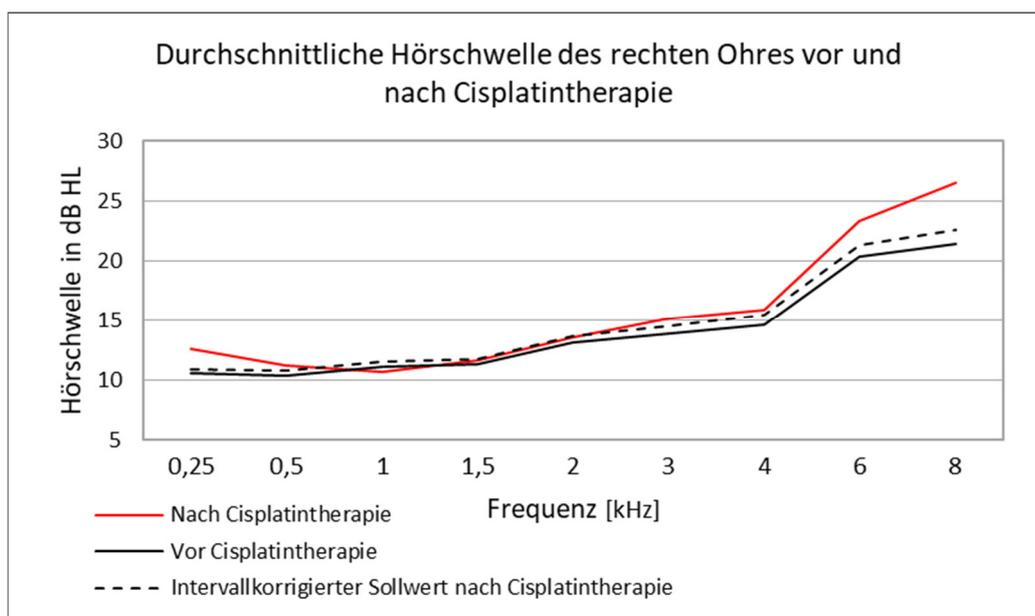


Abbildung 7: Durchschnittliche Hörschwellenwerte auf Frequenzen zwischen 250 und 8000 Hertz in dB HL des rechten Ohres. Dargestellt vor und nach Cisplatin-Therapie. Außerdem wird die physiologisch erwartete Hörminderung gestrichelt dargestellt.

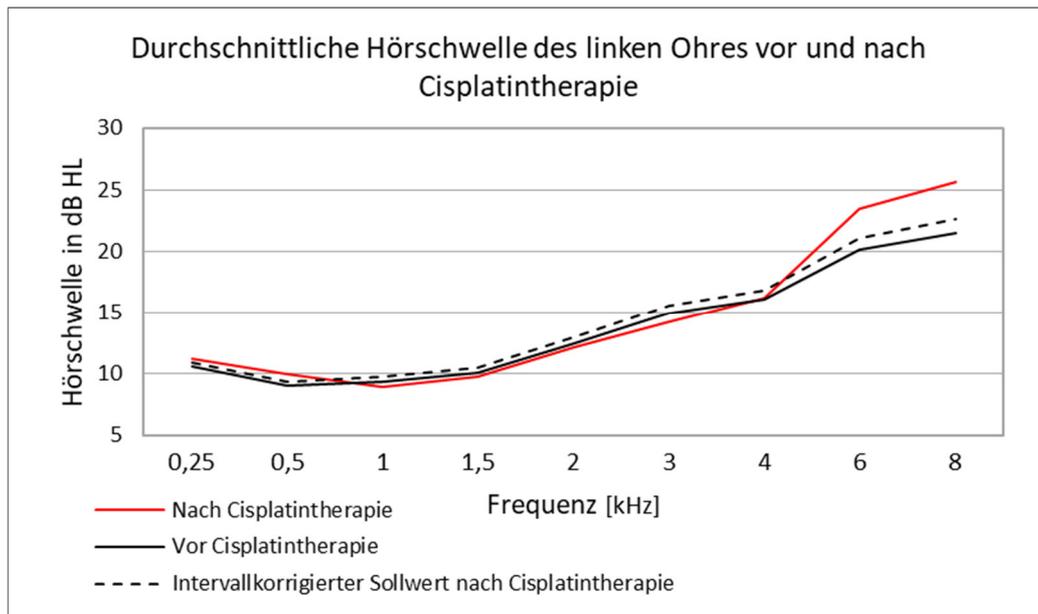


Abbildung 8: Durchschnittliche Hörschwellenwerte auf Frequenzen zwischen 250 und 8000 Hertz in dB HL des linken Ohres. Dargestellt vor und nach Cisplatin-Therapie. Außerdem wird die physiologisch erwartete Hörminderung gestrichelt dargestellt.

4.3.2.1 Hörschwellendifferenzen nach Cisplatin-Therapie

In Abbildung 9 und Abbildung 10 wird die Spannbereite der Differenz aus den intervallkorrigierten Hörschwellenwerten vor Cisplatin-Therapie und den Hörschwellenwerten nach Cisplatin-Therapie für jeweils das linke und rechte Ohr dargestellt. Hier wird ein mittlerer Anstieg der Hörschwellendifferenz in den Frequenzen 6000 und 8000 Hertz erkennbar. Zu beachten ist dabei die hohe Streuung der Messwerte, die sich im Boxplot durch die Ausdehnung der Antennen äußert. Die Abweichungen werden in Kapitel 4.3.3 auf Signifikanz überprüft. Es kann davon ausgegangen werden, dass es sich beim “Gewinn“ des Hörvermögens um Zufallsschwankungen handelt die in gleicher Größenordnung auch für einen eventuell scheinbaren Hörverlust angenommen werden müssen.

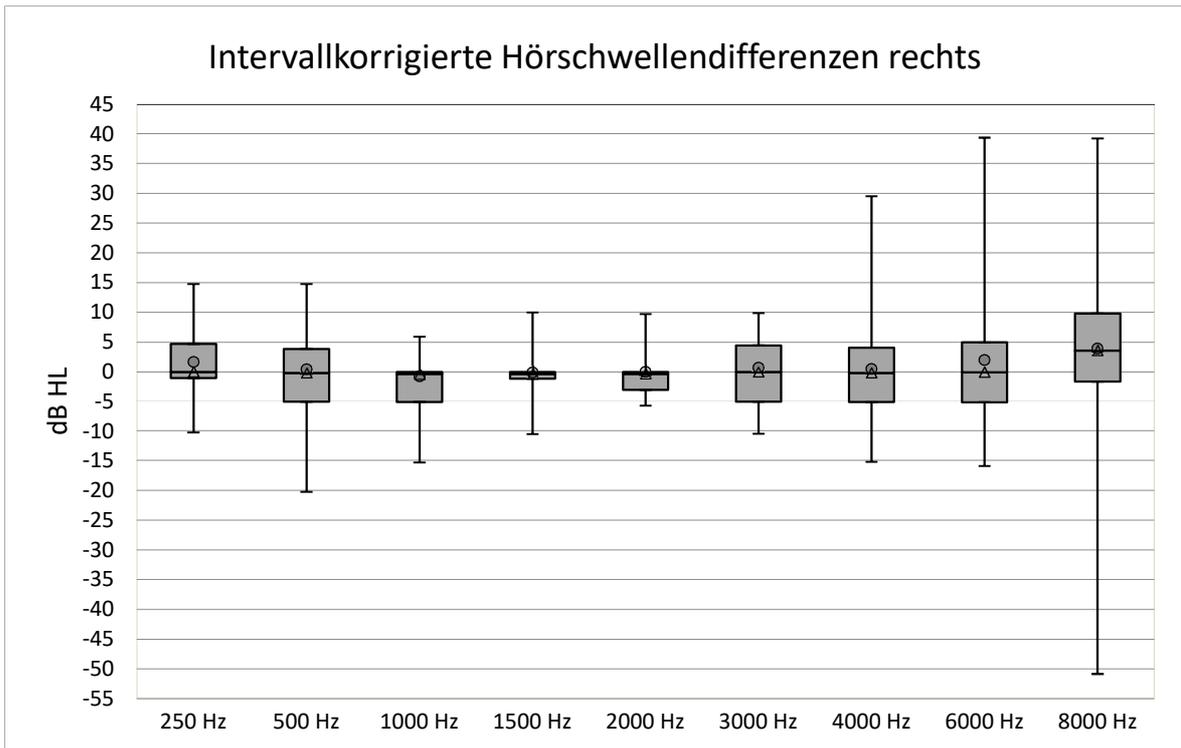


Abbildung 9: Zweites und drittes Quartil in grauem Kasten. Erstes und viertes Quartil mittels Antennen dargestellt. Gezeigt werden die intervallkorrigierten Differenzen der Hörschwellenwerte nach Cisplatin-Therapie für das rechte Ohr. Die Kreise markieren den Durchschnittswert, die Dreiecke den jeweiligen Median.

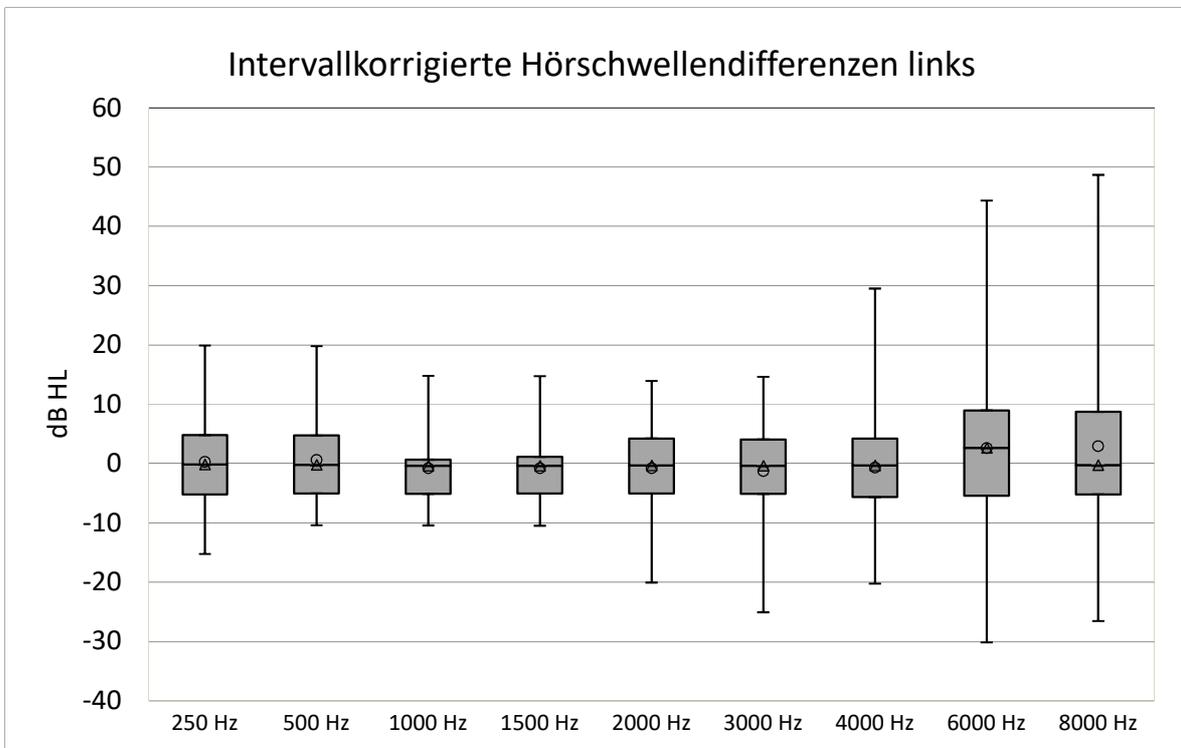


Abbildung 10: Zweites und drittes Quartil in grauem Kasten. Erstes und viertes Quartil mittels Antennen dargestellt. Gezeigt werden die intervallkorrigierten Differenzen der Hörschwellenwerte nach Cisplatin-Therapie für das linke Ohr. Die Kreise markieren den Durchschnittswert, die Dreiecke den jeweiligen Median.

4.3.3 Statistische Auswertung

Die Signifikanztestung der nicht-korrigierten Hörschwellendifferenzen ergab auf dem rechten Ohr einen signifikanten Unterschied in den Frequenzen 6000 Hertz ($p = 0,038$) und 8000 Hertz. ($p = 0,013$). Auf dem linken Ohr erwies sich die Differenz in der Frequenz 8000 Hertz als signifikant ($p = 0,024$).

Nach Intervallkorrektur der Differenzen, wie in Kapitel 3.4 beschrieben, erwies sich keine der Differenzen mehr als signifikant unterschiedlich. Die Nullhypothese (H_0): „Es tritt kein Hörverlust auf“ muss somit beibehalten werden.

Tabelle 8: Mittlere, intervallkorrigierte Differenz der Hörschwellen (dB) vor und nach Cisplatin-Therapie für das rechte Ohr in den Frequenzen 250 – 8000 Hz. Eine positive Differenz beschreibt einen Anstieg der Hörschwelle (Hörverlust). Erkennbar scheint eine zufällige Verteilung der Differenzen von 250 – 4000 Hz. Auch die eindeutigeren Differenzen bei 6000 und 8000 Hz verfehlen das Signifikanzniveau.

Hörschwellendifferenzen rechtes Ohr intervallkorrigiert				
Frequenz	Mittlere Differenz	Konfidenzintervall		Signifikanz
(Hz)	(dB)	oberes	unteres	(P)
250	1,64	3,68	-0,41	0,115
500	0,42	2,36	-1,53	0,67
1000	-0,79	0,85	-2,43	0,34
1500	-0,14	1,36	-1,64	0,85
2000	-0,05	1,30	-1,40	0,94
3000	0,66	2,39	-1,07	0,45
4000	0,46	2,67	-1,75	0,68
6000	1,95	4,60	-0,71	0,147
8000	3,87	7,87	-0,14	0,058

Tabelle 9: Mittlere, intervallkorrigierte Differenz der Hörschwellen (dB) vor und nach Cisplatin-Therapie für das linke Ohr in den Frequenzen 250 – 8000 Hz. Eine positive Differenz beschreibt einen Anstieg der Hörschwelle (Hörverlust).

Hörschwellendifferenzen linkes Ohr intervallkorrigiert				
Frequenz	Mittlere Differenz	Konfidenzintervall		Signifikanz
(Hz)	(dB)	oberes	unteres	(P)
250	0,27	2,29	-1,74	0,79
500	0,61	2,24	-1,03	0,46
1000	-0,79	0,68	-2,26	0,29
1500	-0,83	0,53	-2,18	0,23
2000	-0,82	0,89	-2,54	0,34
3000	-1,30	0,75	-3,36	0,21
4000	-0,69	1,67	-3,06	0,56
6000	2,58	6,30	-1,14	0,169
8000	2,93	6,49	-0,63	0,105

4.3.4 Hörverlust per Definition

Im folgende Kapitel werden die ermittelten Differenzen der Hörschwellenwerte mittels ASHA-Kriterien und der WHO Klassifikation ausgewertet. Außerdem werden die ASHA-Kriterien vergleichend auf die intervallkorrigierten Differenzen der Hörschwellenwerte angewendet.

4.3.4.1 Toxischer Hörverlust laut American Speech-Language-Hearing Association

Die definierenden Kriterien der ASHA für einen toxischen Hörverlust wurden in Kapitel 3.3.2 der Methoden beschrieben. Unter Verwendung dieser Kriterien auf die rohen Differenzen der Hörschwellenwerte zwischen erster und zweiter Messung, liegt bei 19 von 52 (36,5 %) der Patientinnen ein toxischer Hörverlust auf mindestens einem Ohr vor.

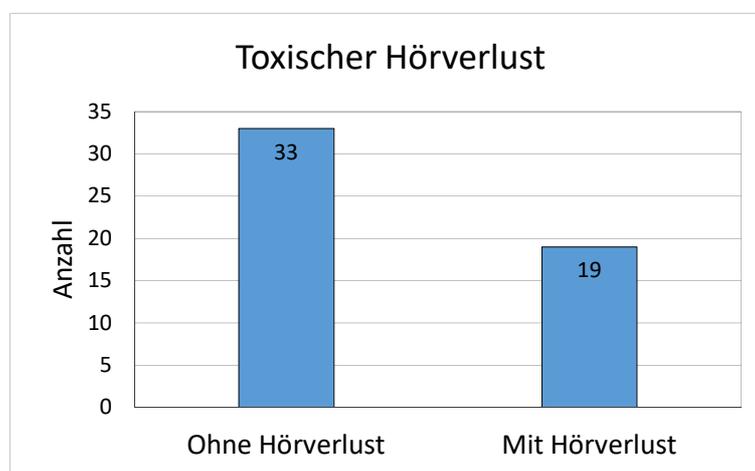


Abbildung 11: Darstellung der Patientinnen mit bzw. ohne toxischen Hörverlust unter Verwendung der ASHA-Kriterien. (Gesamtzahl $n=52$)

Von insgesamt 104 Ohren (52 Patientinnen, 52 Ohren links und 52 Ohren rechts) erlitten 27 Ohren von 19 Patientinnen einen toxischen Hörverlust nach ASHA. 15 rechte Ohren, sowie 12 linke Ohren. Abbildung 12 veranschaulicht das Seitenverhältnis der Patientinnen mit toxischem Hörverlust.

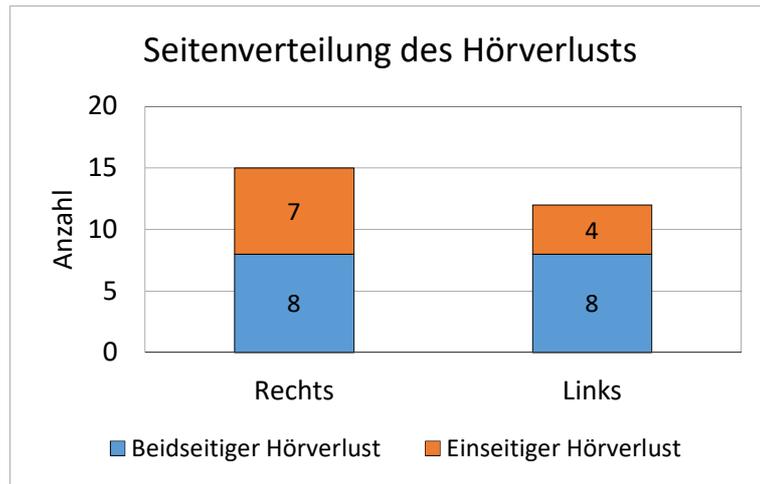


Abbildung 12: Darstellung der Seitenverteilung des toxischen Hörverlustes nach ASHA-Kriterien. Blau unterlegt ist die Anzahl der von beidseitigem Hörverlust betroffenen Patientinnen. Orange unterlegt ist die Anzahl einseitiger Hörverluste. (Gesamtzahl $n=52$)

Die ASHA-Kriterien sehen eine Berücksichtigung der physiologischen Hörminderung zwischen zwei Messabständen nicht vor. Werden die ASHA-Kriterien auf die intervallkorrigierten Differenzen der Hörschwellenwerte angewendet, zeigt sich nurmehr für 7 Patientinnen (13,5 %) ein toxischer Hörverlust auf mindestens einem Ohr.

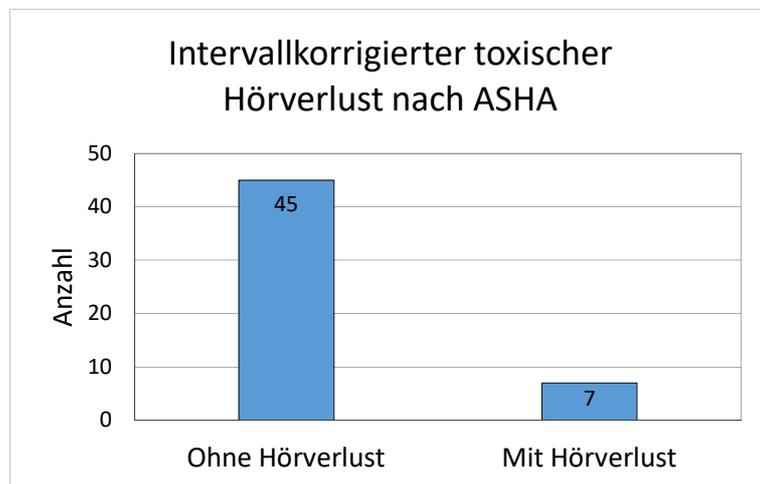


Abbildung 13: Darstellung der Patientinnen mit bzw. ohne toxischen Hörverlust unter Verwendung der ASHA-Kriterien und Berücksichtigung der physiologischen Hörminderung im Intervall. (Gesamtzahl $n=52$)

Nach Berücksichtigung der physiologischen Hörminderung zwischen den beiden Messungen erfüllten insgesamt 12 Ohren von 7 Patientinnen die ASHA-Kriterien eines toxischen Hörverlustes. Fünf Patientinnen erlitten hierunter einen beidseitigen Hörverlust und zwei Patientinnen singular rechts.

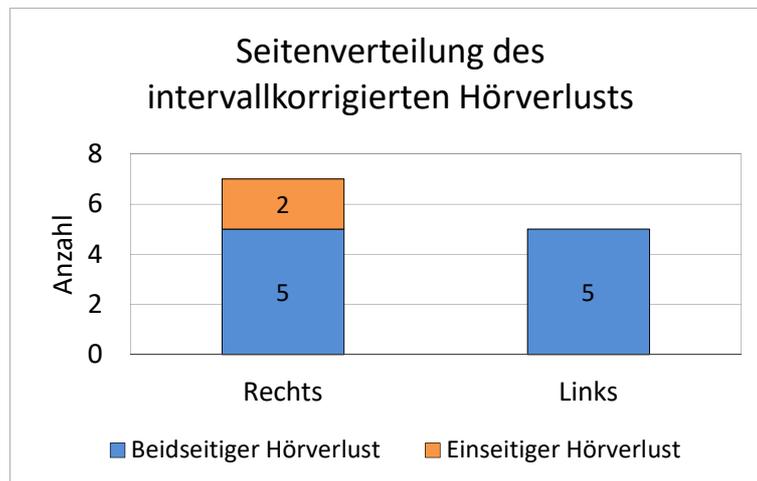


Abbildung 14: Darstellung der Seitenverteilung des toxischen Hörverlustes nach ASHA-Kriterien unter Berücksichtigung der physiologischen Hörminderung im Intervall. Blau unterlegt ist die Anzahl der von beidseitigem Hörverlust betroffenen Patientinnen. Orange unterlegt ist die Anzahl einseitiger Hörverluste. (Gesamtzahl n=52)

4.3.4.2 Toxischer Hörverlust mittels WHO-Grad der Schwerhörigkeit

Der Einfluss des Cisplatin auf den Grad der Schwerhörigkeit nach WHO Definition ist in Abbildung 15 und Abbildung 16 dargestellt.

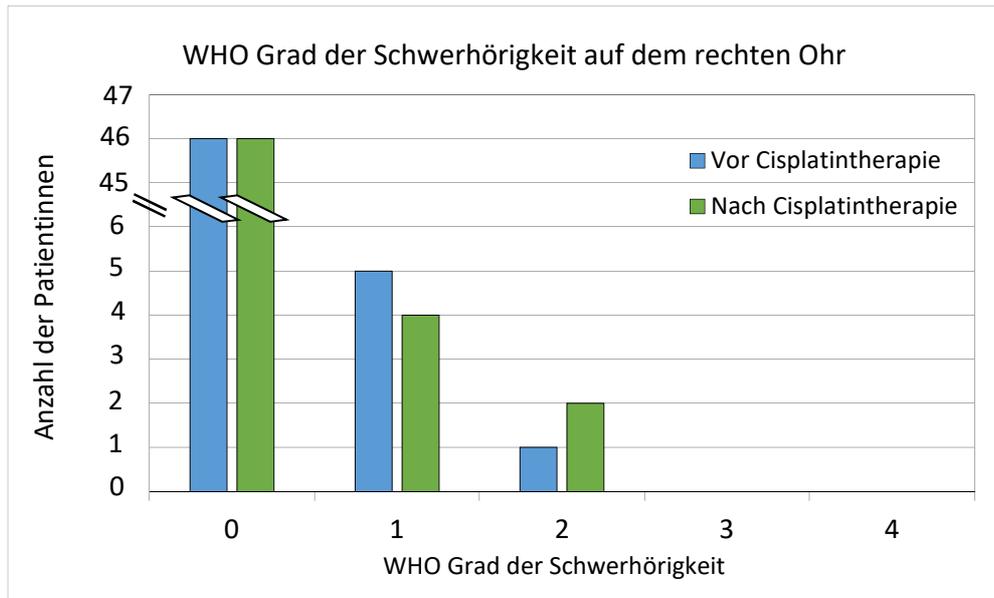


Abbildung 15: Verteilung des Grades der Schwerhörigkeit innerhalb der Patientenbasis nach WHO Definition. Werte im Vergleich für das rechte Ohr vor und nach Cisplatin-Therapie. (Gesamtzahl n=52)

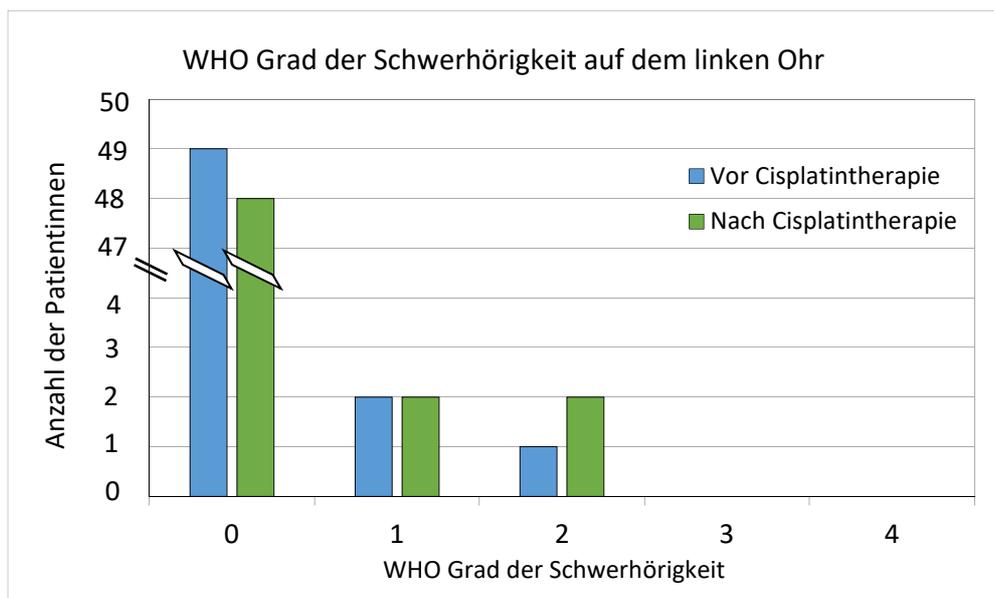


Abbildung 16: Verteilung des Grades der Schwerhörigkeit innerhalb der Patientenbasis nach WHO Definition. Werte im Vergleich für das linke Ohr vor und nach Cisplatin-Therapie. (Gesamtzahl n=52)

Insgesamt kam es bei zwei Patientinnen zu einer Zunahme des Grades der Hörminderung. Eine Patientin jeweils links und rechts von Grad null auf Grad zwei, eine weitere nur auf dem linken Ohr von Grad null auf Grad eins. Zwei Patientinnen zeigten eine Verbesserung von Grad ein auf Grad null jeweils nur auf dem linken bzw. dem rechten Ohr.

4.3.5 Frequenzbetrachtung

Abbildung 17 gibt die Frequenzverteilung der Hörschwellendifferenzen größer oder gleich 20 dB HL wieder. Eine entsprechende Schwellenwertverschiebung trat in den 9 getesteten Frequenzen an den 104 Ohren der 52 Patientinnen insgesamt 32-mal auf und betraf 8 Patientinnen.

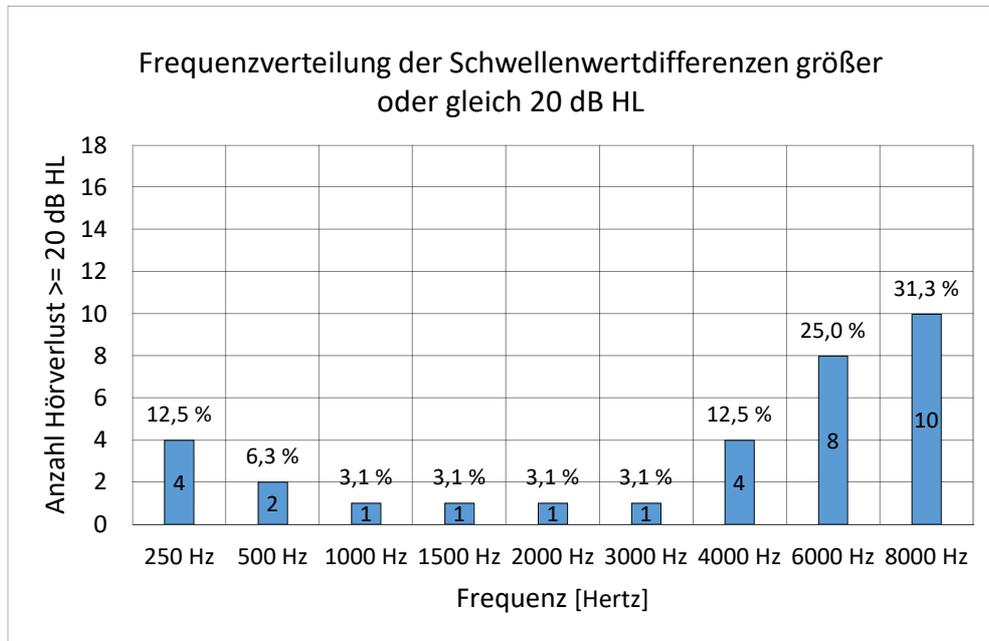


Abbildung 17: Frequenzverteilung der Hörschwellendifferenzen größer oder gleich 20 dB HL. Jedes Ohr der 52 Patientinnen wurde auf jeweils 9 Frequenzen getestet. Mindestens eine Hörschwellendifferenz größer oder gleich 20 dB HL wurde bei 8 Patientinnen ermittelt und trat insgesamt 32-mal auf. Der Anteil zur Summe aller Hörschwellendifferenzen größer oder gleich 20 dB HL ist in Prozent angegeben.

In mehr als 55 Prozent der Fälle von Schwellenwertverschiebungen mit 20 dB HL und mehr, manifestieren sich diese in den Frequenzen 6000 und 8000 Hertz.

In Abbildung 18 ist die Auswertung anhand der intervallkorrigierten Differenzen dargestellt.

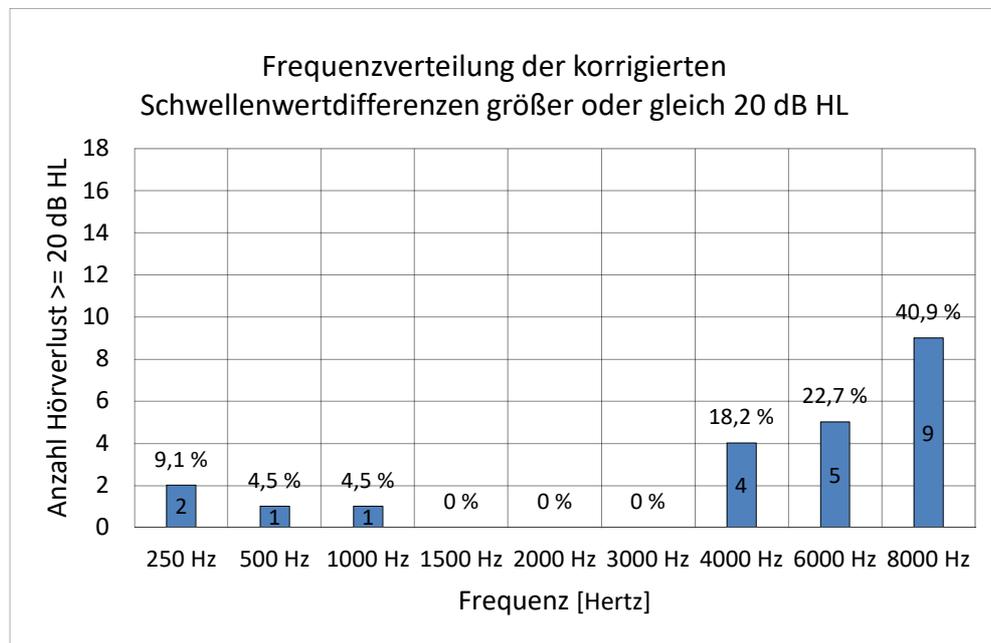


Abbildung 18: Frequenzverteilung der korrigierten Hörschwellendifferenzen größer oder gleich 20 dB HL. Jedes Ohr der 52 Patientinnen wurde auf jeweils 9 Frequenzen getestet. Mindestens eine Hörschwellendifferenz größer oder gleich 20 dB HL wurde bei 7 Patientinnen ermittelt und trat insgesamt 22-mal auf. Der Anteil zur Summe aller Hörschwellendifferenzen größer oder gleich 20 dB HL ist in Prozent angegeben.

Eine Schwellenwertverschiebung von 20 dB HL oder mehr trat hierbei insgesamt 22-mal auf und betraf 7 Patientinnen. Über 60 Prozent davon in den Frequenzen 6000 und 8000 Hertz.

4.3.6 Altersverteilung

Die folgenden zwei Diagramme zeigen den Anteil der Patientinnen mit einer Hörminderung nach ASHA-Kriterien innerhalb ihrer Altersklasse. Zuerst unter Verwendung der real gemessenen Differenzen und im Anschluss unter Verwendung der intervallkorrigierten Differenzen.

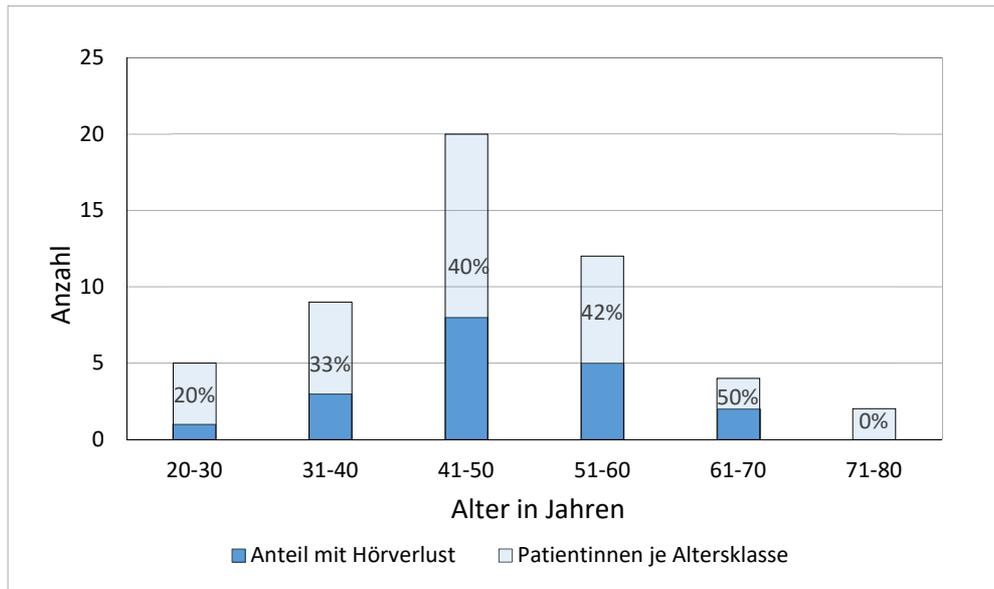


Abbildung 19: Verteilung der Patientenbasis nach Altersgruppen. Der dunkelblau ausgefüllte Bereich gibt die Anzahl der Patientinnen innerhalb der Altersgruppe mit einer Hörminderung nach ASHA-Kriterien an. Der jeweilige Anteil innerhalb der Altersgruppe wird in Prozent angegeben. (Gesamtzahl: n=52)

Der Anteil betroffener Frauen mit einer Hörminderung nach ASHA-Kriterien steigt von 20 Prozent der 20- bis 30-Jährigen auf 50 Prozent der 61- bis 70-Jährigen. Ausnahme bildet hierbei die Gruppe der 71- bis 80-Jährigen, die keinen Hörverlust aufwiesen. Sie stellen mit n = 2 die kleinste Gruppe dar.

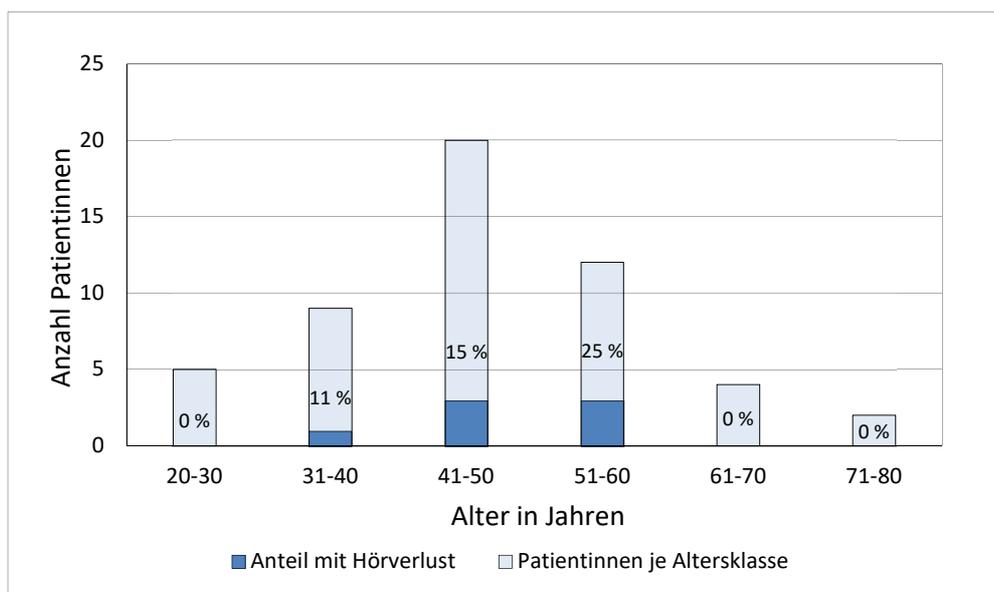


Abbildung 20: Verteilung der Patientenbasis nach Altersgruppen. Der dunkelblau ausgefüllte Bereich gibt die Anzahl der Patientinnen innerhalb der Altersgruppe mit einem Hörverlust nach ASHA unter Verwendung der intervallkorrigierten Hörschwellenwertdifferenzen an. Der jeweilige Anteil innerhalb der Altersgruppe wird in Prozent angegeben. (Gesamtzahl: n=52)

Auch unter Verwendung der intervallkorrigierten Differenzen steigt der Anteil der von Hörverlust betroffenen Frauen bis zur Altersgruppe der 51- bis 60-Jährigen kontinuierlich an. Er fällt hingegen in den beiden obersten Altersklassen auf null Prozent zurück.

4.3.7 Einschätzung des subjektiven Hörvermögens

Aus dem Punktdiagramm in Abbildung 21 lässt sich für jede Patientin, die das Oldenburger Inventar ausgefüllt hat, der Summenscore des Inventars und die über alle Frequenzen gebildete, intervallkorrigierte Hörschwellendifferenz ablesen.

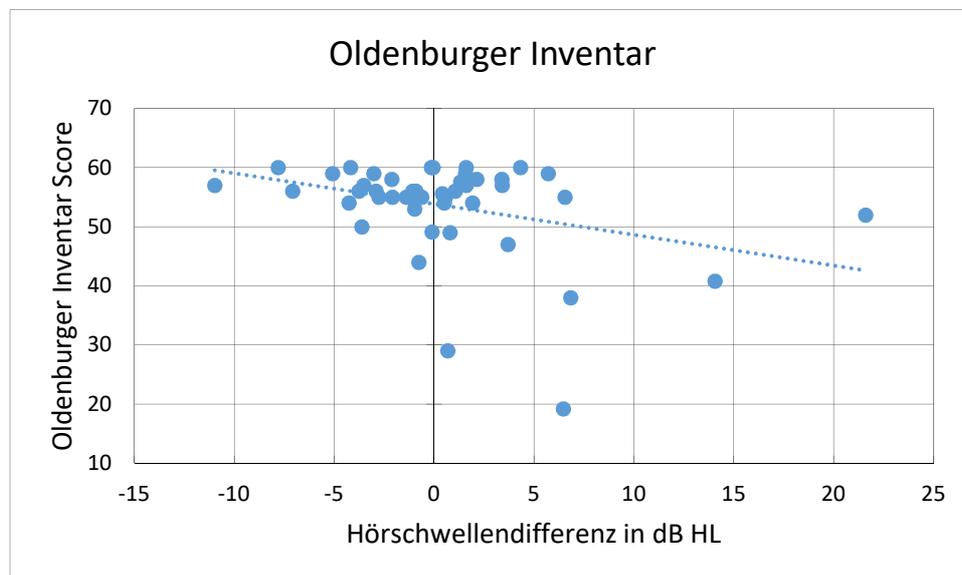


Abbildung 21: Das Punktdiagramm gibt auf der x-Achse die über alle Frequenzen gemittelte intervallkorrigierte Hörschwellendifferenz jeder Patientin an. Auf der y-Achse ist die Gesamtpunktzahl des Oldenburger Inventars aufgetragen. Die gestrichelte Linie gibt den Trend wieder. (Gesamtzahl: $n = 47$)

Es ist zu erkennen, dass der Großteil der Befragten aus dem Fragebogen einen Score zwischen 50 und 60 Punkten erreicht hat und sich in einem Bereich der intervallkorrigierten, durchschnittlichen Hörschwellendifferenz zwischen minus fünf und plus fünf Dezibel HL befinden. Summenscores von unter 50 Punkten erreichten 8 aus 47 (17 %). 40 Punkte und weniger, 3 aus 47 (6 %), erreichten ausschließlich Patientinnen mit einer positiven Hörschwellendifferenz. Im Trend zeigt sich, dass ein verschlechtertes Hörvermögen (positive Hörschwellendifferenz) nach Cisplatin-Therapie auch mit einem verminderten subjektiven Hörvermögen einhergeht ($r = -0,342$, $p = 0,018$).

5 Diskussion

In diesem Kapitel werden zu Beginn die gewonnenen Erkenntnisse kurz zusammengefasst. Im Anschluss werden die Methoden und Ergebnisse mit der gegenwärtigen Literatur kritisch in Zusammenhang gebracht und zum Ende ein Ausblick auf die mögliche weitere Entwicklung gegeben.

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Es wurde auf der Basis retrospektiv erhobener Befunde eine prospektive intraindividuelle Untersuchung zur Auswirkung von wöchentlich appliziertem Cisplatin, im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinomen, auf das objektivierbare, subjektive und intervallkorrigierte Hörvermögen von 52 Patientinnen durchgeführt. Ort der Untersuchung war Berlin, Deutschland. Die Patientengruppe bestand ausschließlich aus Frauen zwischen 24 und 74 Jahren. Durchschnittlich wurde jeder Patientin kumulativ 338 mg Cisplatin verabreicht. Die Untersuchung der Hörfähigkeit erfolgte durch Erhebung eines Tonschwellenaudiogrammes vor und nach Cisplatin-Therapie. Geprüft wurden Frequenzen zwischen 250 und 8000 Hertz. Aus dem Vergleich der beiden Tonschwellenaudiogramme wurden auftretende Hörschwellendifferenzen bestimmt. In der statistischen Auswertung der alters- und intervallkorrigierten Differenzen zeigte sich ein Unterschied der Hörschwellen in den hohen Frequenzen von 6000 und 8000 Hertz. Die Differenzen erreichten jedoch nicht das gewählte Signifikanzniveau. In der deskriptiven Auswertung anhand Klassifikation der American Speech-Language-Hearing Association erfüllten 7 Patientinnen (13,5 %) die Kriterien eines toxischen Hörverlustes. Zwei Patientinnen (3,8 %) zeigten nach ihrer Therapie eine Verschlechterung in ihrem Grad der Schwerhörigkeit nach WHO.

5.2 Diskussion der angewandten Methoden

5.2.1 Patientenkollektiv

Regional wird die Kontrolle der Hörfähigkeit im Rahmen einer Cisplatin-Therapie sehr unterschiedlich durchgeführt. Einige Kliniken haben die Vorher-nachher-Untersuchung zu ihrem institutionellen Standard erhoben, andere Kliniken überprüfen lediglich das Gehör vor Therapie und kontrollieren nur bei subjektiver Verschlechterung ggf. während oder nach der Therapie. Andere Abteilungen führen wiederum überhaupt keine Untersuchung durch.

Die vorliegende Studie wurde anhand einer zeitlich gepaarten Stichprobe durchgeführt, deren Ausgangsmesswert bereits vor Beginn der Studie erhoben worden war. Daher handelt es sich hierbei

nicht um eine rein prospektive Studie. Andererseits wäre es auch unzutreffend die vorliegende Studie als rein retrospektiv zu bezeichnen, da auf einen bereits vorliegenden Messwert (Tonschwellenaudiogramm vor Therapie) zurückgegriffen und ein Vergleichswert (Tonschwellenaudiogramm nach Therapie) gezielt erhoben wurde. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten die Ergebnisse von 52 aus 84 teilnehmenden Patientinnen ausgewertet werden. Diese Auslese führte zu einer homogenen Messreihe, die sich in ihrem Therapieregime glich. Dies bietet den Vorteil genauere Aussagen über Individuen aus der Population dieser Stichprobe treffen zu können. Nachteilig wiederum, wirkt sich dies durch die Verkleinerung der Stichprobe aus.

Die Stichprobengröße anderer vergleichbarer Studien zur Inzidenz des Hörverlusts nach Cisplatin-Therapie rangiert häufig in einem ähnlich großen Bereich.^{34,35,84,85} Höhere Stichprobengrößen erzielen Peleva et al. mit 306 Patienten oder Frisina et al. mit 488 Patienten.^{86,87}

5.2.2 Audiometrie

Die eingesetzte Tonschwellenaudiometrie zwischen 250 und 8000 Hertz zur Erfassung einer Schwellenwertverschiebung findet auf Grund seiner Praktikabilität und verbreiteten Verfügbarkeit häufig Anwendung in Studien über die Ototoxizität von Cisplatin.^{34,84,88-90} Als subjektives Verfahren wird die Mitarbeit des Patienten hierbei vorausgesetzt. Die Wahl des geeignetsten Messverfahrens hängt maßgebend von dem zu untersuchenden Patientenpool ab. Beispielsweise werden in Studien an Kindern andere Verfahren, wie Verhaltens- oder Spielaudiometrie bzw. objektive Verfahren, wie die Messung otoakustischer Emissionen eingesetzt.^{91,92} Voraussetzung für die Audiometrie ist ein gutes Ausgangsgehör, welches vor Therapie die sehr hohen Frequenzen wahrnehmen konnte. Für Patienten mit Presbyakusis etwa, bietet die Hochtonschwellenaudiometrie keinerlei Vorteile.⁹³

Medikamenten-induzierter Hörverlust betrifft im Allgemeinen zuerst die hohen Frequenzen durch Schädigung der äußeren Haarzellen an der Basis der Cochlea.⁹⁴ Im Vergleich zur konventionellen Tonschwellenaudiometrie vermag die Hochtonschwellenaudiometrie bis zur Grenze des Frequenzspektrums von 20 000 Hertz zu testen. Dies stellt keine Standarduntersuchung dar, allerdings zeigen Daten, dass hierdurch die Sensitivität für die Beobachtung von toxischen Hörverlusten gesteigert werden kann und Hörverluste bereits zu einem früheren Zeitpunkt erkennbar werden.^{95,96} Ohne die Kontrolle der Frequenzen über 8000 Hz, kann demnach ein stattgehabter Hörverlust unerkannt bleiben, was zu einem „Underreporting“ führt.

Die Leitlinien zum Monitoring der Ototoxizität der American Academy of Audiology von 2009¹ empfehlen, im Rahmen einer Ausgangsuntersuchung mehrere Untersuchungen zu kombinieren und auf die Patienten abzustimmen. Diese vor Beginn der ototoxischen Behandlung durchgeführte Testbatterie soll, nach oben genannten Empfehlungen, aus Tonschwellenaudiogramm, Tympanometrie, Sprachaudiometrie, Hochtonaudiometrie und der Messung otoakustischer Emissionen bestehen. Eingang in die klinische Routine hat dies aus Praktikabilitätsgründen nicht gefunden.

In dieser Arbeit wurde mit der Tonschwellenaudiometrie das weit verbreitete Standardverfahren zur Beurteilung des Hörvermögens bei Erwachsenen eingesetzt. Dies erleichtert den Vergleich mit anderen Studien.

Kritisch zu betrachten ist die fehlende Erweiterung des Frequenzspektrums auf den Hochtonbereich über 8000 Hz sowie die einmalige Kontrolle des Hörvermögens anhand eines einzigen Untersuchungsverfahrens. Die Testung höherer Frequenzen stand für die vorliegende Untersuchung nicht zur Verfügung. Das in verschiedenen Leitlinien empfohlene Vorgehen zur Nachsorge und Erkennung von Hörverlusten^{1,79} kommt in der bisherigen Literatur nur in wenigen Studien in vollem Umfang zum Einsatz. Hiervon kann sich auch diese Arbeit nicht ausnehmen. Ein weiterer methodischer Kritikpunkt ergibt sich für die vorliegende Arbeit aus dem zufälligen Zeitpunkt der Kontrollaudiometrie. Er ergab sich durch den Besuch der gynäkologisch-radioonkologischen Nachsorgesprechstunde durch die einzelne Patientin und deren unterschiedliche Adhärenz. Dies erfolgte im Durchschnitt 532 Tage nach der letzten Cisplatininfusion und bedingt die große Streuung des Zeitraumes. Da einige Studien ein Voranschreiten des Hörverlustes noch Jahre nach Cisplatin-Therapie zeigen, kann ein Einfluss auf die dargestellten Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.^{96,97}

5.2.3 Beurteilung der Audiogramme

Frühe Vorschläge aus den achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts zur Beurteilung eines toxischen Hörverlustes kamen von Thompson und Northern.⁹⁸ Hierbei wurde von einem toxischen Hörverlust nach einer Schwellenwerterhöhung von 15 Dezibel oder mehr gesprochen. Darüber hinaus wurde erkannt, dass es im Hinblick auf die Therapie mit ototoxischen Medikamenten zu Hörschwellenverschiebungen in einzelnen Frequenzen von 15 Dezibel oder fünf Dezibel gemittelt über alle Frequenzen in positiver und negativer Richtung kommen kann.⁹⁹ Hieraus folgt, dass trotz guter Test-Retest Reliabilität der Audiometrie, strengere Kriterien zur Identifikation von ototoxischen Prozessen anzuwenden sind.

Derzeit existieren verschiedene, validierte Klassifikationen bezüglich der Definition und Einteilung eines toxischen Hörverlustes (s. u. Abschnitt 5.2.3). Teilweise ähneln sie sich, weisen jedoch auch erhebliche Unterschiede auf. Es ist somit üblich, dass im Vergleich derselben Audiogramme, je nach verwendeter Klassifikation ein Hörverlust festgestellt wird oder aber die Hörschwellenverschiebung nicht als Hörverlust eingestuft wird. Die Auswahl der definierenden Kriterien ist daher von besonderer Bedeutung für die Analyse der Ototoxizität und sollte mit Rücksicht auf die Eigenschaften der Stichprobe und dem verwendeten Studiendesign gewählt werden.

In dieser Arbeit erfolgte die Auswertung der Tonschwellenaudiogramme parallel in drei Ebenen. Zum einen wurden die Schwellenwertdifferenzen statistisch betrachtet, zum anderen mittels der Kriterien zweier unterschiedlicher Klassifikationssysteme bewertet.

Die statistische Analyse der Differenzen ermöglicht eine genauere Quantifizierung möglicher Hörverluste im Vergleich zur alleinigen Auswertung anhand der Kriterien einer Klassifikation.

Die weitere Auswertung anhand der Kriterien der American Speech-Language-Hearing Association, basiert auf dem Vergleich mindestens zweier Audiogramme, jeweils vor und nach einer potentiell ototoxischen Therapie. Zur Identifikation von ototoxischen Hörschäden finden die ASHA-Kriterien in der Literatur breite Anwendung.^{87,100} Sie sind darauf ausgerichtet einen ototoxischen Prozess als solchen mit hoher Sensitivität frühzeitig zu erkennen und haben sich in mehrfacher klinischer Erprobung in dieser Hinsicht als geeignet erwiesen.^{101,102} Um dies zu erreichen wird ein relativ hoher Anteil an falsch positiven Ergebnissen in Kauf genommen.¹⁰³ Ein Kritikpunkt ist die fehlende Graduierung über die Stärke des Hörverlustes. Dementsprechend können keine Aussagen über das Ausmaß des Hörverlustes getroffen werden. Im klinischen Umfeld ist jedoch gerade diese Information von Bedeutung, etwa um Behandlungsempfehlungen geben zu können. Ein weiterer Kritikpunkt ist die fehlende Spezifizierung der Kriterien auf die betroffenen Frequenzen. Knight et al. zeigten, dass mittels konventionellem Audiogramm 64,7 Prozent der Patienten ihrer Studie die Kriterien eines Hörverlustes nach ASHA erfüllten.¹⁰⁴ Wurden die höchsten Frequenzen mittels Hochtonaudiometrie an derselben Stichprobe getestet, wiesen 94,1 Prozent einen Hörverlust nach ASHA-Kriterien auf.

Die Definition der WHO zum Grad der Schwerhörigkeit beschränkt sich auf den Frequenzbereich der gesprochenen Sprache zwischen 0,5 und 4 kHz. Eine Verschlechterung im Grad der Schwerhörigkeit ist somit auch mit einer subjektiven Hörminderung verbunden und beeinflusst bereits

das Sprachempfindungsvermögen. Sie sind damit geeignet, die Alltagsfunktionalität einzuschätzen. Ein frühzeitiger noch subtiler Hörverlust bleibt verborgen.¹⁰³ Als alleiniges Werkzeug zur frühen Feststellung eines toxischen Hörverlustes sind die Kriterien der WHO daher ungeeignet. In dieser Arbeit wurden sie bewusst in Ergänzung zu den ASHA-Kriterien verwendet und sollen ein Bindeglied zwischen dem objektiv erhobenen Hörvermögen und dem, mittels Fragebogen erhobenen, subjektiven Hörvermögen darstellen.

Weitere gängige Klassifikationen sind beispielsweise das Brock Grading System¹⁰⁵, die National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events¹⁰⁶ (CTCAE), das Chang Classification Scheme¹⁰⁷ oder die Münster Klassifikation¹⁰⁸. Jede Klassifikation bietet Vor- und Nachteile. Zum Beispiel wurde die Chang Klassifikation an Kohorten von Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen entwickelt und geprüft. Die Klassifikation von Brock bezieht sich nur auf die Hörschwelle nach erfolgter Therapie ohne einen Vergleichswert vor der Therapie zu nutzen. Die CTCAE des National Cancer Institutes beziehen in ihre Auswertung zusätzlich zu einem Ausgangs- und Kontrollaudiogramm teilweise subjektive sowie klinische Aspekte ein. Die Wahl über das geeignetste Klassifikationssystem sollte daher individuell, in Abhängigkeit des Studiendesigns gewählt werden. Sinnvoll erscheint, wie in dieser Arbeit, die parallele Auswertung anhand mehrerer Klassifikationen. Hierdurch können die einzelnen Stärken kombiniert und Schwächen ausgeglichen werden.

5.2.4 Oldenburger Inventar

Das sog. Oldenburger Inventar wurde von Holube und Kollmeier als Weiterentwicklung eines Fragebogens von Pröschl vorgestellt und seither mehrfach modifiziert.^{81,109} Dabei konnte gezeigt werden, dass die verwendeten Fragenkategorien, eng mit den mittleren Hörverlusten eines Tonschwellenaudiogrammes gekoppelt sind.

Für die Absicht dieser Arbeit, einen Hörverlust bei niedrig dosiertem Cisplatin zu erkennen und dessen subjektive Auswirkung einzuschätzen, sind die sensitiven und vielfach verwendeten ASHA-Kriterien in Kombination mit den WHO-Kriterien, einer statistischen Analyse und dem Oldenburger Inventar, eine geeignete Wahl. Die Wahl des Testinstrumentariums wurde in enger Kooperation mit der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde abgestimmt.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Hörverlust

Cisplatin ist eines der klinisch eingesetzten Medikamente mit dem höchsten ototoxischen Potential. Trotzdem ist die Dosisabhängigkeit des Hörverlustes an erwachsenen Patienten nicht in hinreichend großer Fallzahl erforscht. Soweit bekannt, ist dies die einzige Arbeit, welche die Auswirkung von moderat dosiertem Cisplatin als Monotherapie bei Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs durch einen Vergleich von intervallkorrigierten Hörschwellenwerten sowie den WHO- und ASHA-Kriterien untersucht und das subjektive Hörempfinden nach Therapie erfasst.

Wie aus Kapitel 4.2 ersichtlich ist, erhielt die Mehrzahl der Patientinnen Cisplatin wöchentlich einmal 40 mg/m^2 KOF über 5 Wochen. Dies entspricht einer maximalen Kumulativdosis von 200 mg/m^2 KOF. Tatsächlich betrug die durchschnittliche Kumulativdosis 191 mg/m^2 KOF. Dies belegt die sehr gute Chemotherapie-Adhärenz als einen Parameter für die Qualität der durchgeführten Therapie.¹¹⁰

Typische Dosierungsschemata zur Behandlung anderer Tumorentitäten enthalten höhere Dosisdichten im Rahmen einer alleinigen Chemotherapie mit beispielsweise 20 mg/m^2 KOF über fünf Tage alle 4 Wochen oder 75 mg/m^2 KOF am ersten und achten Tag alle 4 Wochen oder einmal 100 mg/m^2 KOF alle 4 Wochen.^{111,112} Je nach Tumor und Tumorstadium werden bis zu vier solcher Zyklen durchgeführt.

Aus diesem Grund existieren Studien zur Dosisabhängigkeit an Patienten mit höheren Kumulativdosen. Bokemeyer et al. untersuchten Gruppen mit mittleren Kumulativdosen von 297 mg/m^2 , 337 mg/m^2 und 678 mg/m^2 KOF. Sie stellten Hörverluste in über 50 Prozent der Patienten ab einer Kumulativdosis von mehr als 400 mg/m^2 KOF fest. Insgesamt erlitten etwa 20 Prozent einen Hörverlust³⁴. Frisina et al. untersuchten 488 Patienten, die jeweils zwischen 200 mg/m^2 KOF und 800 mg/m^2 KOF erhalten hatten. Sie beobachteten ein erhöhtes Risiko für einen schweren Hörverlust ab einer Kumulativdosis von über 300 mg/m^2 KOF sowie einen Anstieg der gesamt durchschnittlichen Hörschwelle um $3,2 \text{ dB}$ pro 100 mg/m^2 KOF⁸⁷. Das Therapieregime der Patientinnen unserer Untersuchung erwies sich als zu homogen, um Rückschlüsse auf eine Dosis-Wirkungskorrelation ziehen zu können.

Im Unterschied zu vielen anderen Studien wurde in der vorliegenden Arbeit ein direkter Vorher-nachher-Vergleich durchgeführt. Zusätzliches Alleinstellungsmerkmal dieser Arbeit ist die Be-

rücksichtigung des natürlichen Alterungsprozesses des Gehörs in der Beurteilung eines Hörverlustes (Intervallkorrektur). Wie entscheidend dieser Punkt in der Planung von Studien und der Bewertung ihrer Ergebnisse ist, belegen die vorliegenden Ergebnisse eindrucksvoll. Alle vor Zeitkorrektur erhobenen signifikanten Unterschiede waren nach Korrektur nicht mehr nachweisbar. Als wichtiges Ergebnis der vorliegenden Arbeit sei für künftige Studien zur Beurteilung der Ototoxizität Cisplatin eine Intervallkorrektur unbedingt empfohlen.

So konnten wir zeigen, dass sich die durchschnittlichen Differenzen der Hörschwellenwerte vor und nach Cisplatin-Therapie mit Kumulativdosen unter 200 mg/m^2 KOF nicht signifikant voneinander unterscheiden, weniger als 5 dB betragen und mit den Ergebnissen anderen Studien vergleichbar sind.¹¹³ Dies ist nicht gleichbedeutend mit einer statistisch signifikanten Gleichheit der Differenzen, da die Power der Studie mit 52 Patientinnen naturgemäß gering war.

Die Auswertung mittels ASHA-Kriterien ergab für 13,5 Prozent der Patientinnen einen toxischen Hörverlust. In Analogie zu früheren Erkenntnissen, traten die Hörverluste zumeist beidseitig, symmetrisch und in den Frequenzen oberhalb des Hauptsprachbereiches auf.¹² Auf Grund der großen Streuung der Hörschwellendifferenzen in dieser Arbeit, ist dieses Ergebnis nur bedingt aussagekräftig. Deutlich veranschaulicht wird das durch eine umgekehrte Anwendung der ASHA Kriterien (Kapitel 3.3.2). In dieser Stichprobe würden demnach 21,2 Prozent der Patientinnen die fiktiven Kriterien zur Erkennung von Hörverbesserungen nach Therapie erfüllen. Das widerspricht der Erwartung und bisherigen klinischen Beobachtung, macht aber sehr eindrücklich die Limitationen deutlich. Es ist insgesamt kritisch zu betrachten, dass im Rahmen der Arbeit zur Feststellung des Hörvermögens vor und nach Therapie jeweils nur ein Tonschwellenaudiogramm und diese zu einem zufälligen Zeitpunkt durchgeführt wurden. Mögliche Störgrößen können untersucherabhängige Messungenauigkeiten, Tagesform, Stress, Konzentrationsfähigkeit, Infekte oder die Verlegung des Hörkanals darstellen. Zur Bestätigung der Hörschwelle nach Therapie ist es von Vorteil mindestens zwei Audiogramme durchzuführen.¹

Die Teilnehmerinnen dieser Studie waren volljährig und durchschnittlich etwa Mitte vierzig. Vergangene Studien zeigten eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber toxischen Hörverlusten für junge Patienten.^{36,41,91} In einer Studie an 67 Patienten zwischen 8 Monaten und 23 Jahren stellten Knight et al. bei 61 Prozent einen ASHA Hörverlust fest.¹⁰⁰ Das Hörvermögen ist während der kindlichen Entwicklung von besonderer Bedeutung. Entstehende Sprachentwicklungs- und Sprachverständnisstörungen können sich negativ auf soziale Faktoren wie Bildung, Verhalten oder Selbstbewusstsein auswirken.¹⁰⁰

Wie aus Abbildung 19 und Abbildung 20 in Kapitel 4.3.6 ersichtlich, waren in dieser Arbeit am ehesten von einem ASHA Hörverlust die Patientinnen im Alter von 51 bis 60 Jahren betroffen. Hallmark et al. kamen in ihrer Studie an 20 Patientinnen mit Ovarialkarzinom zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie zeigten für ein Alter oberhalb von 42 Jahren ein erhöhtes Risiko einen Hörverlust nach Cisplatin-Therapie zu erleiden.⁴⁶ Der in dieser Studie festgestellte sinkende Anteil betroffener Patientinnen in den zwei letzten Altersklassen, ist gekennzeichnet durch eine besonders kleine Stichprobengröße ($n = 4$, $n = 2$) und somit in seiner Aussagekraft deutlich beschränkt.

Bisher konnte keine Cisplatin-Kumulativedosis als risikofrei in Bezug auf eine mögliche Hörschädigung identifiziert werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eine Tendenz hinsichtlich eines Hörverlusts in den oberen Frequenzen bei einer niedrigen, durchschnittlichen Kumulativedosis von 191 mg/m^2 KOF. Dies blieb jedoch nach Intervallkorrektur ohne statistische Signifikanz. In Anbetracht des homogenen Behandlungsschemas und der damit verbundenen geringen Streuung der Kumulativedosis bot die Anzahl der Patienten keine Grundlage für eine Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die Literatur beschreibt ein erhöhtes Risiko ab Kumulativedosen von 400 mg/m^2 KOF.¹¹⁴ Allerdings sind diese Erkenntnisse aus pädiatrischen Patientengruppen. Rademaker-Lakhai et al. zeigten in ihrer Dosisescalationsstudie an Erwachsenen eine toxische Hörschädigung ab Einzeldosen von 60 mg/m^2 KOF bzw. 240 mg/m^2 KOF kumulativ.¹¹⁵ In niedrigerer Dosierung konnten auch sie keinen signifikanten Hörverlust feststellen. Diesbezüglich existieren insgesamt nur wenige Daten bei Patienten im Erwachsenenalter.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass die Medikation der Patientinnen aus den Patientenakten der Charité erfasst wurde. Zwischenzeitliche, ambulante Therapien wurden nicht erfasst. Es ist somit nicht sicher auszuschließen, dass die Ergebnisse nicht durch weitere, auf die Hörfähigkeit einwirkende Medikamente beeinflusst wurden.

5.3.2 Subjektiver Hörverlust

In der grafischen Auswertung des Oldenburger Inventars in Kapitel 4.3.7 ist ersichtlich, dass einzelne Patientinnen mit einer verschlechterten Hörfähigkeit nach Therapie auch eine insgesamt geringere Punktzahl und somit ein schlechteres subjektives Hörvermögen aufweisen. Dies könnte insofern erklärbar sein, da die Hörschwellendifferenzen nach Cisplatin-Therapie ohne Korrektur des physiologischen Hörverlustes einen signifikanten Unterschied in 8 kHz und einseitig in 6 kHz aufwiesen. Es ist denkbar, dass in höheren, nicht gemessenen Frequenzen, ebenfalls eine Hörschwellenwertverschiebung stattgefunden hat. Dafür sprechen Ergebnisse von Fausti et al. Sie

zeigten, dass der Anteil der erkannten Patienten mit beginnenden Hörschwellenwertverschiebungen durch die Hochtonschwellaudiometrie von 37 Prozent auf 88 Prozent steigt.¹¹⁶

Da der Hauptsprachbereich in den Frequenzen zwischen 0,5 und 4 kHz liegt, ist davon auszugehen, dass Verluste in höheren Frequenzbereichen bei der Mehrzahl der Patientinnen auf die Lebensqualität eine geringe Auswirkung hat.³ Diese Folgerung wird durch die Ergebnisse der Auswertung mittels WHO-Kriterien gestützt, welche eben diesen Frequenzbereich beurteilen. Hierbei ist es nur bei zwei Patientinnen zu einer Verschlechterung des Grades der Schwerhörigkeit gekommen. Laut Kushner et al. stellen erst Kumulativdosen über 400 mg/m² KOF einen Risikofaktor für einen Hörverlust innerhalb der Sprachfrequenzen dar.¹¹⁴ Individuell können sicherlich bereits kleine Hörschwellenwertverschiebungen, etwa bei Angehörigen besonderer Berufsgruppen wie Tonmeister oder Musiker, einen Effekt auf die Lebensqualität ausüben.

Die Vergleichbarkeit zum subjektiven Hörempfinden nach Cisplatin-Therapie mit anderen Studien gestaltet sich auf Grund der Verwendung unterschiedlicher Fragebögen und Bewertungssysteme schwierig. Auch Oldenburg et al. zeigten eine Korrelation zwischen der Selbsteinschätzung aus einem Fragebogen und den Audiogrammen von insgesamt 538 Patienten.¹¹⁷ In einer weiteren Studie von Skalleberg et al. berichteten 27 Prozent der Patienten von einem subjektiven Hörverlust.¹¹³

5.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Steigende Überlebensraten und verlängertes Überleben von Krebserkrankungen rücken Organfunktion und Lebensqualität zunehmend in den Fokus bei der Bewertung von Therapieoptionen. Von der modernen Krebstherapie wird zu Recht eine stetige Senkung der Morbidität der Therapien gefordert. Die Ototoxizität von Cisplatin wird zunehmend besser verstanden.

Neben der Vielfalt von klinischen Faktoren, beeinflussen auch die Art der Messung, die Kriterien zur Beurteilung und auch die Mitarbeit des Patienten die beobachtete Wirkung von Cisplatin auf das Hörempfinden. Die meisten Studien zur Erfassung des Hörverlustes unterscheiden sich derzeit gravierend hinsichtlich ihrer angewandten Messmethoden und Auswertungskriterien. Dies lässt sich auf den häufig retrospektiven Ansatz der Studien zurückführen und erschwert deren Vergleichbarkeit untereinander.

Diese Arbeit zeigte für Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs ohne Bestrahlung der Kopf-Hals-Region unter Cisplatin-Kumulativdosen von weniger als 200 mg/m² KOF keine signifikanten Hör-

verluste im Hauptsprachbereich. Dies spricht dafür, dass bei dieser Patientengruppe von einer routinemäßigen Kontrolle des Hörvermögens vor und nach Cisplatin-Therapie abgesehen werden kann. Untersuchungen sollten durchgeführt werden, wenn sich unter Therapie subjektive Veränderungen im Hörvermögen oder eine weitere klinische Symptomatik, wie z. B. Tinnitus auftritt. Patientinnen mit extremer Abhängigkeit von einer adäquaten Hörfunktion, beispielsweise Berufsmusikerinnen oder Sängerinnen sollten routinemäßig, dann aber auch unter Hinzuziehung der Frequenzen über 8000 Hz kontrolliert werden.

Die Erkenntnisse aus dieser Arbeit stellen einen wichtigen Baustein für die zukünftige Identifizierung von Individuen hinsichtlich ihres Risikopotentials für die Entwicklung eines Hörverlustes dar. Es ist vorstellbar, dass anhand einer solchen Risikobewertung zukünftig über den Einsatz von protektiven Medikamenten oder die Häufigkeit von Nachsorgeuntersuchungen entschieden wird. Klinische Risikofaktoren allein haben sich bisher zu diesem Zwecke als unzureichend erwiesen.⁷¹ Gegenstand jüngerer Forschung ist deshalb auch die Erkennung der genetischen Disposition für toxische Hörschäden und wird voraussichtlich eine wichtige Rolle in der zukünftigen Risikobewertung einnehmen. Angesetzt wird hierbei zum Beispiel am Genpolymorphismus der für den Transport und die Biotransformation von Medikamenten verantwortlichen Proteine. Es wird angenommen, dass hierin ein Grund für die interindividuellen Unterschiede bei der Auswirkung von Cisplatin auf das Hörvermögen liegt. Lee et al. beschreiben in ihrem Review über pharmakogenetische Marker die Evidenz von insgesamt 5 Enzymklassen, deren Genotyp Einfluss auf die Ototoxizität von Cisplatin hat. Es handelt sich hierbei um die Methyltransferasen TPMT und COMT, die Transportproteine ABCC3 und CTR1, das Rezeptorprotein Megalin bzw. LRP2, den Glutathiontransferasen GSTP, GSTM und GSTT und dem DNA Reparaturprotein XPC.¹¹⁸

Cisplatin ist innerhalb der Tumorthherapie weiterhin ein unverzichtbares Medikament. Die Ototoxizität des Cisplatins stellt in der klinischen Anwendung selten, im Gegensatz zur Hämato- und Nephrotoxizität, den dosislimitierenden Faktor dar. Im Gegensatz zu der sich von selbst erholenden oder mit Hilfe von Wachstumsfaktoren gut therapierbaren Hämatotoxizität, ist die Ototoxizität eine chronische, ggf. über Jahre fortschreitende, nicht behandelbare Toxizität mit zum Teil erheblichen Implikationen für das Sozial- und Berufsleben. Bisher bedeutet dies, dass die Therapie entweder unterbrochen, das Medikament gewechselt oder der Hörverlust in Kauf genommen werden muss. Um dies in Zukunft verhindern zu können, werden unterschiedliche Substanzen auf ihre protektiven Eigenschaften untersucht. Wichtigste Bedingung ist der Schutz des Hörvermögens

ohne Beeinträchtigung des therapeutischen Potentials des Cisplatins. Daher stehen lokale Verfahren, mit hohen Wirkspiegeln im Innenohr und vernachlässigbaren systemischen Effekten im Zentrum aktueller Forschung. Für den klinischen Einsatz am Menschen eignet sich die Füllung der Paukenhöhle mittels Injektion durch das Trommelfell. In Abhängigkeit von Molekulargewicht, Ladung und Lipophilie ist die inter- und transzelluläre Diffusion bzw. Transport in das Innenohr über das ovale und runde Fenster möglich.¹¹⁹

Bisherige Studien verfolgen das Ziel der Neutralisierung der durch Cisplatin gebildeten reaktiven Sauerstoffspezies. Dies kann auf unterschiedliche Weise erfolgen. Entweder durch Abfangen und Neutralisierung des Cisplatins mittels Komplexbildung, dem Verhindern der Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies oder dem Abfangen von gebildeten Sauerstoffspezies durch zugeführte Antioxidantien bzw. durch die Induktion der Bildung von endogenen Antioxidantien.¹²⁰ Tabelle 10 zeigt eine Auswahl der in Zellkultur oder am Tiermodell untersuchten Substanzen. Bis zu einem routinemäßigen Einsatz eines prophylaktischen Medikamentes am Menschen bedarf allerdings es noch weiterer Forschung.

Tabelle 10: Liste potentiell otoprotektiver Substanzen.

Komplexbildner	Verringerte Bildung von RSS	Induktion endogener Antioxidantien	Andere Mechanismen
Amifostin	Glukokortikoide	N-Acetylcystein	Laktat
N-Acetylcystein	Allopurinol	Salicylsäure	Adrenocorticotropin
D-Methionin	JWH-015	Vitamin E	Ginkgo Extrakt
Natriumthiosulfat		D-,L-Methionin	Neurotrophin-3
Erdostein		Ebselen	Pifithrin- α
		R-Phenylisopropyl Adenosin	

Chan et al. zeigten, dass auch die Gentherapie zukünftig bei der Verhinderung von Hörschäden durch Cisplatin eine Rolle spielen könnte¹²¹. Hierbei wurde ein viraler Vektor mit dem Gen des X-linked inhibitor of apoptosis Protein (XIAP) direkt auf das runde Fenster der Cochlea von Ratten appliziert. Die nach Cisplatin-Therapie auftretenden Zellschäden und hirnstammaudiometrischen Schwellenwertverschiebungen wurden somit effektiv verringert. Die Invasivität und die hervorgerufene Entzündungsreaktion des Verfahrens stehen dem Einsatz am Menschen bisher noch entgegen.

6 Literaturverzeichnis

1. Durrant J, Campbell K, Fausti S, Guthrie On, Jacobson G, Lonsbury-Martin B, Poling G. Ototoxicity Monitoring. Position Statement and Clinical Practice Guidelines: American Academy of Audiology; 2009.
2. Lehnhardt E, Laszig R. Praxis der Audiometrie. 9. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
3. Mrowinski D, Scholz G. Audiometrie. Eine Anleitung für die praktische Hörprüfung. 4. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.
4. Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T. Inhibition of cell division in escheria coli by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* 1965;205:698-9.
5. Heiger-Bernays WJ, Essigmann JM, Lippard SJ. Effect of the antitumor drug cis-diamminedichloroplatinum(II) and related platinum complexes on eukaryotic DNA replication. *Biochemistry* 1990;29:8461-6.
6. Wang D, Lippard SJ. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:307-20.
7. Marquardt H, Schäfer S. Lehrbuch der Toxikologie. 2. ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2004.
8. Schilsky RL, Anderson T. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Intern Med* 1979;90:929-31.
9. Cornelison TL, Reed E. Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin, and ormaplatin. *Gynecol Oncol* 1993;50:147-58.
10. Hill JM, Loeb E, MacLellan A, Hill NO, Khan A, King JJ. Clinical studies of Platinum Coordination compounds in the treatment of various malignant diseases. *Cancer Chemother Rep* 1975;59:647-59.

11. Hill J, Speer R, Loeb E, MacLellan A, Hill NO, Khan A. Clinical experience with cisplatinous diamminedichloride. Presented at the VII Congress of Chemotherapy, Prague, Czechoslovakia. 1971.
12. Laurell G, Borg E. Ototoxicity of cisplatin in gynaecological cancer patients. *Scand Audiol* 1988;17:241-7.
13. Schweitzer VG. Ototoxicity of chemotherapeutic agents. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26:759-89.
14. Anniko M, Sobin A. Cisplatin: evaluation of its ototoxic potential. *Am J Otolaryngol* 1986;7:276-93.
15. Strauss M, Towfighi J, Lord S, Lipton A, Harvey HA, Brown B. Cis-platinum ototoxicity: clinical experience and temporal bone histopathology. *Laryngoscope* 1983;93:1554-9.
16. Hinojosa R, Riggs LC, Strauss M, Matz GJ. Temporal bone histopathology of cisplatin ototoxicity. *Am J Otol* 1995;16:731-40.
17. Schweitzer VG. Cisplatin-induced ototoxicity: the effect of pigmentation and inhibitory agents. *Laryngoscope* 1993;103:1-52.
18. Cardinaal RM, de Groot JC, Huizing EH, Veldman JE, Smoorenburg GF. Dose-dependent effect of 8-day cisplatin administration upon the morphology of the albino guinea pig cochlea. *Hear Res* 2000;144:135-46.
19. Dehne N, Lautermann J, Petrat F, Rauen U, de Groot H. Cisplatin ototoxicity: involvement of iron and enhanced formation of superoxide anion radicals. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;174:27-34.
20. Kelly TC, Whitworth CA, Husain K, Rybak LP. Aminoguanidine reduces cisplatin ototoxicity. *Hear Res* 2003;186:10-6.
21. Clerici WJ, Hensley K, DiMartino DL, Butterfield DA. Direct detection of ototoxicant-induced reactive oxygen species generation in cochlear explants. *Hear Res* 1996;98:116-24.
22. Masuda H, Tanaka T, Takahama U. Cisplatin generates superoxide anion by interaction with DNA in a cell-free system. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;203:1175-80.

23. Kopke RD, Liu W, Gabaizadeh R, Jacono A, Feghali J, Spray D, Garcia P, Steinman H, Malgrange B, Ruben RJ, Rybak L, Van de Water TR. Use of organotypic cultures of Corti's organ to study the protective effects of antioxidant molecules on cisplatin-induced damage of auditory hair cells. *Am J Otol* 1997;18:559-71.
24. Clerici WJ, DiMartino DL, Prasad MR. Direct effects of reactive oxygen species on cochlear outer hair cell shape in vitro. *Hear Res* 1995;84:30-40.
25. Krause KH. Tissue distribution and putative physiological function of NOX family NADPH oxidases. *Jpn J Infect Dis* 2004;57:S28-9.
26. Bánfi B, Malgrange B, Knisz J, Steger K, Dubois-Dauphin M, Krause KH. NOX3, a superoxide-generating NADPH oxidase of the inner ear. *J Biol Chem* 2004;279:46065-72.
27. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol* 2011;194:7-15.
28. Rybak LP, Husain K, Morris C, Whitworth C, Somani S. Effect of protective agents against cisplatin ototoxicity. *Am J Otol* 2000;21:513-20.
29. Lee JE, Nakagawa T, Kita T, Kim TS, Iguchi F, Endo T, Shiga A, Lee SH, Ito J. Mechanisms of apoptosis induced by cisplatin in marginal cells in mouse stria vascularis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004;66:111-8.
30. Previati M, Lanzoni I, Astolfi L, Fagioli F, Vecchiati G, Pagnoni A, Martini A, Capitani S. Cisplatin cytotoxicity in organ of Corti-derived immortalized cells. *J Cell Biochem* 2007;101:1185-97.
31. Brouwers EE, Huitema AD, Beijnen JH, Schellens JH. Long-term platinum retention after treatment with cisplatin and oxaliplatin. *BMC Clin Pharmacol* 2008;8:7.
32. Hjelle LV, Gundersen PO, Oldenburg J, Brydøy M, Tandstad T, Wilsgaard T, Fosså SD, Bremnes RM, Haugnes HS. Long-term platinum retention after platinum-based chemotherapy in testicular cancer survivors: a 20-year follow-up study. *Anticancer Res* 2015;35:1619-25.
33. Sprauten M, Darrah TH, Peterson DR, Campbell ME, Hannigan RE, Cvancarova M, Beard C, Haugnes HS, Fosså SD, Oldenburg J, Travis LB. Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in Cisplatin-treated survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:300-7.

34. Bokemeyer C, Berger CC, Hartmann JT, Kollmannsberger C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Kanz L. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer* 1998;77:1355-62.
35. Waters GS, Ahmad M, Katsarkas A, Stanimir G, McKay J. Ototoxicity due to cis-diamminedichloroplatinum in the treatment of ovarian cancer: influence of dosage and schedule of administration. *Ear Hear* 1991;12:91-102.
36. Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer* 2004;40:2445-51.
37. Blakley BW, Myers SF. Patterns of hearing loss resulting from cis-platinum therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;109:385-91.
38. Vermorcken JB, Kapteijn TS, Hart AA, Pinedo HM. Ototoxicity of cis-diamminedichloroplatinum (II): influence of dose, schedule and mode of administration. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19:53-8.
39. Langer T, am Zehnhoff-Dinnesen A, Radtke S, Meitert J, Zolk O. Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34:458-69.
40. Laurell G, Jungnelius U. High-dose cisplatin treatment: hearing loss and plasma concentrations. *Laryngoscope* 1990;100:724-34.
41. Yancey A, Harris MS, Egbelakin A, Gilbert J, Pisoni DB, Renbarger J. Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:144-8.
42. Murakami T, Inoue S, Sasaki K, Fujimoto T. Studies on age-dependent plasma platinum pharmacokinetics and ototoxicity of cisplatin. *Sel Cancer Ther* 1990;6:145-51.
43. Al-Khatib T, Cohen N, Carret AS, Daniel S. Cisplatin ototoxicity in children, long-term follow up. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:913-9.
44. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, Raquin MA, Izzi G, Corradini N, Hartmann O. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:649-55.

45. Helson L, Okonkwo E, Anton L, Cvitkovic E. cis-Platinum ototoxicity. *Clin Toxicol* 1978;13:469-78.
46. Hallmark RJ, Snyder JM, Jusenius K, Tamimi HK. Factors influencing ototoxicity in ovarian cancer patients treated with Cis-platinum based chemotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 1992;13:35-44.
47. Xie J, Talaska AE, Schacht J. New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity. *Hear Res* 2011;281:28-37.
48. Komune S, Snow JB. Potentiating effects of cisplatin and ethacrynic acid in ototoxicity. *Arch Otolaryngol* 1981;107:594-7.
49. Schweitzer VG, Hawkins JE, Lilly DJ, Litterst CJ, Abrams G, Davis JA, Christy M. Ototoxic and nephrotoxic effects of combined treatment with cis-diamminedichloroplatinum and kanamycin in the guinea pig. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1984;92:38-49.
50. Yorgason JG, Fayad JN, Kalinec F. Understanding drug ototoxicity: molecular insights for prevention and clinical management. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:383-99.
51. McAlpine D, Johnstone BM. The ototoxic mechanism of cisplatin. *Hear Res* 1990;47:191-203.
52. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, Fowler WC, Hatch KD. A randomized comparison of a rapid versus prolonged (24 hr) infusion of cisplatin in therapy of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1989;32:198-202.
53. Gratton MA, Smyth BJ. Cisplatin: continuous versus bolus. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:60-1.
54. van As JW, van den Berg H, van Dalen EC. Different infusion durations for preventing platinum-induced hearing loss in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD010885.
55. Ramírez-Camacho R, Fernández DE, Verdaguer JM, Gómez MM, Trinidad A, García-Berrocal JR, Corvillo MA. Cisplatin-induced hearing loss does not correlate with intracellular platinum concentration. *Acta Otolaryngol* 2008;128:505-9.

56. Sepmeijer JW, Klis SF. Distribution of platinum in blood and perilymph in relation to cisplatin induced ototoxicity in the guinea pig. *Hear Res* 2009;247:34-9.
57. Aguilar-Markulis NV, Beckley S, Priore R, Mettlin C. Auditory toxicity effects of long-term cis-dichlorodiammineplatinum II therapy in genitourinary cancer patients. *J Surg Oncol* 1981;16:111-23.
58. Fleming S, Peppard S, Ratanatharathorn V, Schumacher M, Weaver A, Al-Sarraf M, Peters G. Ototoxicity from cis-platinum in patients with stages III and IV previously untreated squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 1985;8:302-6.
59. Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, Scheiner E, Helson L, Krakoff IH. High dose cis-platinum diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* 1977;39:1372-81.
60. Johnson A, Tarima S, Wong S, Friedland DR, Runge CL. Statistical model for prediction of hearing loss in patients receiving cisplatin chemotherapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:256-64.
61. Zuur CL, Simis YJ, Lansdaal PE, Hart AA, Rasch CR, Schornagel JH, Dreschler WA, Balm AJ. Risk factors of ototoxicity after cisplatin-based chemo-irradiation in patients with locally advanced head-and-neck cancer: a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1320-5.
62. Gratton MA, Salvi RJ, Kamen BA, Saunders SS. Interaction of cisplatin and noise on the peripheral auditory system. *Hear Res* 1990;50:211-23.
63. Boettcher FA, Henderson D, Gratton MA, Danielson RW, Byrne CD. Synergistic interactions of noise and other ototraumatic agents. *Ear Hear* 1987;8:192-212.
64. Chan SH, Ng WT, Kam KL, Lee MC, Choi CW, Yau TK, Lee AW, Chow SK. Sensorineural hearing loss after treatment of nasopharyngeal carcinoma: a longitudinal analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1335-42.
65. Low WK, Toh ST, Wee J, Fook-Chong SM, Wang DY. Sensorineural hearing loss after radiotherapy and chemoradiotherapy: a single, blinded, randomized study. *J Clin Oncol* 2006;24:1904-9.

66. Ekborn A, Laurell G, Andersson A, Wallin I, Eksborg S, Ehrsson H. Cisplatin-induced hearing loss: influence of the mode of drug administration in the guinea pig. *Hear Res* 2000;140:38-44.
67. el Barbary A, Altschuler RA, Schacht J. Glutathione S-transferases in the organ of Corti of the rat: enzymatic activity, subunit composition and immunohistochemical localization. *Hear Res* 1993;71:80-90.
68. Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, Meyer DJ, Hallier E, Bolt HM, Ketterer B, Taylor JB. Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 1994;300 (Pt 1):271-6.
69. Ali-Osman F, Akande O, Antoun G, Mao JX, Buolamwini J. Molecular cloning, characterization, and expression in *Escherichia coli* of full-length cDNAs of three human glutathione S-transferase Pi gene variants. Evidence for differential catalytic activity of the encoded proteins. *J Biol Chem* 1997;272:10004-12.
70. Oldenburg J, Kraggerud SM, Cvancarova M, Lothe RA, Fossa SD. Cisplatin-induced long-term hearing impairment is associated with specific glutathione s-transferase genotypes in testicular cancer survivors. *J Clin Oncol* 2007;25:708-14.
71. Ross CJ, Katzov-Eckert H, Dubé MP, Brooks B, Rassekh SR, Barhdadi A, Feroz-Zada Y, Visscher H, Brown AM, Rieder MJ, Rogers PC, Phillips MS, Carleton BC, Hayden MR, Consortium C. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat Genet* 2009;41:1345-9.
72. Pussegoda K, Ross CJ, Visscher H, Yazdanpanah M, Brooks B, Rassekh SR, Zada YF, Dubé MP, Carleton BC, Hayden MR, Consortium C. Replication of TPMT and ABCC3 genetic variants highly associated with cisplatin-induced hearing loss in children. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:243-51.
73. Boddy AV. Genetics of cisplatin ototoxicity: confirming the unexplained? *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:198-200.
74. Yang JJ, Lim JY, Huang J, Bass J, Wu J, Wang C, Fang J, Stewart E, Harstead EH, E S, Robinson GW, Evans WE, Pappo A, Zuo J, Relling MV, Onar-Thomas A, Gajjar A, Stewart CF.

The role of inherited TPMT and COMT genetic variation in cisplatin-induced ototoxicity in children with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:252-9.

75. Yu S, Garcia AA. Advancements in Recurrent an Metastatic Cervical Cancer. *Am J Hematol Oncol*; 2015:26-31.

76. Stuart A, Stenstrom R, Tompkins C, Vandenhoff S. Test-retest variability in audiometric threshold with supraaural and insert earphones among children and adults. *Audiology* 1991;30:82-90.

77. DIN EN ISO 8253-1:2011-04, Acousics - Audiometric test methods - Part 1: Pure-tone air and bone conduction audiometry (ISO 8253-1:2010); German version EN ISO 8253-1:2010.

78. DIN EN 60645-1:2002-09, Electroacoustics - Audiological equipment - Part 1: Pure-tone audiometers (IEC 60645-1:2001); German version EN 60645-1:2001.

79. ASHA criteria. American Speech-Language-Hearing Association. Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *ASHA* 1994;36:11-9.

80. World Health Organisation. Report of the informal working group on prevention of deafness and hearing impairment programme planning. *WHO/PDH/91.1.*; 1991.

81. Holube I, Kollmeier B. Modifikation eines Fragebogens zur Erfassung des subjektiven Hörvermögens und dessen Beziehungen zur Sprachverständlichkeit in Ruhe und in Störgeräuschen. 33(4) ed: *Audiologische Akustik*; 1994;33(4):22-35.

82. von Gablenz P, Holube I. Hearing threshold distribution and effect of screening in a population-based German sample. *Int J Audiol* 2016;55:110-25.

83. Wiebe E, Denny L, Thomas G. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;119 Suppl 2:S100-9.

84. Brown RL, Nuss RC, Patterson R, Irej J. Audiometric monitoring of cis-platinum ototoxicity. *Gynecol Oncol* 1983;16:254-62.

85. Schaefer SD, Post JD, Close LG, Wright CG. Ototoxicity of low- and moderate-dose cisplatin. *Cancer* 1985;56:1934-9.

86. Peleva E, Emami N, Alzahrani M, Bezdjian A, Gurberg J, Carret AS, Daniel SJ. Incidence of platinum-induced ototoxicity in pediatric patients in Quebec. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:2012-7.
87. Frisina RD, Wheeler HE, Fossa SD, Kerns SL, Fung C, Sesso HD, Monahan PO, Feldman DR, Hamilton R, Vaughn DJ, Beard CJ, Budnick A, Johnson EM, Ardeshir-Rouhani-Fard S, Einhorn LH, Lipshultz SE, Dolan ME, Travis LB. Comprehensive Audiometric Analysis of Hearing Impairment and Tinnitus After Cisplatin-Based Chemotherapy in Survivors of Adult-Onset Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2712-20.
88. Fausti SA, Henry JA, Schaffer HI, Olson DJ, Frey RH, Bagby GC. High-frequency monitoring for early detection of cisplatin ototoxicity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:661-6.
89. Singh Chauhan R, Saxena RK, Varshey S. The role of ultrahigh-frequency audiometry in the early detection of systemic drug-induced hearing loss. *Ear Nose Throat J* 2011;90:218-22.
90. Hall DJ, Diasio R, Goplerud DR. cis-Platinum in gynecologic cancer. III. Toxicity. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:309-12.
91. Coradini PP, Cigana L, Selistre SG, Rosito LS, Brunetto AL. Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:355-60.
92. Noszek L, Budai B, Prekopp P, Széchenyi R, Szőnyi M, Talpai S, Nagyiványi K, Bíró K, Géczi L. Early ototoxic changes in patients with germ cell tumor after first cycle of cisplatin-based therapy. *Laryngoscope* 2016.
93. Osterhammel D. High frequency audiometry. Clinical aspects. *Scand Audiol* 1980;9:249-56.
94. Rybak LP, Whitworth CA, Mukherjea D, Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hear Res* 2007;226:157-67.
95. Kopelman J, Budnick AS, Sessions RB, Kramer MB, Wong GY. Ototoxicity of high-dose cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancers and normal hearing. *Laryngoscope* 1988;98:858-64.

96. Einarsson EJ, Petersen H, Wiebe T, Fransson PA, Grenner J, Magnusson M, Moëll C. Long term hearing degeneration after platinum-based chemotherapy in childhood. *Int J Audiol* 2010;49:765-71.
97. Qureshy K, Blakley B, Alsaleh S, Quddusi T, Berard S. End points for cisplatin ototoxicity. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;40 Suppl 1:S45-8.
98. Thompson P, Northern J. Audiometric monitoring of patients treated with ototoxic drugs. *Aminogly Ototox* 1981;45:237-45.
99. Meyerhoff WL, Maale GE, Yellin W, Roland PS. Audiologic threshold monitoring of patients receiving ototoxic drugs. Preliminary report. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98:950-4.
100. Knight KR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol* 2005;23:8588-96.
101. Campbell KC, Kelly E, Targovnik N, Hughes L, Van Sadlers C, Gottlieb AB, Dorr MB, Leighton A. Audiologic monitoring for potential ototoxicity in a phase I clinical trial of a new glycopeptide antibiotic. *J Am Acad Audiol* 2003;14:157-68; quiz 70-1.
102. Frank T. High-frequency (8 to 16 kHz) reference thresholds and intrasubject threshold variability relative to ototoxicity criteria using a Sennheiser HDA 200 earphone. *Ear Hear* 2001;22:161-8.
103. Waissbluth S, Peleva E, Daniel SJ. Platinum-induced ototoxicity: a review of prevailing ototoxicity criteria. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016.
104. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *J Clin Oncol* 2007;25:1190-5.
105. Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:295-300.
106. National Institutes of Health (NIH). Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). National Cancer Institute 2010; v4.03:17.

107. Chang KW, Chinosornvatana N. Practical grading system for evaluating cisplatin ototoxicity in children. *J Clin Oncol* 2010;28:1788-95.
108. Schmidt CM, Bartholomäus E, Deuster D, Heinecke A, Dinnesen AG. The Muenster classification of high frequency hearing loss following cisplatin chemotherapy. *HNO* 2007;55:299-306.
109. Holube I, Kollmeier B. Ein Fragebogen zur Erfassung des subjektiven Hörvermögens: Erstellung der Fragen und Beziehung zum Tonschwellenaudiogramm. *Audiologische Akustik*; 1991;30:48-64.
110. Smith GL, Jiang J, Giordano SH, Meyer LA, Eifel PJ. Trends in the quality of treatment for patients with intact cervical cancer in the United States, 1999 through 2011. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:260-7.
111. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie*. 1. ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2012.
112. Aktories K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 11. Ausgabe ed. München: Urban und Fischer Verlag; 2013.
113. Skalleberg J, Solheim O, Fosså SD, Småstuen MC, Osnes T, Gundersen PO, Bunne M. Long-term ototoxicity in women after cisplatin treatment for ovarian germ cell cancer. *Gynecol Oncol* 2017;145:148-53.
114. Kushner BH, Budnick A, Kramer K, Modak S, Cheung NK. Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer* 2006;107:417-22.
115. Rademaker-Lakhai JM, Crul M, Zuur L, Baas P, Beijnen JH, Simis YJ, van Zandwijk N, Schellens JH. Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. *J Clin Oncol* 2006;24:918-24.
116. Fausti SA, Wilmington DJ, Helt PV, Helt WJ, Konrad-Martin D. Hearing health and care: the need for improved hearing loss prevention and hearing conservation practices. *J Rehabil Res Dev* 2005;42:45-62.

117. Oldenburg J, Fosså SD, Dahl AA. Scale for chemotherapy-induced long-term neurotoxicity (SCIN): psychometrics, validation, and findings in a large sample of testicular cancer survivors. *Qual Life Res* 2006;15:791-800.
118. Lee JW, Pussegoda K, Rassekh SR, Monzon JG, Liu G, Hwang S, Bhavsar AP, Pritchard S, Ross CJ, Amstutz U, Carleton BC, Group CCR. Clinical Practice Recommendations for the Management and Prevention of Cisplatin-Induced Hearing Loss Using Pharmacogenetic Markers. *Ther Drug Monit* 2016;38:423-31.
119. Sun JJ, Liu Y, Kong WJ, Jiang P, Jiang W. In vitro permeability of round window membrane to transforming dexamethasone with delivery vehicles--a dosage estimation. *Chin Med J (Engl)* 2007;120:2284-9.
120. Callejo A, Sedo-Cabezon L, Juan I, Llorens J. Cisplatin-Induced Ototoxicity: Effects, Mechanisms and Protection Strategies. *Toxics* 2015;3:268-93.
121. Chan DK, Lieberman DM, Musatov S, Goldfein JA, Selesnick SH, Kaplitt MG. Protection against cisplatin-induced ototoxicity by adeno-associated virus-mediated delivery of the X-linked inhibitor of apoptosis protein is not dependent on caspase inhibition. *Otol Neurotol* 2007;28:417-25.

7 Anhang

7.1 Verwendeter Fragebogen - Oldenburger Inventar - R

Fragebogen Oldenburger Inventar-R (<i>einzeilig</i>)		 HörTech Kompetenzzentrum für Hörgeräte-Systemtechnik		
Name, Vorname:	Geschlecht: <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich			
Geburtsdatum:	Sonstiges:			
01. Können Sie Radio- oder Fernsehsendungen mühelos bei Zimmerlautstärke verstehen?				
immer	oft	manchmal	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Die Situation kenne ich nicht				
02. Sie sind in der Stadt unterwegs und hören plötzlich ein lautes Verkehrsgeräusch (z.B. Reifenquietschen, Hupen, Martinshorn). Wissen Sie sofort, aus welcher Richtung das Geräusch kam?				
immer	oft	manchmal	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Die Situation kenne ich nicht				
03. Können Sie in einem ruhigen Zimmer hören, ob das Telefon oder die Türglocke klingelt?				
immer	oft	manchmal	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Die Situation kenne ich nicht				
04. Sie sind mit mehreren Personen zusammen in einem Raum. Können Sie die Gespräche um Sie herum mühelos verstehen?				
immer	oft	manchmal	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Die Situation kenne ich nicht				
05. Können Sie das Öffnen einer Tür hören, wenn Sie sich in einem ruhigen Raum aufhalten?				
immer	oft	manchmal	selten	nie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Die Situation kenne ich nicht				
 HörTech gGmbH • Marie-Curie-Str. 2 • D-26129 Oldenburg • Tel. 0441/2172-200 • www.HoerTech.de			© 2004 HörTech gGmbH	
			„Oldenburger Inventar-R (einzeilig)“, Seite 1 von 2	

06. Sie befinden sich in einem gut besuchten Lokal oder auf einer Party. Können Sie sich ohne Schwierigkeiten unterhalten?

immer oft manchmal selten nie

Die Situation kenne ich nicht

07. Sie gehen in einer ruhigen Gegend mit jemandem spazieren. Können Sie sich mühelos unterhalten?

immer oft manchmal selten nie

Die Situation kenne ich nicht

08. Sie fahren im Auto, Bus oder Zug. Können Sie sich problemlos unterhalten?

immer oft manchmal selten nie

Die Situation kenne ich nicht

09. Es spricht Sie jemand an. Wissen Sie sofort, aus welcher Richtung Sie angesprochen wurden?

immer oft manchmal selten nie

Die Situation kenne ich nicht

10. Können Sie sich mit einem Menschen in ruhiger Umgebung unterhalten, auch wenn Sie ihn nicht ansehen können?

immer oft manchmal selten nie

Die Situation kenne ich nicht

11. Sie befinden sich in einem Raum, in dem eine PC-Tastatur bzw. Musik oder sonstige Geräusche zu hören sind. Können Sie sich ohne Schwierigkeiten unterhalten?

immer oft manchmal selten nie

Die Situation kenne ich nicht

12. Können Sie in halligen Räumen (z.B. in der Kirche, im Bahnhof oder im Flughafen) Sprache mühelos verstehen?

immer oft manchmal selten nie

Die Situation kenne ich nicht

7.2 Tabellenverzeichnis

tabelle 1: Einteilung der Schwerhörigkeit nach Ätiologie und Lokalisation der geschädigten Struktur.....	10
Tabelle 2: Die Einteilung der WHO zur Schwerhörigkeit im Tonschwellenaudiogramm.....	11
Tabelle 3: ASHA-Kriterien. Tonschwellenaudiometrische Kriterien zur Feststellung eines medikamenteninduzierten, toxischen Hörverlustes.....	22
Tabelle 4: Kriterien der WHO. Tonschwellenaudiometrische Kriterien zur Ermittlung des Grades der Schwerhörigkeit.	22
Tabelle 5: Darstellung der mittels Luft- und Knochenleitung gemessenen Frequenzbereiche...24	
Tabelle 6: Verteilung der Tumorstadien nach FIGO Klassifikation zum Diagnosezeitpunkt.	28
Tabelle 7: Verteilung der Cisplatin Behandlungsschemata.....	29
Tabelle 8: Mittlere, intervallkorrigierte Differenz der Hörschwellen (dB) vor und nach Cisplatin-Therapie für das rechte Ohr in den Frequenzen 250 – 8000 Hz.	33
Tabelle 9: Mittlere, intervallkorrigierte Differenz der Hörschwellen (dB) vor und nach Cisplatin-Therapie für das linke Ohr in den Frequenzen 250 – 8000 Hz.	33
Tabelle 10: Liste potentiell otoprotektiver Substanzen.	52

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tonschwellenaudiogramm. Beide Diagramme zeigen die gleiche Hörschwelle. In a wird die Hörschwelle absolut dargestellt, b zeigt die Relativedarstellung.	6
Abbildung 2: Darstellung der drei Abschnitte des Ohres.	7
Abbildung 3: Querschnitt des gewundenen Cochleakanals und vergrößerte Darstellung des Corti-Organ.....	8
Abbildung 4: Tonschwellenaudiogramm. Jeweils für das rechte und linke Ohr.	23
Abbildung 5: Altersverteilung der Patientenbasis.....	27
Abbildung 6: Aufteilung der Patientenbasis in rauchende und nicht-rauchende Patientinnen.	28
Abbildung 7: Durchschnittliche Hörschwellenwerte auf Frequenzen zwischen 250 und 8000 Hertz in dB HL des rechten Ohres. Dargestellt vor und nach Cisplatin-Therapie.....	30
Abbildung 8: Durchschnittliche Hörschwellenwerte auf Frequenzen zwischen 250 und 8000 Hertz in dB HL des linken Ohres. Dargestellt vor und nach Cisplatin-Therapie.....	31
Abbildung 9: Gezeigt werden die intervallkorrigierten Differenzen der Hörschwellenwerte nach Cisplatin-Therapie für das rechte Ohr.	32

Abbildung 10: Gezeigt werden die intervallkorrigierten Differenzen der Hörschwellenwerte nach Cisplatin-Therapie für das linke Ohr.	32
Abbildung 11: Darstellung der Patientinnen mit bzw. ohne toxischen Hörverlust unter Verwendung der ASHA-Kriterien.	34
Abbildung 12: Darstellung der Seitenverteilung des toxischen Hörverlustes nach ASHA-Kriterien.	35
Abbildung 13: Darstellung der Patientinnen mit bzw. ohne toxischen Hörverlust unter Verwendung der ASHA-Kriterien und Berücksichtigung der physiologischen Hörminderung im Intervall.	35
Abbildung 14: Darstellung der Seitenverteilung des toxischen Hörverlustes nach ASHA-Kriterien unter Berücksichtigung der physiologischen Hörminderung im Intervall.....	36
Abbildung 15: Verteilung des Grades der Schwerhörigkeit innerhalb der Patientenbasis nach WHO Definition. Werte im Vergleich für das rechte Ohr vor und nach Cisplatin-Therapie.	37
Abbildung 16: Verteilung des Grades der Schwerhörigkeit innerhalb der Patientenbasis nach WHO Definition. Werte im Vergleich für das linke Ohr vor und nach Cisplatin-Therapie.	37
Abbildung 17: Frequenzverteilung der Hörschwellendifferenzen größer oder gleich 20 dB HL.	38
Abbildung 18: Frequenzverteilung der korrigierten Hörschwellendifferenzen größer oder gleich 20 dB HL.	39
Abbildung 19: Verteilung der Patientenbasis nach Altersgruppen. Der dunkelblau ausgefüllte Bereich gibt die Anzahl der Patientinnen innerhalb der Altersgruppe mit einer Hörminderung nach ASHA-Kriterien an.	40
Abbildung 20: Verteilung der Patientenbasis nach Altersgruppen. Der dunkelblau ausgefüllte Bereich gibt die Anzahl der Patientinnen innerhalb der Altersgruppe mit einem Hörverlust nach ASHA unter Verwendung der intervallkorrigierten Hörschwellenwertdifferenzen an.	40
Abbildung 21: Das Punktdiagramm gibt auf der x –Achse die über alle Frequenzen gemittelte intervallkorrigierte Hörschwellendifferenz jeder Patientin an. Auf der y-Achse ist die Gesamtpunktzahl des Oldenburger Inventars aufgetragen.....	41

7.4 Abkürzungsverzeichnis

ABCC3	ATP-binding cassette sub-family C member 3
ASHA	American Speech-Language-Hearing Association
BSA	Body Surface Area
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTR1	Copper transport receptor 1
dB	Dezibel
dB HL	Dezibel Hearing Level
dB SPL	Dezibel Sound Pressure Level
DNA	Deoxyribonucleic acid
EEG	Elektroenzephalogramm
ERA	Evoked response audiometry
GST	Glutathion-S-Transferasen
GSTM	Glutathione-S-Transferase M
GSTP	Glutathione-S-Transferase P
GSTT	Glutathione-S-Transferase T
Hz	Hertz
kHz	Kilohertz
KOF	Körperoberfläche
LRP2	Low density lipoprotein receptor-related protein 2
m	Meter
m/s	Meter pro Sekunde
m ²	Quadratmeter
OAE	Otoakustische Emissionen
Pa	Pascal
RSS	Reaktive Sauerstoffspezies
SD	Standartabweichung
TPMT	Thiopurin-S-Methyltransferase
WHO	World Health Organization
XPC	Xeroderma pigmentosum complementation group C

7.5 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Leon Schermeyer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der intervallkorrigierte Hörverlust nach Cisplatin-basierter Radiochemotherapie von Patientinnen mit Zervixkarzinom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7.6 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7.7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Marnitz – Schulze, die mir viel Vertrauen entgegenbrachte, für die Bereitstellung des spannenden Promotionsthemas und ihre stete Unterstützung.

Vielen Dank an Herrn Prof. Martus für die statistische Beratung und kreativen Anregungen, die entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen.

Außerdem möchte ich den medizintechnischen AssistentInnen der Audiometrie, insbesondere Frau Sperling und Frau May, meinen herzlichen Dank für die freundliche und engagierte Zusammenarbeit aussprechen.

Für Ihre Unterstützung auf dem Weg zur Fertigstellung dieser Arbeit möchte ich mich bei meinen Freunden Robin Gößmann, Jo-Moritz Krahl und Robert Hättasch bedanken. Ihr habt mir auf denkbar unterschiedlichste Weise sehr dabei geholfen, diese Arbeit zu Ende zu führen. Bleibt so wie ihr seid.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei meinem Bruder Hans Schermeyer für die kontinuierliche Motivation und Hilfestellung bedanken. Danke an meine Englischfeen Maja und Gisela.

Sofia ich bin froh, dass du bei mir bist und wir uns gegenseitig in dieser Zeit Halt geben.

Einen letzten Dank möchte ich meiner ganzen Familie widmen. Immer wieder, auf etlichen Spaziergängen und Wanderungen, habt ihr große Aufbauarbeit geleistet und mich letztlich zum Ziel begleitet. Jetzt ist auch das geschafft.