

Weiterführende medikamentöse Therapieansätze bei Tinnitus

G. Gerster

Kurzfassung

Tinnitus kann als Symptom bei einer Reihe von Erkrankungen auftreten. Daher gibt es kein Tinnitus-Medikament per se.

In der vorliegenden Übersichtsarbeit werden Arzneistoffe begutachtet, deren Einsatz bei Tinnitus auf Grund anamnestischer Faktoren oder einer konkreten Begleitsymptomatik sinnvoll erscheinen könnte. Bewertet werden Unterlagen zur Pharmakologie sowie Therapiestudien. Hierbei finden vor allem Daten zur Genese des Tinnitus und der Tinnitusdauer Berücksichtigung. Es zeigt sich, daß die aus den üblichen Doppelblindstudien (mit Zufallszuteilung, homogenen Gruppen und maximal 1jähriger Tinnitusdauer) gewonnenen Erkenntnisse nur schwer auf Patienten mit chronischem Tinnitus übertragbar sind.

Schlüsselworte

Tinnitus;
Mineralstoffe;
Spurenelemente;
Vitamine;
Ribonukleinsäuren

Summary

Tinnitus is able to appear corresponding to a number of diseases. Hence no medication against tinnitus itself is existing.

In the present review article opinions on several drugs are given. They could possibly be used to treat tinnitus, if case history or attendant symptoms give reasons for their application. For giving opinion data of pharmacological and clinical trials were used. Especially considered were data of genesis and duration of tinnitus.

It is evident, that informations resulting from the usual double-blind clinical trials (having randomized distribution of the patients, homogeneous groups and duration of tinnitus less than 1 year) can be transferred to patients with chronic tinnitus only with great difficulties.

Weiterführende medikamentöse Therapiemaßnahmen bei Tinnitus sind nur sinnvoll, wenn die Diagnose und Anamnese des Patienten Hinweise ergibt, daß ätiologische Faktoren vorliegen, die mit den bisherigen Maßnahmen therapeutisch nicht berücksichtigt werden konnten. Dennoch wird in dieser Übersicht nicht auf Medikamente eingegangen, welche überwiegend eine Basistherapie von Grunderkrankungen darstellen, die eine Schädigung des Innenohres, verbunden mit Tinnitus oder auch Schwerhörigkeit auslösen können. Solche Erkrankungen sind beispielsweise Hypertonie, Anämien, Dyslipidämien, Diabetes mellitus, Allergien sowie Erkrankungen der Schilddrüse [29].

Andererseits sind die Übergänge zu einer Tinnitus-orientierten Therapie dann fließend, wenn dieser das dominierende Symptom der Grunderkrankung ist. Dies kann z. B. bei Tinnitus infolge eines HWS-Syndroms oder bei mangelhaftem Zahnschluß der Fall sein. Es soll daher im folgenden geprüft werden, ob zu bestimmten Wirkstoffen Tinnitus-spezifische Studien vorliegen und ob diese Studien auch für Patienten mit mehrjähriger Tinnitusdauer aussagefähig sind.

Mineralstoffe, Spurenelemente, Vitamine

Magnesium

Meyer u. a. [25] untersuchten Patienten mit idiopathischem Hörsturz 1 bis 7 Jahre nach Beendigung der Therapie. Sie stellten fest, daß diejenigen Patienten, die keine Besserung oder eine Verschlechterung des Hörvermögens aufwiesen, signifikant niedrigere Magnesiumkonzentrationen in den Erythrozyten aufwiesen als solche mit Höranstieg im Audiogramm bzw. Kontrollpersonen ohne Hörsturz. Besonders ausgeprägt war der Unterschied bei den weiblichen Untergruppen. Neben der Bestimmung intrazellulärer Magnesiumgehalte ist jedoch die klinische Symptomatik des Magnesiummangels von Bedeutung. Die nachfolgenden Merkmale traten bei den Hörsturzpatienten als Begleitsymptome in unterschiedlicher Häufigkeit auf:

- Fingernägelbrüchigkeit
- Depressionsgefühl
- Schlafbedürfnis von mehr als 10 Stunden
- vegetative Krisen
- akrale Paraesthesien
- Crampie
- Karpopedalspasmen

Es ist noch unklar, ob erniedrigte Magnesiumspiegel lediglich durch die Begünstigung von Vasospasmen die Prognose des Hörsturzpazienten verschlechtern oder ob hierdurch der Stoffwechsel der Zellen des Innenohres selbst beeinflusst wird.

Einen etwas anderen Aspekt beleuchten die Interpretationen von Spreng [32] über Magnesiumverluste bei chronischem Lärm. Bei 95 dBA mittlerer Lärmbelastung wurde bei Probanden ohne Gehörschutz im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Gehörschutz eine um 16% höhere Noradrenalinausscheidung im 8-Stunden-Urin und eine 5%ige Abnahme des Magnesiumgehaltes im Blut festgestellt [15]. Die permeabilitätssteigernde Wirkung der Katecholamine führt zu intrazellulären Verlusten von Magnesium. Durch chronischen Lärm erhöhte Glukokortikoidspiegel bewirken ebenfalls eine vermehrte Magnesiumfreisetzung.

Die lärmbedingte generelle Blutdrucksteigerung führt zu einer erhöhten glomerulären Filtrationsrate. Da die Hauptresorption des filtrierten Magnesiums in der Henleschen Schleife erfolgt, bewirkt ein chronischer Aldosteronanstieg eine Verstärkung der Magnesiumausscheidung. In diesem Zusammenhang muß erwähnt werden, daß auch Schleifendiuretika (z. B. Furosemid, Etacrynsäure) zu einer permanenten Hypermagnesiurie führen [21] und damit langfristig zu intrazellulären Magnesiumverlusten.

Ob die von Piper [28] erwähnte Ototoxizität der Schleifendiuretika eine Folge hiervon oder ein eigenständiger Wirkungseffekt ist oder durch Wechselwirkungen mit anderen ototoxischen Substanzen hervorgerufen wird, ist vorläufig unklar [8]. Zwar liegen zur Anwendung bei chronischen Tinnituspatienten noch keine Studien mit Magnesium vor, jedoch ist auf Grund der geschilderten Zusammenhänge eine hochdosierte orale Langzeittherapie [6] mit gut resorbierbaren organischen Magnesiumsalzen bei folgenden Tinnitus-

Patienten als Begleittherapie zu bewährten Behandlungsstrategien sinnvoll:

- Tinnitus nach idiopathischem Hörsturz
- klinische Zeichen eines Magnesiummangels
- chronische Lärmexposition
- streßbedingt erhöhte Blutdruckwerte und nachgewiesene Vasospasmen
- Patienten unter Therapie mit Schleifendiuretika

Zink

Bereits 1963 war es Watanabe gelungen, Zink im Innenohr von Meerschweinchen indirekt darzustellen. Dieser Befund konnte durch den direkten Nachweis von Zink im Cortischen Organ und in der Ampulle des Gleichgewichtsorgans von Ratten, Meerschweinchen und Menschen durch Shambaugh [31] erweitert werden.

Löhle [20] wies nach, daß bei verschiedenen Stoffwechselerkrankungen, welche mit starken Zinkverlusten einhergehen, Schädigungen des Hörorgans auftreten. Bei Patienten mit Morbus Crohn und stark aktiver Darmentzündung war das Gehör bei jungen Patienten nur unwesentlich beeinträchtigt. Bei älteren Patienten waren jedoch bereits Hinweise auf eine Hochtonschwerhörigkeit vorhanden [30].

Patienten mit chronisch alkoholischer Leberschädigung weisen eine deutliche symmetrische Schallempfindungsschwerhörigkeit im Hochtonbereich bereits ab dem 30. Lebensjahr auf [19]. Holtmeier führt hierzu aus, daß alle Formen der Leberzirrhose zu einer gesteigerten renalen Zinkexkretion führen. Dies ist ein Grund für die erniedrigten Zinkspiegel bei diesen Leiden [14]. Je nach Analysemethoden gelten Zink-Serumspiegel von 90 bis 130 µg/dl als normal.

Weitere Erkrankungen, die zu erniedrigten Zink-Serumspiegeln

führen sind Diabetes mellitus, insbesondere in Kombination mit Arteriosklerose, Schilddrüsenerkrankungen sowie Zustände nach Verbrennungen und Operationen [14]. Auch in Schwangerschaft und Stillzeit können Zinkdefizite auftreten. Für Nieren- und Schilddrüsenerkrankungen konnten dabei Hörstörungen infolge Zinkmangel bereits nachgewiesen werden [20].

Zwar wurde in den zitierten Publikationen im Zusammenhang mit Störungen der Funktion des Innenohrs nicht unmittelbar auf das Symptom Tinnitus eingegangen, eine Berücksichtigung von Stoffwechselstörungen sollte dennoch fester Bestandteil der Ursachenforschung bei Tinnitus sein. Neben Serumspiegeln von Zink unterhalb des Normalbereiches können dabei folgende Begleiterkrankungen Indikationen für eine Zinksubstitution beim Tinnituspatienten sein:

- Morbus Crohn
- Diabetes mellitus, insbesondere in Verbindung mit Arteriosklerose
- schwere Leberfunktionsstörungen
- Tinnitus bzw. Hörsturz nach schweren operativen Eingriffen
- Wundheilungsstörungen

Vitamine

Unter Vitamin-A-Mangel zeigten histologische Untersuchungen von Löhle [17, 18] Veränderungen der knöchernen Labyrinthkapsel und im Rosenthalschen Kanal. Es konnten erstmals aber auch elektronenmikroskopische Befunde an Ganglienzellen des Ganglion spirale cochleae erhoben werden. Diese ultrastrukturellen morphologischen Veränderungen waren bei jungen Tieren, die noch in der Phase des raschen Gehirnwachstums einem Vitamin-A-Mangel ausgesetzt wurden, stärker ausgeprägt als bei älteren Versuchstieren.

In den bereits beschriebenen Arbeiten [19, 30] wurde nachgewiesen, daß bei gestörtem Vitamin-A-Stoffwechsel infolge von verschiedenen enterohepatischen und renalen Erkrankungen die Funktion des Innenohres ebenfalls gestört ist. Eine Vitamin-A-Substitution beim Tinnitus-Patienten scheint daher dann begründbar zu sein, wenn folgende Begleiterkrankungen vorliegen:

- gestörte Sinnesfunktion vor allem von Auge, Geruch und Geschmack
- Morbus Crohn
- schwere Erkrankungen von Leber, Niere und Schilddrüse

Für den Einsatz von Vitaminen aus der E-Gruppe (Tocopherole) liegen derzeit keine Arbeiten vor, die den Einsatz bei Patienten mit chronischem Tinnitus als begründbar erscheinen lassen.

Tinnitus kann ätiologisch sowohl dem Innenohr selbst als auch dem Nervus acusticus zugeordnet werden. Hierfür spricht die bekannte Tatsache, daß selbst nach Durchtrennung des N. acusticus ein Tinnitus persistieren kann. Ein Mangel der sogenannten neurotrophen Vitamine Thiamin (B₁), Riboflavin (B₂) und der Pyridoxin-Gruppe (B₆) könnte daher auch dann bei der Tinnitus-Entstehung von Bedeutung sein, wenn gleichzeitig leichte Formen von

- Neuropathien und Paraesthesien
 - zerebralen Störungen
 - Depressionen
- vorliegen.

Nicotinsäure ist chemisch den Pyridoxinen verwandt und erweitert in Dosen zwischen 20 und 200 mg die Gefäße. Sie oder ihr Säureamid werden daher bei Durchblutungsstörungen appliziert. Normalerweise werden daher zwei Drittel des Bedarfs an Nicotinamid aus dem Tryptophanstoffwechsel gedeckt, wobei 60 mg Tryptophan etwa 1 mg Nicotinamid äquivalent sind [9]. Eine Therapie mit L-Tryptophan ist jedoch nur dann vorzuziehen, wenn beim Tinnitus-

Patienten gravierende Schlafstörungen vorliegen. Außerdem ist L-Tryptophan angezeigt, wenn bei den Patienten primär ein depressives Syndrom vorliegt.

Arzneistoffe pflanzlichen Ursprungs

Ginkgo biloba

Aus den Blättern des Ginkgo-Baumes wird in einem vielstufigen, patentierten Herstellungsverfahren (EGb 761) ein Extrakt gewonnen, der auf Ginkgo-Flavonglycoside standardisiert wird [4]. Von weiterer Bedeutung sind Ginkgolide und das Bilobalid, Naturstoffe aus der Gruppe der Terpene.

Zu dem Ginkgo-Extrakt der genannten Spezifikation liegt eine Reihe von pharmakologischen Untersuchungen vor. Neben Studien zur hämorrheologischen, vaskulären und metabolischen Wirkung sind für die Therapie von Tinnitus-Patienten vor allem die Untersuchungen von Maass u. a. [22] von Bedeutung. Im Vergleich zur I.-v.-Applikation von NaCl-Lösung beschleunigt die Gabe von Ginkgo-Extrakt die Wasserstoff-Clearance im Endolymphraum der Cochleabasis signifikant. Die Wirkung ist auch 90 min. nach Applikation noch deutlich nachweisbar. Dies läßt auf eine durchblutungsfördernde Wirkung von Ginkgo-Extrakt auf die Cochleadurchblutung schließen.

B. Meyer führte 2 Doppelblindstudien mit Ginkgo-Extrakten an Tinnitus-Patienten durch. In einer Mehrzentrenstudie an 103 Patienten wurde eine Gruppe 3 Monate mit Ginkgo behandelt, die andere mit Placebo [24]. In einer Mehrzentrenstudie an 259 Patienten wurde gegen Almitrine-Raubasin und gegen Nicergolin geprüft [23]. In beiden Studien zeigten die Ginkgo-Extrakte eine sehr gute Wirkung auf den Tinnitus. In beiden Studien waren jedoch nur Patienten mit einer Tinnitusbauer von weniger als 1 Jahr eingeschlossen.

Dihydroergotoxin

Als Dihydroergotoxin wird das Gemisch der hydrierten Mutterkornalkaloide Dihydro-ergocornin, -ergocristin sowie - α - und - β -ergocryptin im Verhältnis 3:3:2:1 bezeichnet. Von den komplexen pharmakologischen Eigenschaften dürfte beim Tinnitugeschehen vor allem die Hemmung zentraler noradrenerger Rezeptoren von Bedeutung sein und damit die Hemmung unphysiologischer Aktivierungen ATP-verbrauchender Enzyme wie ATPasen und Adenylzyklasen.

Bereits 1955 berichtete Tanner [34] über Erfolge mit Hydergin in Fällen von Tinnitus bei nervöser Schwerhörigkeit. Er konnte in 12 von 20 Fällen eine therapieüberdauernde Besserung erzielen. Angaben über die Tinnitusbauer sind in der Publikation leider nicht enthalten.

Paternostre [26] veröffentlichte eine Multicenter-Studie über die Behandlung von 1939 Innenohr-Patienten mit Hydergin. 1521 hiervon wiesen einen chronischen, meist bilateralen Hörverlust seit mehr als 6 Jahren auf. Bei 1459 Patienten war Tinnitus vorhanden, mehrheitlich bilateral, aber von weniger als 1 Jahr Dauer, im Schnitt aller Tinnitus-Patienten jedoch von 3jähriger Dauer. 892 Patienten wiesen Schwindel auf. Meist suchten die Patienten den Arzt erst auf, wenn zusätzlich zum Hörverlust auch Schwindel oder Tinnitus auftrat.

Die Patienten wurden 6 Monate lang Hydergin in Tagesdosen von 3 bis 9 mg Dihydroergotoxin behandelt. Nach 6 Monaten war die deutlichste Besserung beim Symptom Schwindel zu verzeichnen (bei 89% dieser Patienten). Der Tinnitus hatte sich bei 77% der Patienten gebessert. Als wichtiges Ergebnis wurde bei allen 3 Symptomen festgestellt, daß die Ergebnisse nach 6 Monaten generell besser waren als nach 3 Monaten.

Kawa-Kawa

Kawa-Kawa ist der volkstümliche polynesisches Name für *Piper methysticum* Forster. Der Wurzelsstock enthält pharmakologisch wirksame Kawapyrone, welche z. B. antikonvulsive und muskelrelaxierende Eigenschaften aufweisen [12]. Hervorzuheben ist auch eine Hemmung der Erregbarkeit des limbischen Systems. Aus diesem Grund werden Arzneimittel, die Extrakte aus Kawa-Kawa enthalten (z. B. Kavosporal), auch bei den verschiedenartigsten Verlaufsformen des Zervikalsyndroms eingesetzt. Bereits 1969 veröffentlichte Tresser [35] Untersuchungen hierüber. In der Studie waren auch 10 Patienten mit Tinnitus enthalten, von denen 4 mit Erfolg behandelt werden konnten.

Die Ergebnisse können sicher nur als orientierend betrachtet werden. Sie sind jedoch auf Grund der pharmakologischen Eigenschaften der Kawalaktone nachvollziehbar. Weitere Untersuchungen sollten sich wegen des Wirkungsspektrums jedoch auf Tinnitus infolge HWS-Syndrom oder chronischer Angst- und Spannungszustände beschränken. In Entwicklung befindliche, höher dosierte Kawa-Kawa-Monopräparate [36] wären geeignete Arzneimittel für eine solche klinische Prüfung.

Ribonukleinsäuren

Durch Schädigung des Innenohres von Meerschweinchen konnten Beck und Krah [3] als erste faßbare Veränderungen an den Sinneszellen des Cortischen Organs im Sinne einer Störung des Eiweiß- und RNS-Stoffwechsels nachweisen. Ausgehend von der Tatsache des gestörten RNS-Stoffwechsels führten Dyckerhoff und Gaus [5] sowie Gaus und Isnel [10] Versuche mit organspezifischen Ribonukleinsäuren aus Innenohr-Hörnerv, Hörbahn und Hörzentrum durch (AU 4 Regeneresen), teilweise in Kombination mit RNS aus Plazenta. Sie konnten bei diversen degenerativen Innenohrerkrankungen

eine audiometrisch faßbare Verbesserung des Hörvermögens feststellen. Diese Ergebnisse wurden von Pilgramm und Schumann [27] in einer kontrollierten Studie mit der sogenannten Kombinationspackung Otologie an 50 Patienten in 2mal 4 Gruppen überprüft. Sie konnten den Hörgewinn zwar nicht verifizieren, jedoch zeigten sich die mit RNS behandelten Kollektive beim Symptom Tinnitus in allen 4 Gruppen überlegen. Auch in dieser Studie war das Alter des auslösenden Erstereignis bei den Gruppen mit Hörsturz auf maximal 1 Jahr begrenzt. Bei den Gruppen mit Morbus Menière und multiplen Knalltraumen war hingegen kein Zeitlimit vorgegeben. Diese Gruppen zeigten sowohl in der Standardtherapie wie mit zusätzlichen RNS schlechtere Ergebnisse als die Gruppen mit Zeitlimit.

In einer Doppelblindstudie von Gottwik [11] wurde die Wirksamkeit der gleichen biologisch aktiven RNS auf Tinnitus an 2mal 20 Patienten

überprüft. Einbezogen waren Patienten mit Tinnitus als Restsymptom nach Knalltrauma oder nach Hörsturz. Eine Begrenzung der Tinnitusdauer war in dieser Studie nicht vorgegeben. Hinsichtlich der Tinnitusänderung zeigte die gesamte Gruppe Verum plus Standardtherapie in 50% der Fälle eine Besserung, die gesamte Gruppe Placebo plus Standardtherapie in 40% der Fälle. Beim Hörgewinn zeigte sich, daß sowohl in den Untergruppen mit Standardtherapie als auch in denen mit Standardtherapie plus RNS die Erfolge um so besser waren, je kürzer die Erkrankungsdauer war. Eine signifikante Besserung ($p \leq 0,05$) ergab sich lediglich in der Verumgruppe mit durchschnittlicher Tinnitusdauer von 0,81 Jahren. In allen anderen Untergruppen waren die Unterschiede im Vergleich zum Ausgangsbefund nicht signifikant.

Bisher unveröffentlichte Kausistiken [16] zeigen gleichfalls, daß die Behandlungserfolge mit 1 Kom-

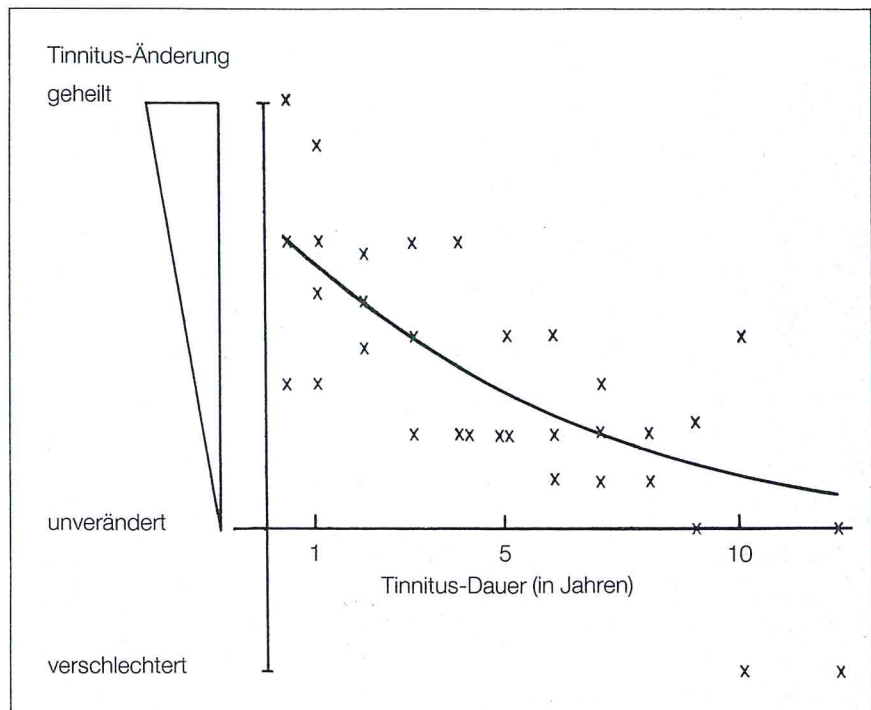


Abbildung 1 Einzelfall-Abbildung und hypothetischer Kurvenverlauf der Abhängigkeit der Tinnitusänderung von der Tinnitusdauer unter einer standardisierten Therapie

binationspackung Otologie mit zunehmender Tinnitusdauer schlechter werden. Erst bei höheren Gesamtdosen an RNS lassen sich auch bei längerer Tinnitusdauer befriedigende Resultate erzielen.

Gesamtbewertung und Ausblick

Tinnitus ist keine Krankheit, sondern ein mögliches Symptom der verschiedenartigsten Erkrankungen [13]. Es kann daher auch kein Tinnitus-Medikament per se geben [7]. Standardbehandlungen sind allenfalls bei Tinnitus definierter, einheitlicher Genese möglich, z.B. Tinnitus nach Hörsturz. Da jedoch auch die Hörsturz-Häufigkeit durch verschiedene ätiologische Faktoren erhöht sein kann, z.B. durch Funktionsstörungen der Halswirbelsäule [37] oder durch Allergien [2], ist selbst „Hörsturz“ kein hinreichend genaues Kriterium zur Klassifikation der Tinnitus-Genese.

Ein polypragmatischer, individueller Therapieansatz ist beim Tin-

nitus-Patienten daher in jedem Fall gerechtfertigt [33]. Für die in dieser Übersichtsarbeit besprochenen Medikamente liegen entweder aussagefähige pharmakologische und/oder auch klinische Daten vor, die einen probatorischen Einsatz bei entsprechender Symptomatik auf jeden Fall rechtfertigen. Zumindest ist das theoretische Konzept nicht fragwürdiger als beispielsweise beim Einsatz rheologisch wirksamer Medikamente wie Dextran 40 oder HAES zur Hämodilution [1], welche in erstaunlich großem Umfang zur Therapie von Innenohrerkrankungen eingesetzt werden.

Aus nahezu allen hier zitierten klinischen Publikationen geht hervor, daß die Erfolgsaussichten einer Tinnitus-Behandlung mit zunehmender Tinnitusdauer sinken, zumindest solange die Beobachtung auf eng befristete Zeiträume und, wie im Falle der Ribonukleinsäuren, auf einheitliche Gesamtdosen beschränkt wird. Daß mit längeren Behandlungszeiten und höheren Tagesdosen bessere Erfolge zu erzielen sind, zeigt u.a. die

Studie von Paternostre [26]. Bei kritischer Wertung derartiger Arbeiten wird klar, daß weitergehende Erkenntnisse mit bekannten Wirkstoffen nur schwer im Doppelblindversuch gewonnen werden können. Deswegen unabdingbare Bedingungen vor allem zur Homogenität der Gruppen erschweren bestimmte Erkenntnisse beträchtlich. Dies und ein gewisser Erfolgszwang haben dazu geführt, daß sich die meisten Untersucher auf eine Tinnitusdauer von weniger als 1 Jahr beschränken.

Dem behandelnden Arzt sind derartige Studien jedoch wenig hilfreich zur Abschätzung der Erfolgsaussichten einer bestimmten Therapie bei Patienten mit langjähriger Tinnitusdauer. Hier können Studien Abhilfe schaffen, die eine gleichmäßige Schichtung der Patienten über alle Zeiträume der Tinnitusdauer bis hin zu etwa 20 Jahren aufweisen. Bei der Auswertung können entweder Untergruppen der Tinnitusdauer gebildet werden (z.B. 2 Monate—1 Jahr/1—3/3—5/5—10/10—20 Jahre) oder die Einzelwerte der Tinnitusänderung werden direkt in Abhängigkeit von der Tinnitusdauer aufgetragen, wie dies exemplarisch in Abbildung 1 dargestellt ist. Werden verschiedene Einzeldosen und Behandlungszeiten protokolliert so dürften sich nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand verschiedene Kurvenverläufe gemäß Abbildung 2 ergeben.

Der behandelnde Arzt, der sich für eine aus der Genese bzw. der Begleitsymptomatik des Tinnitus begründete Therapie entscheidet, kann aus solchen Kurven die Erfolgsaussichten für seinen Tinnituspatienten besser abschätzen als aus den Ergebnissen randomisierter Doppelblindstudien an homogenen Kollektiven mit begrenzter Tinnitusdauer.

Danksagung

Den Firmen Müller, Göppingen, Sandoz AG, Nürnberg, Dr. Willmar Schwabe, Karlsruhe und Verla-Pharm, Tutzing danke ich für die freundliche Unterstützung bei den Literaturrecherchen.

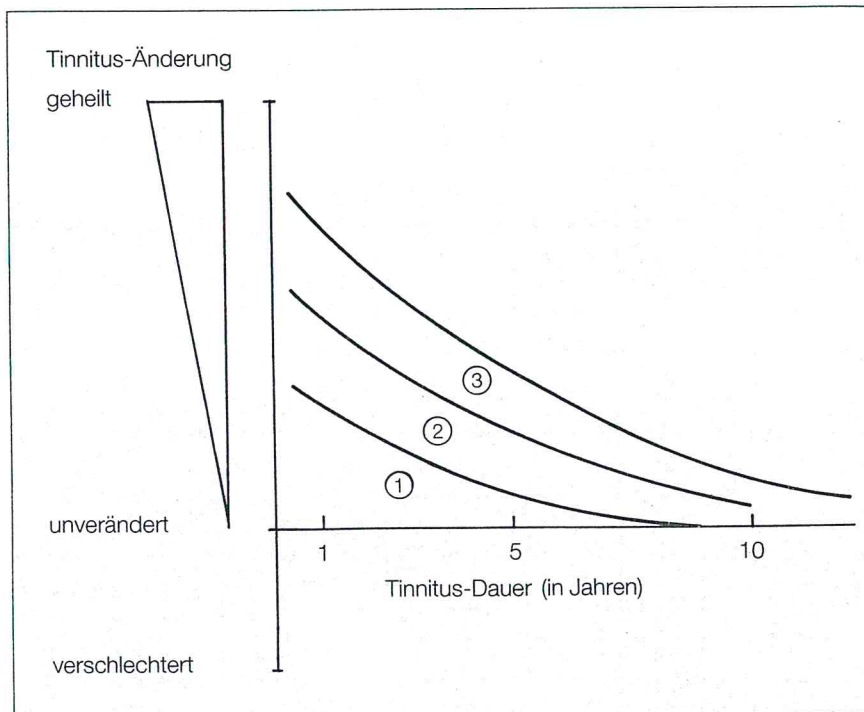


Abbildung 2 Hypothetische Kurvenverläufe der Abhängigkeit der Tinnitusänderung von der Tinnitusdauer bei mehreren Therapievarianten

Literatur

- [1] Back T., R. von Kummer: Blutverdünnung bei zerebraler Ischämie — Abschied von einem verbreiteten Behandlungskonzept. Dtsch. med. Wschr. 114, 350—356 (1989)
- [2] Bauer W. J.: Allergologie 10, 199 (1987)
- [3] Beck Chl., P. Krah: Experimentelle und feingewebliche Untersuchungen über die Ototoxizität von Kanamycin. Zschr. HNO-Heilkunde 179, 594—610 (1962)
- [4] Drieu K.: Preparation et definition de l'extrait de Gingko biloba. Presse Med. 15, 1455—1457 (1986)
- [5] Dyckerhoff H., W. Gaus: Organspezifische Ribonukleinsäuren. Fortschr. Med. 83, 253—254 (1965)
- [6] Fehlinger R., u.a.: Hörsturz, tetanische Reaktionsbereitschaft und Magnesiummangel. Magnesium-Bulletin 7, 40—44 (1985)
- [7] Feldmann H.: Resignation oder therapeutische Chance beim Tinnitus? Vortrag auf der 40. Therapiewoche in Karlsruhe am 29. 8. 1988
- [8] Forth W. (Hrsg.): Pharmakologie und Toxikologie, S. 301. Bibliographisches Institut & F. A. Brockhaus AG, Mannheim — Wien — Zürich 1987
- [9] Forth W. (Hrsg.): Pharmakologie und Toxikologie, S. 459
- [10] Gaus W., A. Isnel: Die Bedeutung der Ribonukleinsäuren für den Eiweißstoffwechsel unter Berücksichtigung der Therapiemöglichkeiten mit Regeneresen®. Phys. Med. und Rehab. 11, 103—106 (1970)
- [11] Gottwik H. E.: Einsatz organspezifischer Ribonukleinsäuren bei der Behandlung von Tinnituspatienten — eine randomisierte Doppelblindstudie. therapeutikon 3 (1989)
- [12] Hänsel R., H. Haas: Therapie mit Phytopharmaka, 219—220; Springer, Berlin — Heidelberg — New York — Tokyo 1984
- [13] Hazell J. W. P.: Tinnitus. Verlag Churchill Livingstone, Edinburgh — London — Melbourne — New York 1987
- [14] Holtmeier H. J.: Ärztl. Praxis 40, 345 (1988)
- [15] Ising H., T. Günther, H. U. Melchert: Nachweis und Wirkungsmechanismen der blutdrucksteigernden Wirkung von Arbeitslärm. Zbl. Arbeitsmed. 30, 194—203 (1980)
- [16] Laboratorium Prof. Dr. H. Dyckerhoff, 5000 Köln 41: Unveröffentlichte Kasuistiken
- [17] Löhle E.: The influence of a chronic vitamin A deficiency on the acoustic sensory cells and the ganglion spirale cochleae of the rat. Arch. Otorhinolaryngol. 229, 45—53 (1980)
- [18] Löhle E.: The influence of chronic vitamin A deficiency on human and animal ears. Arch. Otorhinolaryngol. 234, 167—173 (1982)
- [19] Löhle E., J. Schölmerich, J. P. Vuilleumier, E. Köttgen: Vitamin-A-Konzentration im Plasma und das Hörvermögen bei Patienten mit chronischer alkoholischer Leberschädigung. HNO 30, 375—380 (1982)
- [20] Löhle E.: Bedeutung von Vitamin A und Zink für die Sinnesorgane. Z. Allg. Med. 60, 1062—1066 (1984)
- [21] Loßnitzer K., K.-D. Völger: Die Wirkung von Diuretika auf den Magnesiumhaushalt. Therapiewoche 35, 2201—2213 (1985)
- [22] Maas B., J. Silberzahn, R. Simon: Zur Wirkung von Gingko-biloba-Extrakt (Tebonin) auf die Wasserstoff-Auswaschvorgänge an der Chochleabasis unter hypotensiver Ischämie. Extracta otorhinolaryngologica 9, 169—172 (1987)
- [23] Meyer B.: Étude multicentrique des acouphènes-épidémiologie et thérapeutique. Ann. Oto-Laryng. 103, 185—188 (1986)
- [24] Meyer B.: Étude multicentrique randomisée en double insu face du placebo du traitement des acouphènes par l'extrait de Gingko biloba. Presse Med. 15, 1562—1564 (1986)
- [25] Meyer E. D. u.a.: Untersuchungen zur Bedeutung von Magnesiummangel und tetanischer Reaktionsbereitschaft für die Hörsturzpathogenese. HNO-Praxis 11, 283—289 (1986)
- [26] Paternostre E., P. Petit: Vertiges d'origine vasculaire: Comment utiliser l'Hydergine? Gaz. méd. 92, 111—113 (1985)
- [27] Pilgramm M., K. Schumann: Organspezifische Ribonukleinsäuren beim Hörsturz und M. Menière. Med. Welt 36, 1046—1049 (1985)
- [28] Piper C.: Therapie mit Diuretika bei Herzinsuffizienz. Med. Welt 40, 310—317 (1989)
- [29] Plath P.: Lärmschwerhörigkeit — Entwicklung, Verlauf, Diagnose. Vortrag auf der 40. Therapiewoche in Karlsruhe am 29. 8. 1988
- [30] Schölmerich J. u.a.: Zink- und Vitamin-A-Mangel bei Morbus Crohn — abhängig von der Aktivität der Erkrankung, nicht von Lokalisation oder Ausdehnung. Verh. d. Dt. Ges. f. Inn. Med. 88, 594—597 (1982)
- [31] Shambaugh G. E.: Remarks by Guest of Honor. Transactions American Otological Society, Inc. 70, 16—18 (1982)
- [32] Spreng M.: Risikofaktor Lärm — physiologische Aspekte. Therapiewoche 34, 3765—3772 (1984)
- [33] Stocksmeier U.: Ohrensauen: Medikamente allein reichen oft nicht. Ärztl. Praxis 40, 2454—2456 (1988)
- [34] Tanner K.: Behandlung des Tinnitus aurium bei nervöser Schwerhörigkeit mit Hydergin. Schweiz. med. Wschr. 85, 1100 (1955)
- [35] Tresser E.: Psychopharmaka in der HNO-Praxis — Erfahrungen mit einem neuartigen Phyto-Ataraktikum. Hippokrates 40, 314—316 (1969)
- [36] Warnecke G.: Langzeittherapie psychischer und vegetativer Dysregulationen mit Zubereitungen aus Piper methysticum. Vortrag auf der Medizinischen Woche in Baden-Baden am 2. 11. 1988
- [37] Weh L., K. Hörmann, O. Fröhlke: Hörsturz und biometrische Funktionsanalyse der Halswirbelsäule. Z. Orthop. 126, 539—546 (1988)

Dr. Gerhard Gerster,
von-Humboldt-Str. 127, 50259 Pulheim