

Die Behandlung von Tinnituspatienten mit organspezifischen Ribonukleinsäuren

Eine randomisierte Doppelblindstudie

H. E. Gottwik¹

Kurzfassung

Im Rahmen einer randomisierten Doppelblindstudie wurde der Einfluß biologisch aktiver Ribonukleinsäuren auf 2×20 Patienten mit Tinnitus überprüft. In den einzelnen Gruppen wurden Verum bzw. Plazebo zusätzlich zu einer als wirksam geltenden Standardtherapie verabreicht. Verum- und Plazebogruppe waren jeweils in 10 Patienten unterteilt, welche mit als masc. oder fem. deklarierten Arzneimitteln behandelt wurden.

Die Auswertung zeigte, daß sowohl die Teil- als auch Gesamtgruppen nicht streng vergleichbar waren. Bei den wichtigen Parametern Lebensalter und Tinnitusdauer wies die Verumgruppe insgesamt ungünstigere Ausgangsbedingungen auf. Der Hörgewinn war in den Teilgruppen mit kürzerer Tinnitusdauer besser als in denen mit längerer Dauer, in der Teilgruppe Verum masc. signifikant mit $p < 0,05$. In der Verumgruppe besserte sich der Tinnitus in 50%, bei Plazebo in 40% der Fälle.

Summary

In a randomized double-blind controlled clinical trial the influence of biological active ribonucleic acids (verum) on the tinnitus of 2×20 patients was tested. In each of the various groups an effective basic therapy was dispensed and additional verum or placebo. Verum- and placebo-group were each divided in subgroups with 10 patients, which were

treated with medicaments signed as male or female.

The evaluation showed, that main groups as well as subgroups were not exactly comparable with each other. The verum-group showed less favourable data for the initial state at the important parameters age and duration of tinnitus. Improvement of hearing was in the subgroups with shorter duration of tinnitus higher than in those with a longer one. In the subgroup verum male the improvement was statistical significant with $p < 0,05$. In the whole verum-group tinnitus improved at 50% of the patients, in the placebo-group at 40%.

Schlüsselworte

Tinnitus, Tinnitusdauer, Ribonukleinsäuren, Doppelblindstudie

Tinnitus, ätiologisch auch heute noch in den meisten Fällen ungeklärt, stellt nach wie vor hohe Anforderungen an die Medizin. Die Problematik läßt sich anhand der therapeutischen Polypragmasie, mit der man dem Symptom Tinnitus begegnet, leicht erkennen [9]. Es wäre daher zu weitschweifig, hier sämtliche Therapieansätze aufzulisten, die letztendlich alle ohne durchschlagenden Erfolg geblieben sind.

Durch Schädigung des Innenohres von Meerschweinchen konnten Beck und Krahl [1] als erste faßbare Veränderungen an den Sinneszellen des Cortischen Organs im

Sinne einer Störung des Eiweiß- und RNS-Stoffwechsels nachweisen. Dabei zeigte sich eine Unordnung der Kernreihen sowie das Auftreten von Schwellkernen und vereinzelt Pyknosen. Wesentlich scheint die Tatsache, daß bei unterschiedlicher Genese eine weitgehend uniforme Reaktion der geschädigten Zellen gesehen wird. Durch überphysiologische Reize kommt es zu einem Stoffwechseldefizit, da durch die notwendige hohe Energieleistung der Sinneszellen für die Umwandlung der physikalischen Signale in Nervenimpulse ein hoher Sauerstoffbedarf besteht. Darüber hinaus kommt es zur Ansammlung von Stoffwechselabbauprodukten mit toxischen Wirkungen [8]. Werden die Erholungszeiten im Vergleich zur Belastung zu kurz, kommt es zu bleibenden Funktionseinschränkungen der Sinneszellen, welche letztendlich zu den obengenannten, histologisch faßbaren Veränderungen führen.

Ausgehend von der Tatsache des gestörten RNS-Stoffwechsels führten Dyckerhoff und Gaus [2] sowie Gaus und Isnel [4] Versuche mit organspezifischen Ribonukleinsäuren aus Innenohr, Hörnerv, Hörbahn und Hörzentrum durch (AU 4 ReGENERESSEN®; Hersteller: Laboratorium Dyckerhoff, Vertrieb: Müller Göppingen) teilweise in Kombination mit RNS aus Plazenta. Sie konnten bei diversen degenerativen Innenohrerkrankungen eine audiometrisch faßbare Verbesserung des Hörvermögens feststellen. Diese Ergeb-

¹ Auszug aus der Inaugural-Dissertation des Verfassers an der Fakultät für Klinische Medizin der Universität Ulm (1988)

nisse wurden von Pilgramm und Schumann [7] in einer kontrollierten Studie an 50 Patienten in 2 x 4 Gruppen überprüft. Sie konnten den Hörgewinn zwar verifizieren, jedoch zeigten sich keine Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe. Allerdings zeigten sich die mit RNS behandelten Kollektive beim Symptom Tinnitus in allen 4 Gruppen überlegen. Dies war der Anlaß, die Wirksamkeit biologischer aktiver RNS bezüglich Änderungen bei Hörverlust und Tinnitus in der vorliegenden Studie an tinnitusspezifischen Kollektiven zu überprüfen.

Studienaufbau

Die Untersuchungen wurden an der HNO-Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses Ulm (Leitung: Oberstarzt Prof. Dr. K. Schumann) durchgeführt. Die Studie war doppelblind und randomisiert bei 2 x 20 Patienten angelegt. Es sollten jeweils 2 Untergruppen gebildet werden, wobei Frauen mit der sogenannten Kombinationspackung „Otologie fem.“ und Männer mit „Otologie masc.“ zu behandeln waren. Die 2 x 10 Verum-Packungen enthielten jeweils 10 Ampullen „Placenta masc.“ (Gruppe 1a) oder „Placenta fem.“ (Gruppe 1b) sowie 6 Amp. „AU 4“ und 4 Amp. „Gefäßwand“. Alle Regeneresen enthalten pro Ampulle insgesamt 6 mg Ribonukleinsäuren aus den bezeichneten Geweben sowie aus Hefe. Placenta fem. bedeutet, daß die Placenta einen weiblichen Feten getragen hat, Placenta masc. einen männlichen. Placenta-RNS wirkt unspezifisch stoffwechselaktivierend. RNS aus Gefäßwand wurde wegen möglicher vaskulärer Ursachen in das Therapieschema eingebaut.

Die Plazebo-Packungen enthielten 20 Ampullen mit einer geringen Menge an Riboflavin sowie Phenylalanin und Alanin, waren also unreine Plazebos. Dadurch war aber eine optische Unterscheidung von Verum und Plazebo nicht möglich. Je 10 Packungen waren mit „masc.“ (2a)

Tabelle 1 Demographische Daten der Patienten aller Gruppen

Gruppe	Geschlecht	Alter	Gewicht	Größe/ Gewicht (Broca- Index)
1 a	10 männl.	30,4 (± 16,61)	70,3 (± 10,9)	2,565
1 b	9 männl./1 weibl.	36,7 (± 10,29)	74,8 (± 7,9)	2,365
Verum gesamt	—	33,5 (± 13,96)	72,6 (± 9,57)	2,465
2 a	8 männl.	25,6 (± 10,59)	77,0 (± 5,6)	2,349
2 b	8 männl./1 weibl.	27,0 (± 10,63)	75,8 (± 12,7)	2,406
Plazebo gesamt	—	26,4 (± 10,30)	76,4 (± 10,27)	2,379

1 a = Verum masc., 2 a = Plazebo masc., 1 b = Verum fem., 2 b = Plazebo fem.

Tabelle 2 Angaben zur Ursache des Tinnitus und über die hauptsächlich betroffene Seite

Ursache	Verum	Plazebo
Schießen mit Gehörschutz	7	10
ohne Gehörschutz	9	6
Detonation	2	1
Hörsturz	2	3
hauptsächlich betroffene Seite		
rechtes Ohr	2	9
linkes Ohr	6	6
beidseitig	12	5

Tabelle 3 Einzelangaben und durchschnittliche Dauer des Tinnitus bei den Patienten der 4 Gruppen

Patient Nr.	Verum	Patient Nr.	Plazebo
2	8 Jahre	1*	6 Monate
5*	5 Monate	3*	20 Monate
7*	19 Monate	4	6 Monate
9*	3 Tage	6	3 Jahre
11*	3 Tage	8	3 Tage
16	16 Monate	10	3 Tage
18*	2 Jahre	12*	2 Wochen
19	7 Jahre	13	2 Jahre
20	3 Jahre	14*	8 Monate
22	20 Jahre	15	7 Monate
23*	15 Monate	17*	6 Wochen
25	18 Monate	21	6 Monate
26*	1 Woche	24*	14 Monate
27	18 Monate	29	7 Monate
28*	7 Monate	33*	5 Monate
30*	2 Jahre	36*	3 Wochen
31	6 Jahre	37*	3 Wochen
32	3 Jahre	38*	5 Jahre
34*	3 Monate	39	1 Woche
35	2 Jahre	40	3 Wochen
Mittelwerte masc. fem.	0,81 Jahre 5,33 Jahre		2,80 Jahre 0,73 Jahre
Mittelwerte gesamt	3,07 Jahre		1,76 Jahre

* Patienten der Untergruppen masc.

bzw. „fem“ (2b) deklariert. Täglich wurden 2 Ampullen injiziert. Als Standardtherapie wurde bei allen 40 Patienten täglich 3 × 400 mg Pentoxifyllin als Dragees und 1 × 500 ml Rheomacrodex als Infusion verabreicht.

Vor Beginn der Therapie wurden bei allen Patienten folgende Befunde erhoben: Blutdruck, Stoffwechselsituation, Laborstatus, otoskopischer Befund, Röntgenaufnahme der Nasennebenhöhlen, Lungenfunktionsprüfung, EKG, Röntgenkontrolle des Thorax, Schwellenaudiogramm, Sprachaudiogramm, SISI-Test, Tinnitusbestimmung. Diese umfangreiche Diagnostik war zur Kontrolle der Aus- und Einschlusskriterien der Studie erforderlich.

Der Therapieerfolg bezüglich der beiden Kriterien Hörgewinn und Tinnitusänderung wurde am Ende der 3. Woche bewertet.

Für den Hörverlust im Schwellenaudiogramm [5] wurden folgende Scores verwendet:

- Symptomatik nicht vorhanden (0 dB) 0

- Symptomatik leicht ausgeprägt (− 20 dB unter der Schwelle) 1
- Symptomatik mittel ausgeprägt (− 40 dB unter der Schwelle) 2
- Symptomatik stark ausgeprägt (− 50 dB unter der Schwelle) 3

Der Tinnitus wurde wie folgt bewertet: beschwerdefrei — gebessert — unverändert — verschlechtert.

Wegen der sehr vielfältigen Ätiologie des Symptoms Tinnitus wurden in die Studie nur Patienten mit folgender Genese aufgenommen:

Tinnitus als Restsymptom nach Knalltrauma (Schießen mit oder ohne Gehörschutz, sowie nach Detonation) oder nach Hörsturz.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit HWS-Syndrom, pathologischem Innenohrbefund, Mittelohrentzündung, arteriosklerotischen Veränderungen, Hinweisen auf retrocochleären Schaden.

Ferner waren Patienten mit folgenden Hinweisen in der Anamnese ausgeschlossen: Stoffwechselerkrankungen, insbesondere Hyperurikämie und manifeste Gicht sowie Allergie gegen rheologisch wirksame Infusionen.

Bezüglich der Tinnitusdauer waren vor Beginn der Studie keine Grenzen festgelegt. In jedem Fall war bereits eine Tinnitusbehandlung vorausgegangen.

Studienergebnisse

Vergleichbarkeit der Gruppen

Die demographischen Daten von 37 der anfänglich 40 Patienten aller 4 Untergruppen sind aus Tabelle 1 ersichtlich. 3 Patienten brachen die laufende Therapie ab, davon 2 wegen Phobien gegen Spritzen. Bei ihnen wurden die Therapieergebnisse in den Tabellen 4 und 5 jeweils mit „unverändert“ gewertet.

Da der Mittelwert für das Alter in der Verumgruppe 1b 36,7 Jahre und in der Placebogruppe 2b 27,0 Jahre beträgt, können diese beiden Gruppen nicht als vergleichbar angesehen werden, das Gleiche gilt für den Altersvergleich der Gesamtgruppen Verum und Placebo (33,6 gegen 26,4 Jahre).

Bei den 40 Patienten handelte es sich um 3 Frauen und 37 Männer. Der jüngste Patient war 19 Jahre, der älteste 64 Jahre. 35 Patienten waren zur Zeit des Auftretens des Tinnitus Soldaten der Bundeswehr, 5 Patienten kamen aus dem zivilen Bereich (2 Männer und 3 Frauen). Wegen der typischen Patientenstruktur der Prüfklinik wurde die Zuordnung der Patienten zu Haupt- und Untergruppen durch Computer-Randomisierung vorgenommen.

Die Angaben der Patienten über die Ursache des Tinnitus sowie die hauptsächlich betroffene Seite sind Tabelle 2 zu entnehmen. Die Verteilung der einzelnen angegebenen Ursachen für das Auftreten des Tinnitus ist in beiden Hauptgruppen weitgehend gleich. Bei der Seitenverteilung des Tinnitus zeigt sich jedoch, daß das beidseitige Auftreten in der Verum-Gruppe dominierte (12 gegen 5).

Angaben über die Tinnitusdauer finden sich in Tabelle 3. Sie zeigt, daß die durchschnittliche

Tabelle 4 Veränderungen der Scorewerte des Symptoms „Hörverlust“ in den Verum- und Placebo-Gruppen. Die Prüfungen auf Signifikanz erfolgten innerhalb der gleichen Gruppen zwischen den Daten der Wochen 0 und 3; NS = nicht signifikant

Gruppe	Scorewert		Signifikanz
	0 Woche	3	
1 a	2,0	1,3	5%
1 b	1,7	1,6	NS
2 a	1,4	1,1	NS
2 b	1,3	0,9	NS

1 a = Verum masc., 2 a = Placebo masc., 1 b = Verum fem., 2 b = Placebo fem.

Tabelle 5 Tinnitusverhalten nach Therapie mit Verum oder Placebo

	n	beschwerdefrei	gebessert	unverändert	verschlechtert	Patienten mit Besserung
Verum 1a und 1b	20	2	8	10	0	50%
Placebo 2a und 2b	20	5	3	11	1	40%

Dauer des Tinnitus mit 3,1 Jahren in der Verum-Gruppe deutlich höher lag als in der Plazebo-Gruppe mit 1,53 Jahren. Noch deutlicher sind die Unterschiede in den 4 Untergruppen.

Behandlungsergebnisse

Die Veränderungen beim Parameter „Hörverlust“ sind in Tabelle 4 enthalten. Ein statistischer Vergleich mit Hilfe des t-Tests wurde für die Ausgangswerte sowie die Werte am Ende der 3. Woche durchgeführt. Es zeigte sich, daß in keiner der Plazebo-Untergruppen mit Standardtherapie eine signifikante Befundverbesserung zu erzielen war. Ebenfalls nicht signifikant war die Besserung in der Verumgruppe 1b. Eine auf dem 5%-Niveau signifikante Verbesserung des Hörvermögens zeigte sich in der Verum-Untergruppe 1a. Werden die Ergebnisse der Hörprüfung in allen Untergruppen (Tab. 4) in Beziehung zur Tinnitusdauer in der jeweiligen Gruppe gesetzt (Tab. 3), so ergibt sich der in Abbildung 1 erkennbare Zusammenhang.

Hinsichtlich der Tinnitusänderung zeigt die gesamte Verumgruppe in 50% der Fälle eine Besserung, die gesamte Plazebogruppe in 40% der Fälle. Bei keinem Patienten in der Verumgruppe hat sich das Tinnitusverhalten verschlechtert, jedoch in einem Fall in der Plazebogruppe. Die genaue Aufschlüsselung der Ergebnisse zeigt Tabelle 5.

Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie zeigen sich ausgeprägt die spezifischen Probleme kontrollierter Studien mit randomisierter Patientenzuteilung. Sowohl beim Alter der Patienten und den anderen demographischen Daten waren die Grenzen bei den Einschlusskriterien sehr weit gezogen. Für die Tinnitusdauer war keine Begrenzung vorgegeben. Hierdurch kam es zu der in den Tabellen 1 und 3 erkennbaren ungleichen Verteilun-

gen der Patienten. Eine Vergleichbarkeit der Therapieergebnisse wäre somit im Prinzip nicht gegeben. Jedoch sind bei den beiden wichtigsten Parametern Lebensalter und Tinnitusdauer die schwierigeren Fälle jeweils in der Verumgruppe zu finden. Dadurch können die besseren Resultate der Verumgruppe beim Tinnitusverhalten und in der Hörprüfung mit Sicherheit nicht durch eine bessere Ausgangssituation der Verum-Patienten erklärt werden.

Ein nicht signifikantes Resultat bei der Behandlung der Verumgruppe 1b (fem.) könnte damit zusammenhängen, daß hiermit zu 90% männliche Patienten behandelt worden waren. Es wäre denkbar, daß nur geschlechtsspezifische Faktoren (Rezeptoren) auf die jeweiligen RNS aus Plazenta masc. oder fem. ansprechen. Das schlechtere Ergebnis der Untergruppe 1b dürfte jedoch mit der läng-

sten durchschnittlichen Tinnitusdauer aller Untergruppen (5,33 Jahre, Tab. 3) besser zu erklären sein. Diese Hypothese wird dadurch belegt, daß in den Gruppen mit Standardtherapie plus Plazebo (2a und 2b) der Therapieerfolg bei kürzerer Tinnitusdauer ebenfalls besser ist als bei längerer Dauer (Abb. 1). Bisher unveröffentlichte Kasuistiken der Herstellerfirma zeigen gleichfalls, daß die Behandlungsergebnisse mit 1 Kombinationspackung „Otologie“ mit zunehmender Tinnitusdauer schlechter werden. Erst mit höheren Gesamtdosen an RNS lassen sich auch bei längerer Tinnitusdauer befriedigende Resultate erzielen. Auch in Studien mit anderen Therapiemaßnahmen waren die Erfolge bei früherem Therapiebeginn durchweg besser [3, 6].

Tinnituspatienten sollten daher beim Nichtansprechen auf Stan-

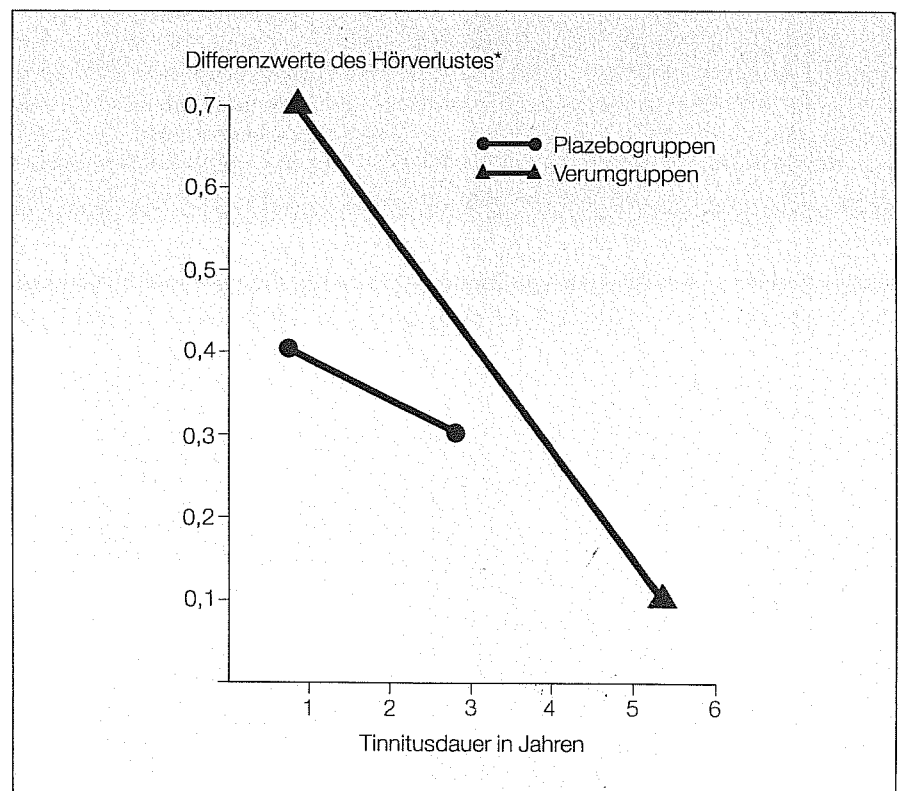


Abbildung 1 Besserungsmöglichkeiten des Hörverlustes in Abhängigkeit von der Tinnitusdauer. Plazebogruppen ○, Verumgruppen Δ

* Vergleich der Werte zwischen Woche 0 und dem Ende der 3. Woche (siehe Tab. 4)

dardmaßnahmen möglichst frühzeitig mit anderen Therapiemaßnahmen behandelt werden, bei denen von einer gewissen Erfolgswahrscheinlichkeit ausgegangen werden kann. Dieses pragmatische Vorgehen ist durch die Prognose des erfolglos behandelten Tinnituspatienten in jedem Fall gerechtfertigt. Denn langfristig ergeben sich bei entsprechend disponierten Patienten starke psychische Alterationen, z. B. in Form einer reaktiven Depression. Diese kann zu Suizidgedanken führen. Derartige Patienten waren auch in der vorliegenden Studie vertreten.

Literatur

- [1] Beck C., P. Krahl: Experimentelle und feingewebliche Untersuchungen über die Ototoxizität von Kanamycin. Zschr. HNO-Heilkunde 179, 594—610 (1962)
- [2] Dyckerhoff H., W. Gaus: Organspezifische Ribonukleinsäuren. Fortschr. Med. 83, 253—254 (1965)
- [3] Feldmann H.: Hörsturztherapie. Dtsch. med. Wschr. 112, 767—768 (1987)
- [4] 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)
- [5] Lehnhardt E.: Praktische Audiometrie, Thieme, Stuttgart 1978
- [6] Pilgramm M., H. Lamm, K. Schumann: Zur hyperbaren Sauerstofftherapie beim Hörsturz. Laryng. Rhinol. Otol. 64, 351—354 (1985)

- [7] Pilgramm M., K. Schumann: Organspezifische Ribonukleinsäuren beim Hörsturz und M. Menière. Med. Welt 36, 1046—1049 (1985)
- [8] Plath P.: Lärmschwerhörigkeit — Entwicklung, Verlauf, Diagnose. Vortrag auf der Therapiewoche 1988
- [9] Weidauer H.: Beitrag zu objektiv wahrnehmbaren Ohrgeräuschen. Laryng. Rhinol. Otol. 49, 227—230 (1970)

Anschrift des Verfassers: Dr. med. Hermann E. Gottwik, Allgemeinarzt, Bahnhofstraße 5, 73105 Dürna