

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Nicole Rotter)

Vestibulotoxizität als Nebenwirkung platinhaltiger Chemotherapien bei
Patienten mit Kopf-Hals Tumoren

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Silke Schmitz

aus
Düsseldorf
2023

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr.med. J. Ulrich Sommer

INHALTSVERZEICHNIS	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1 EINLEITUNG	5
1.1 Theorie und Thematik	8
1.1.1 Malignome im Bereich Kopf-Hals, Zunge, Mundboden, Nasopharynx, Oropharynx, Larynx und deren Therapie	8
1.1.2 Platinhaltige Zytostatika Cisplatin und Carboplatin	13
1.1.3 Ototoxizität	17
1.1.4 Anatomische Grundlagen des Innenohrs	18
1.1.4.1 Anatomische Grundlagen	18
1.1.4.2 Das vestibuläre System	18
1.1.5 Vestibularisfunktionsdiagnostik	20
1.1.5.1 Der Videokopfimpulstest (vKIT)	23
1.1.5.2 Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP)	26
1.2 Fragestellung und Ziele der Dissertation	29
2 MATERIAL UND METHODEN	30
2.1 Studiendesign und –verlauf	30
2.2 Untersuchung und Messmethoden	31
2.3 Statistische Methoden	32
3 ERGEBNISSE	33
4 DISSKUSION	39
5 ZUSAMMENFASSUNG	44
6 LITERATURVERZEICHNIS	46
7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	53
ANHANG	
8 TABELLENVERZEICHNIS	53
9 LEBENS LAUF	54
10 DANKSAGUNG	55

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

EMG	Elektromyogramm
HPV	humane Papillomaviren
ICT	Induktionschemotherapie
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
cVEMP	cervical vestibulär evozierte myogene Potentiale
oVEMP	okulär vestibulär evozierte myogene Potentiale
VKIT	Videokopfimpulstest
VOR	Vestibuloocculärer Reflex
VSR	Vestibulospinaler Reflex
5-FU	5-Fluoruracil
QOL	Quality of life
PTA	Pure tone Average
N	Nervus
AUC	Carboplatin
CT	Computertomographie
PET CT	Positronen-Emissions-Tomographie
SOAE	spontane otoakustische Emissionen
EOAE	evozierte otoakustische Emissionen
TEOAE	transitorisch evozierte otoakustische Emissionen
DPOAE	Distorsionspunkte der otoakustischen Emissionen

1. EINLEITUNG

Der Begriff der Ototoxizität als Nebenwirkung einer Reihe von Medikamenten, insbesondere Zytostatika, wird häufig gleichwertig zu dem Begriff der Cochleotoxizität verwendet. Die Schädigung des Gehörs und damit verbundene Symptome wie Hörminderung oder Tinnitus sind in zahlreichen Studien untersucht (Savage, Cook, and Waddell 2009). Dahingegen ist der Begriff der Vestibulotoxizität als Nebenwirkung dieser Substanzen auf das Gleichgewichtsorgan weniger untersucht und beachtet. Dabei konnte eine potenziell toxische Schädigung der Bogengänge bereits in Studien nachgewiesen werden. (Vanoverschelde et al. 2021).

Diese Symptome äußern sich in Form von Schwindel, Gangunsicherheit, vor allem im Dunklen, Oszillopsien sowie ein erhöhtes Risiko einer Sturzneigung. Cisplatin ist im Rahmen von plattenepithelialen Carcinomen ein häufig verwendetes Chemotherapeutikum, bei dem bereits eine große Anzahl an Nebenwirkungen beschrieben ist. Neben der bekannten Nephrotoxizität sind darüber hinaus unter anderem Übelkeit, Erbrechen als auch eine Knochenmarksdepletion (Dasari and Tchounwou 2014a) beschrieben.

Auch in der Therapie von plattenepithelialen Kopf-Hals Tumoren ist Cisplatin ein routinemäßig eingesetztes Zytostatikum, das entweder im Rahmen einer adjuvanten Radiochemotherapie als auch einer primären RCT eingesetzt wird (Huguet, Schick, and Pointreau 2017).

Während der Einfluss von Cisplatin auf die cochleären Haarzellen sowohl im murinen Modell als auch in vielen klinischen Studien inzwischen gut verstanden ist und häufig als Ototoxizität bezeichnet wird, obwohl der Begriff der Cochleotoxizität geeigneter erscheint, ist bisher noch nicht viel darüber bekannt, ob bzw. in welchem Ausmaß Cisplatin auch einen schädigenden Einfluss auf die Vestibularorgane besitzt (Ding et al. 2020).

Vestibulotoxizität bezeichnet die bisher weniger betrachtete unerwünschte Nebenwirkung von unterschiedlichen Medikamenten auf den Vestibularapparat. Zu diesen Substanzen zählen neben einer Reihe von Chemotherapeutika, insbesondere wie bereits erwähnt, platin-haltige Zytostatika sowie Aminoglykosidantibiotika, vor allem Gentamicin. Die potenziell toxische Wirkung auf die Gleichgewichtsorgane durch verschiedene Medikamente konnte in zahlreichen klinischen Studien sowie in vitro Versuchen gezeigt werden (Laurell 2019).

Cochleotoxizität ist inzwischen gut untersucht, die Kenntnisse über die Effekte von platin-haltigen Zytostatika auf das vestibuläre System ist bisher deutlich weniger umfangreich. Dies wurde von Prayuenyong et al. in einem Review zu dieser Thematik auch schon hervorgehoben. (Prayuenyong et al. 2018)

Mittels des Video-Kopf Impulstests (vKIT) und der vestibulär evozierten myogenen Potentiale (VEMPS) ist eine differenzierte, rezeptorspezifische Diagnostik möglich (McGarvie et al. 2015) (Rosengren et al. 2019a). Durch diese vestibuläre Testung gelingt die Detektion, Objektivierung und Dokumentation von distinkten Affektionen der Vestibularisorgane.

Klinisch prospektive Studien, die den Effekt platinhaltiger Medikamente sowohl auf den horizontalen Bogengang als auch auf die Otolithenorgane mittels moderner neurootologischer Diagnostik untersuchen, sind bisher nicht bekannt (Bauer, Westhofen, and Kehrl 1992).

Die vorliegenden Studien sind teilweise retrospektiv und/oder beurteilen ausschließlich den vestibulo-okulären Reflex (VOR) mittels bithermischer Testung und/oder rotatorischer Testung, betrachten jedoch nicht die Funktion von Bogengang und Otolithen.

Es ist von großer Relevanz die vestibulotoxischen Effekte unter platinhaltiger Zytostatikatherapie frühzeitig zu erkennen, da eine chronische Gleichgewichts- und Schwindelsymptomatik zu einer deutlich reduzierten Lebensqualität der Patienten führen kann (Quality of life (QoL)). Des weiteren sollte eine vestibuläre Hypofunktion frühzeitig, nach Erkennen mittels vestibulärer Physiotherapie behandelt werden. Die Symptome eines beidseitigen toxisch-induzierten vestibulären Funktionsverlustes wie Beispiel unspezifischer Schwindel und Übelkeit werden mitunter erst verspätet erkannt, da sie als nicht vestibuläre Nebenwirkungen der Zytostatikatherapie interpretiert werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es nun, zu untersuchen, ob es zu einem Verlust bzw. zu einer Reduktion der Gleichgewichtsfunktion unter Chemotherapie mit

platinhaltigen Medikamenten kommt. Hierzu wurde bei 45 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren eine moderne rezeptor-spezifische vestibuläre Funktionsdiagnostik mittels Video-Kopfimpulstest sowie VEMP-Testung sowohl vor Beginn der zytostatischen Therapie als auch im Anschluss daran durchgeführt.

1.1 Theorie und Thematik

1.1.1 Malignome im Bereich des Kopf-Hals

Maligne Tumoren im Bereich des Kopf-Halses gehören weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen (Rettig and D'Souza 2015). In den meisten Fällen handelt es sich dabei um Plattenepithelkarzinome, die von der plattenepithelialen Schleimhaut des oberen Aerodigestivtraktes ausgehen. Diese zeigen häufig ein aggressives Wachstumsverhalten (Ghazawi et al. 2020).

Die Diagnose erfolgt meist erst im vorangeschrittenen Stadium, was in der Regel mit einer schlechteren Prognose für den Patienten einhergeht. Männer sind häufiger als Frauen betroffen (Simard, Torre, and Jemal 2014).

Primäre Ursachen sind Nikotin und Alkoholkonsum, sowie eine schlechte Mundhygiene. Insbesondere der Genuss von hochprozentigem Alkohol, vor allem in Kombination mit Tabakgenuss erhöht das Risiko an einem Malignom im Hals- Kopfbereich zu erkranken (Ghazawi et al. 2020).

Eine Infektion mit dem humanen Papilloma Viren (HPV) insbesondere spezifischer Subtypen (HPV 16,18) können zudem die Entstehung bei lymphoepitheliale Karzinom und Oropharynxkarzinomen begünstigen (Auperin 2020).

Malignome im Bereich Zunge und des Mundbodens:

Die Inzidenz dieser Entität hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen (Podlodowska et al. 2012). Sie kommen gehäuft im Süd-Ostasiatischen Raum vor (Sahu and Kumar 2019). Dabei handelt es sich fast ausschließlich um Plattenepithelkarzinome, welche in den meisten Fällen aus zuvor bestehenden Präkanzerosen, wie z.B. Leukoplakien hervorgehen. Häufig erkranken ältere Menschen, aber auch immer mehr jüngere Personen sind betroffen.

Ursachen sind Nikotin- und Alkoholkonsum, durch mechanische Alterationen, z.B. Druck einer Prothese sowie eine mangelnde Mundhygiene sowie eine virale Infektion mit HPV (Nasman, Du, and Dalianis 2020). Der Genuß von Betelnüssen stellt ebenfalls ein erhöhtes Erkrankungsrisiko dar (Wang et al. 2019).

Symptome äußern sich im Sinne von Schmerzen beim Schlucken sowie Schluckstörungen, Foetor ex ore aber auch durch eingeschränkte Zungenbeweglichkeit.

Bei der Inspektion der Zunge lassen sich vielfach Ulzerationen beobachten, palpatorisch ist eine harte tumoröse Infiltration zu tasten (Bagan, Sarrion, and Jimenez 2010). Nicht selten sind bereits Lymphknotenmetastasen vorhanden. Serologisch dient der Nachweis des HPV-16 Antikörper E6 als früher Marker eines HPV assoziierten Karzinoms. Bei der Bildgebung eignen sich die transcervicale Sonographie gefolgt vom CT und PET-CT (Lang Kuhs et al. 2020).

Durch eine mikroskopische Untersuchung zumeist im Rahmen einer Panendoskopie mit Entnahme einer kleinen Gewebeprobe kann eine histologische Diagnose erfolgen.

Malignome des Nasopharynx:

Malignome des Nasopharynx sind mit ca. 70% die häufigsten epithelialen Tumore des Pharynx. Ursächlich sind genetische Faktoren sowie Umwelteinflüsse wie Nikotinabusus (Kamran, Riaz, and Lee 2015). Eine hohe Inzidenz besteht vor allem im asiatischen Raum, insbesondere bei Chinesen (Titcomb 2001).

Damit verbunden ist auch ein gehäuftes Auftreten des undifferenzierten, anaplastischen Karzinoms, früher lymphoepitheliales Karzinom (Schminketumor). Häufig besteht eine Assoziation zum Epstein- Barr Virus; das Blut der betroffenen Patienten weist meist eine erhöhte Antikörperanzahl auf (Tsang and Tsao 2015).

Im Anschluss an eine erfolgreich abgeschlossene Therapie normalisieren sich die Antikörper Titer und dienen somit als humorale Tumormarker (Lam, Chan, and Lo 2019). Erste Symptome äußern sich durch eine behinderte Nasenatmung, Tubenbelüftungsstörungen sowie schleimig- eitrig Absonderungen. Stauungsbedingt kann eine chronische Rhinosinusitis bzw. ein chronischer ein- oder beidseitiger Paukenerguss auftreten. Gelegentlich beschreiben die Betroffenen eine Epistaxis. Bei fortgeschrittenen Verläufen kann es zur Infiltration der Schädelbasis mit Hirnnervenausfällen kommen (Lee et al. 1997). Die Patienten erleiden im fortgeschrittenen Stadium bei Einbruch in die Orbita Symptome wie Exophthalmus und Doppelbilder. Es kommt vermehrt zu Seh- und Geruchsstörungen. Bei therapieresistenten Kopfschmerzen kann es zu einer Beteiligung der Dura mater gekommen sein. Eine lymphogene Metastasierung erfolgt ein- oder beidseitig entlang des M. sternocleidomastoideus sowie in die nuchalen Lymphknoten (Wei and Sham 2005).

Diagnostisch erfolgen Inspektion, Palpation sowie die Überprüfung der Hirnnervenfunktion.

Durch eine Rhinoskopie kann eine genauere Beurteilung erfolgen. Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Malignoms folgt nach Bildgebung mittels CT und MRT die histologische Sicherung im Rahmen einer Panendoskopie. Des Weiteren erfolgt der Antikörpernachweis des Epstein-Barr-Virus, der vor allem zu Verlaufskontrollen verwendet wird (Guo et al. 2020). Therapeutisch sprechen diese Karzinome häufig gut auf eine Radiochemotherapie an (Ng et al. 2015), zudem sind die chirurgischen Möglichkeiten einer in sano Resektion aufgrund der anatomischen Nähe zur Schädelbasis und Hirnstamm limitiert. Bei Weichteilmetastasen dient eine Neck Dissektion zur Tumorreduktion.

Malignome des Oropharynx:

Diese Tumoren werden unterteilt in Karzinome, Transitorial-Zellkarzinome, lymphoepitheliale Tumore sowie maligne Lymphome. Häufige Ursachen sind Alkohol- und Nikotinkonsum sowie der Nachweis der humanen Papillomaviren 16 und 18 (Tanaka and Alawi 2018).

Männer sind häufiger als Frauen betroffen. Da Malignome im Bereich des Oropharynx erst sehr unspezifische Symptome aufweisen, wird die Krankheit meist erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Dies verschlechtert die Prognose des Patienten (Anderson 2015). Symptome äußern sich über einseitige Schluckbeschwerden sowie Otalgien und kloßige Sprache (Moore and Mehta 2015). Diagnostisch erfolgt wie bei allen Kopf- und Hals-Karzinomen eine Panendoskopie und Mikrolaryngoskopie mit Probeentnahme zur histologischen Sicherung (Davies et al. 2015) sowie das sonographische und CT-radiologische Staging zur Detektion von lymphonodalen oder Fernmetastasen. Eine frühzeitige Metastasierung in die Kieferwinkel Lymphknoten verschlechtert die Prognose (Shingaki et al. 2003). Ziel der Therapie ist eine komplette chirurgische Resektion. Zur Verbesserung des funktionellen Outcomes erfolgt bei ausgedehnten Tumoren die plastische Rekonstruktion des entstandenen Defektes mittels freien oder gestielten Transplantat (Rieger et al. 2007).

Larynxkarzinom:

Das Larynxkarzinom macht in Deutschland ca. ein Drittel aller Kopf-Hals-Tumoren aus und ist die häufigste Entität (Peller et al. 2016). Die Einteilung des Tumors erfolgt je nach Lokalisation. Dabei wird zwischen einem supraglottischen, dem glottischen

Karzinom und dem subglottischen Karzinom unterschieden. Von einem transglottischen Larynxkarzinom spricht man bei Befall mehrerer Etagen. Die Inzidenz für das Larynxkarzinom ist bei Männern höher als bei Frauen. Risikofaktoren sind vor allem Nikotin- und Alkoholkonsum. Nach einer Untersuchung von Peller et al. spiegelt sich in der Inzidenz des Larynxcarcinoms in Deutschland der Nikotinkonsum der deutschen Bevölkerung wider (Peller et al. 2016). Symptome bei Befall der Stimmlippen sind vor allem Dysphonie, reduzierte sprachliche Belastbarkeit sowie laryngeale Missempfindungen, weshalb glottische Larynxkarzinome oft frühzeitig detektiert werden als subglottische Karzinome, die oft erst im fortgeschrittenen Stadium durch Hämoptysen oder Dyspnoe auffallen (Pukander 2000). Entsprechend spiegelt sich dies in den Prognosen der unterschiedlichen Lokalisationen wider: glottische Karzinome haben die beste Prognose während subglottische Karzinome das schlechteste Outcome haben (Pukander 2000).

Die Diagnose wird durch histologische Sicherung im Rahmen einer Mikrolaryngoskopie gestellt, das weitere Staging erfolgt, wie bereits für die übrigen Kopf-Hals-Tumore beschrieben, mittels Sonographie und CT. Eine MRT-Untersuchung ist unter Umständen sinnvoll, um den Tumorbefall der vorderen Kommissur beurteilen zu können. In über 90% handelt es sich um Plattenepithelkarzinome (Rothman et al. 1980). Die Therapie erfolgt meist operativ, ggfs. in Kombination mit einer adjuvanten Radiatio bzw. kombinierten Radio-Chemotherapie. Auch eine primäre Therapie mittels Radiatio zeigt bei umschriebenen Tumoren sehr gute Heilungschancen (Marioni et al. 2006). Bei ausgedehnten Tumorstadien ist trotz der verbesserten chirurgischen, chemotherapeutischen und Bestrahlungsmöglichkeiten unter Umständen eine Kehlkopf-erhaltende Operation nicht möglich, sodass unter weiterhin in Einzelfällen eine totale Laryngektomie indiziert ist (Ahn et al. 2017).

Therapie HNO Tumore:

Therapie der Wahl ist je nach Tumorausdehnung die chirurgische Sanierung im Sinne einer lokalen Resektion mit ggf. adjuvanter Radio-Chemotherapie sowie alternativ die primäre Radio-Chemotherapie.

In den letzten Jahren hat die Bedeutung der Chemotherapie deutlich zugenommen. Früher kamen die zytostatischen Therapien häufig bei lokal- inoperablen Tumoren

sowie beim Bestehen von Fernmetastasen zur Geltung. Heute jedoch ist die Chemotherapie auch in kurativen Situationen, insbesondere beim Wunsch nach Organerhalt, Teil eines multimodalen Therapiekonzept.

In diesem Fall bietet die Induktionschemotherapie (ICT) eine mögliche Alternative zur radikalen Operation.

Induktionschemotherapie gefolgt von Radio-(Chemo) therapie:

Das Konzept wurde erstmals Ende der 80 er Jahre von Jacobs und Mitarbeitern beschrieben für Patienten mit Larynx- und Hypopharynxkarzinom, die primär den Organerhalt wünschten. (Hoffmann 2012) Ein Therapieschema besteht in der Gabe von 2-4 Zyklen Cisplatin sowie einer kontinuierlichen Gabe 5- Fluorouracil gefolgt von einer Radiotherapie, wobei eine Studie im Jahre von 2007 gezeigt hat, dass durch die Dreifachkombination mittels Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil die Ansprechraten bei bis zu 70-80% lagen und damit deutlich höher als bei der Kombination mit Cisplatin und 5- FU (Specenier and Vermorken 2018), (Blanchard et al. 2013).

Jedoch weist diese Therapie ein hohes Nebenwirkungsprofil auf, so dass fast nur Patienten mit adäquatem Allgemein- und Ernährungszustand bei gut erhaltender Nieren- und Leberfunktion in Frage kommen. Dies eignet sich zudem besonders bei Patientin mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor, bei denen eine rasche Tumorverkleinerung erforderlich ist (de Bree et al. 2017).

Eine Alternative bei Wunsch auf Organerhalt stellt die konkominante Radiochemotherapie dar. Auf eine ICT mit anschließender RT folgt eine RCT (Marur and Forastiere 2016; Margalit and Lin 2018). Bei nicht resektablen HNO-Tumoren gilt die konkominante Radiochemotherapie als Goldstandard (Bourhis et al. 2012).

Die simultane Verabreichung des Antikörpers Cetuximab zur RT im Sinne einer Radioimmuntherapie führt zu einem Überlebensvorteil von 20 Monaten (Bonner et al. 2010). Bei rezidierten oder metastasierten Tumoren eignet sich eine palliative Chemotherapie. Diese kann mit Cisplatin als Monotherapie erfolgen oder als Kombination mit einer 5- FU Dauerinfusion. Durch zwei Studien im Jahre 2005 und 2006 wurde die Therapie durch Gabe von Cetuximab erweitert, welches nachweislich einen Überlebensvorteil für die Patienten ergab (Burtness 2005) (Frikha et al. 2018). Ein großes Problem besteht in der Resistenzbildung von Tumorzellen gegenüber Chemotherapeutikta. Studien ergaben, dass bei nicht vorbehandelten

Patienten mit Kopf-Halstumoren kann eine Kombinationschemotherapie mit 5- Fluoracil zu Vollremissionsraten bis zu 90% führen. Bei vorbehandelten Patienten lag die Rate nur noch bei 50 % bei einer medianen Remissionsdauer von ca.3-8 Monaten. (Gosepath 2007). Die genauen Mechanismen der Resistenzentwicklung sind nicht umfassend bekannt. Vermutet wird jedoch Veränderung an zelleigenen Proteinen, die zur Resistenzbildung beitragen (Kartalou and Essigmann 2001).

In der Zwischenzeit haben sich eine Vielzahl von verschiedenen Therapieschemata etabliert. Mit den sogenannte Checkpoint-Inhibitoren (z.B. PD-1, PD-L1), vor allem im Rahmen von klinischen Studien zum Einsatz kommen, (Zolkind and Uppaluri 2017) hat sich in den letzten Jahren das Behandlungsspektrum erneut sehr erweitert. Die individualisierte adjuvante oder primäre Radiochemotherapie ist in den Vordergrund der Behandlung gerückt und wird zukünftig noch mehr starre, etablierte Therapieschemata ablösen, um den betroffenen Patienten die bestmögliche Therapie individuell anbieten zu können.

1.1.2. Platinhaltige Zytostatika wie Cisplatin und Carboplatin

Platinhaltige Komplexverbindungen finden heutzutage häufig ihren Einsatz in der onkologischen Therapie und wurde 1965 von Branett Rosenberg zufällig entdeckt und erstmalig beschrieben (Galanski and Keppler 2006). Anfang der 1970 Jahre kam es zur Zulassung und wurde es erstmalig erfolgreich in der Therapie gegen Hodenkrebs verwendet, wobei bis zu 90% Vollremissionen erreicht werden konnten (Einhorn 1990).

Eines der am häufigsten angewandten Chemotherapeutika ist das Cisplatin, das zu der Gruppe der Alkylantien gehört. (Loehrer and EINHORN 1984)

Die Anwendung erfolgt bei verschiedenen onkologischen Krankheitsbildern, unter anderem beim Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom, bei Hoden- und Blasenkrebs sowie bei Sarkomen und dem Zervixkarzinom (Voigt, Dietrich, and Schmoll 2006).

Es handelt sich dabei um einen planaren cis-Diamin-Komplex mit zweiwertigem Platin als Zentralatom. Nachdem Cisplatin in die Zelle gelangt, wird es aktiviert. Durch die Bildung von Querverbindungen zweier Guanin Basen eines DNA-Stranges kommt es zur Hemmung der DNA-Replikation. Es kommt zum Austausch der Chlor-Atome durch H₂O-Atome zu einem zweifach positiv geladenen Komplex. Dieser

bindet das reaktive Platin unter Mitnahme der NH₃- Gruppen an die DNA- Untereinheiten und übt somit einen zytotoxischen Effekt auf die Zelle aus (Dasari and Tchounwou 2014b). Es kommt zum Funktionsverlust der Zelle und die Apoptose wird eingeleitet. Zudem werden zusätzlich Punktmutationen, Störungen der DNA-Reparatur sowie eine Hemmung der Telomeraseaktivität indiziert (Ghosh 2019).

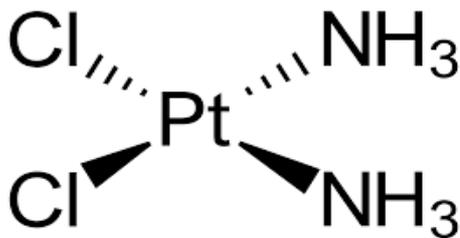


Abbildung 1: Strukturformel Cisplatin

Darstellung eines planaren Komplexes (Cl₂H₆N₂Pt). An beiden Enden finden sich jeweils zwei cis-ständige Chloroliganden und zwei Amminliganden, welche in der Mitte mit einem zentralen Platinom verbunden sind.

Die Anwendung von Cisplatin erfolgt intravenös. Da es durch die Magensäure hydrolysiert werden würde, ist eine orale Anwendung nicht möglich. Durch Bindung an Serumproteine unterliegt es einer dreiphasigen Eliminationskinetik. Die Hauptsubstanz wird renal eliminiert und mit dem Urin ausgeschieden. Die Plasma-halbwertszeit beträgt ca. 30 min. Die renale Clearance ist jedoch nicht linear und richtet sich nach der verabreichten Dosis, der Urinflussrate und der individuellen Variabilität des Ausmaßes der aktiven Sekretion und einer eventuellen tubulären Reabsorption.

Die Dosierung richtet sich nach der Grunderkrankung (Trapa 2021). Cisplatin wird überwiegend als Kombinationschemotherapeutikum angewandt (Boulikas and Vougiouka 2004) aber auch als Sensitizer in der Strahlentherapie eingesetzt (Chougule et al. 1994). Eine weitere Anwendungsmöglichkeit ist die wöchentliche Gabe von Cisplatin mono (Cisplatin weekly).

Da Cisplatin ein ausgeprägtes emetogene Potential besitzt, gehört zu den häufigsten Nebenwirkungen einer Therapie Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle. Die sind heutzutage gut durch Antiemetika wie 5-HT₃-Antagonisten zu behandeln (Costall et al. 1987).

Weitere Nebenwirkungen sind die Nephrotoxizität mit schweren Nierenschäden im Bereich des proximalen Tubulus. Durch Gabe einer Elektrolytlösung in Kombination

mit einer forcierten Diurese können Häufigkeit und Schwere gemindert werden (Madias and Harrington 1978). Als präventive Maßnahme von Platintoxizität gelten vor allem die Detektion potentieller Risikofaktoren: In der Anamnese sollten eine voran gegangene Therapie mit Cisplatin, eine simultane Gabe von Paclitaxel sowie ein vorbestehender Nierenschaden dokumentiert werden. Auch eine Hypomagnesiämie sowie eine Hypalbuminämie bedürfen zuvor einer Therapie. Eine optimale Blutdruckeinstellung des Patienten ist obligat (Madias and Harrington 1978). Während der Anwendung sollte möglichst auf eine gleichzeitige Gabe von potenziell nephrotoxischen Medikamenten wie NSARs und Aminoglykosiden verzichtet werden (Hayati et al. 2016) (Tang et al. 2022).

Neurotoxische Nebenwirkungen beinhalten eine mögliche periphere Neuropathie mit Parästhesien, Krämpfen und Verlust von motorischen Funktionen (Avan et al. 2015). Ebenfalls beschrieben sind die bereits erwähnten cochleotoxischen Effekte mit Einbußen des Hörvermögens (Langer et al. 2013). Cisplatin darf nur unter strenger Abwägung der Indikationsstellung bei Patienten mit renaler Dysfunktion, Myelosuppression, Beeinträchtigung der Hörfunktion, bekannte platin-induzierte Neuropathie sowie bei stillenden Patientinnen eingesetzt werden. Eine Verabreichung in Kombination mit Lebendimpfstoffen, Gelbfieberimpfstoff sowie die Kombination mit Phenytoin stellen eine Kontraindikation dar (Cooley, Davis, and Abrahm 1994).

Bei Schwangeren kann Cisplatin fetotoxisch wirken, so dass die Anwendung nur in klinisch gerechtfertigter Indikation erfolgen darf (Zemlickis et al. 1994). Darüber hinaus wird nach Beendigung der Therapie eine Kontrazeption für 6 Monate empfohlen.

Ein Abkömmling von Cisplatin ist das Carboplatin. Es gehört ebenfalls zu der Gruppe der Alkylatien und ist ein sehr verbreitetes Chemotherapeutikum mit gleichem, jedoch langsamerem Bioaktivierungsweg (Rixe et al. 1996).

Carboplatin wird neben der Therapie bei epithelialen Neoplasien wie Kopf-Hals-Tumoren auch in der Therapie beim Ovarial- und Zervixkarzinom sowie beim Mammakarzinom, dem kleinzelligem Bronchialkarzinom und beim Hodenkarzinom angewendet. Zentral befindet sich wie beim Cisplatin ein komplex gebundenes Platinion. Nach Passieren der Zellmembran erfolgt die Aktivierung des Carboplatins. Durch die Quervernetzung von Guanin-Basen kommt es zum Replikationsstopp

der DNA und der Zelluntergang wird herbeigeführt. Carboplatin ist weniger reaktiv als Cisplatin da es deutlich weniger an Plasmaproteine gebunden, was häufig höhere Konzentrationen erforderlich macht (Di Pasqua, Goodisman, and Dabrowiak 2012).

Die Gabe erfolgt intravenös und wird überwiegend renal eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt ca. 90 Minuten. Die empfohlene Dosierung von Carboplatin (AUC) erfordert eine normale Nierenfunktion mit einer Kreatinin Clearance von 60ml/min.

Carboplatin findet häufig Anwendung in Kombination mit anderen Zytostatika wie Taxane, Gemcitabine und Vinorelbine, kann aber auch als Monotherapie verabreicht werden. Die Nebenwirkungen zeigen deutlich weniger neurotoxische, ototoxische und emetogene Effekte als das Cisplatin (Go and Adjei 1999). Beschrieben ist jedoch eine ausgeprägte myelosuppressive Wirkung insbesondere eine Thrombozytopenie (Woloschuk, Pruemer, and Cluxton Jr 1988) (Cavaletti et al. 1998).

Als weitere Nebenwirkungen werden gastrointestinale Symptome wie Diarrhoe und Obstipation sowie Übelkeit und Erbrechen beschrieben. (Du Bois et al. 1996)

Carboplatin darf nicht bei einer nachgewiesenen Überempfindlichkeit, bei blutenden Tumoren, Niereninsuffizienz, Exsikkose, Knochenmarksdepression angewandt werden. Auch eine Gabe bei Kindern ist nur nach strenger Indikationsstellung gerechtfertigt (Lanvers - Kaminsky et al. 2017).

Tierstudien konnten bei Ratten nach Gabe von Carboplatin einen embryotoxischen Effekt sowie eine teratogene Wirkung nachweisen, so dass die Anwendung in der Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht empfohlen wird und nur nach strenger Indikationsstellung verabreicht werden darf (Smith et al. 2014).

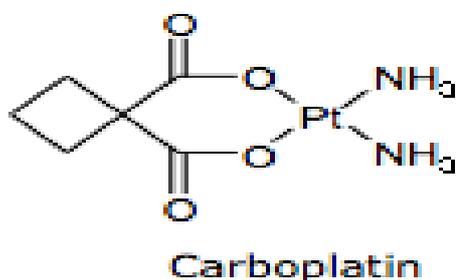


Abbildung 2 Strukturformel Carboplatin

Die Abbildung zeigt ein komplex gebundenes Platinom. (C₆H₁₂N₂O₄Pt).

Komplexiert ist dies mit 2 Ammoniakgruppen und einem Cyclobutan-Dicarboxyl Rest.

1.1.3 Ototoxizität

Unter Ototoxizität versteht man im Allgemeinen schädigende Noxen, welche die Funktion des Innenohres reversibel oder irreversibel herabsetzen können (Rybak and Ramkumar 2007). Die Nomenklatur ist jedoch ungenau, da häufig der Begriff der Ototoxizität häufig gleichgesetzt wird mit einer Schädigung der Cochlea und es zu keiner sprachlichen Differenzierung zwischen Cochlea und Vestibularapparat kommt.

Sind jedoch nur die cochleären Rezeptoren bei einer Schädigung betroffen, so spricht man korrekterweise von Cochleotoxizität, bei isolierter Schädigung der vestibulären Haarzellen von Vestibulotoxizität. Nur wenn sowohl Cochlea als auch der Vestibularapparat betroffen sind, liegt im eigentlichen Sinne des Wortes eine Ototoxizität vor.

Als potenzielle Noxen unterscheidet man zwischen biologischen, physikalischen und chemischen Substanzen, wobei die chemischen Substanzen besonders hervorzuheben wären. Neben Gefahrenstoffen und Genußmittel sind vor allem Medikamente von besonderer Bedeutung (Rybak and Ramkumar 2007; Walther, Hülse, et al. 2015). Ototoxische Substanzen sind neben den bereits erwähnten Zytostatika unter anderem Antibiotika wie das Aminoglykosidantibiotika Gentamicin, welche zu einer irreversiblen Schädigung der Innenohrfunktion führen können. Auch die Anwendung von Salizylaten wie Aspirin und die Anwendung von Diuretika kann zu einer reversiblen Veränderung der Hörfähigkeit führen (Walther, Hülse et al., 2015). Ototoxische Wirkungen wurden bereits in der Antike durch die Behandlung von Chininen beschrieben. Trotz Weiterentwicklung der Antibiotika und Chemotherapeutika mit geringerem cochleotoxischen Potenzial treten immer wieder irreversible Schädigungen der Hörfunktionen auf (Huth, Ricci, and Cheng 2011).

Das Monitoring ototoxischer Hörstörungen erfolgt mittels diverser subjektiver und objektiver Testmethoden (Govender et al. 2020). Vestibulotoxische Schädigungen können mittels Videokopffimpulstest sowie vestibulär evozierten myogenen Potentialen (VEMP) seitenspezifisch nachgewiesen werden und erlauben eine frühzeitige Erfassung von Veränderungen, welche sich im Zeitintervall quantifizieren lassen (Walther, Hülse, et al. 2015; Walther, Hülse, et al. 2015).

1.1.4. Anatomische Grundlagen des Innenohrs

1.1.4.1 Anatomische Grundlagen

Das Innenohr befindet sich im Felsenbein und umfasst das Hör- und Gleichgewichtsorgan. Dieses besteht aus der Cochlea und dem vestibulären System mit den drei Bogengängen und den beiden Maculaorganen von Sacculus und Utriculus.

Die Cochlea umfasst das Hörsinnesorgan, welches sich spiralartig aufwindet. Die Lamina spiralis ossea teilt die Schneckendrehungen in zwei Etagen, die Scala vestibuli und die Scala tympani. Diese sind mit Perilymphe, einer natriumreichen, kaliumarmen Flüssigkeit gefüllt. Sie entstammt zu einem kleinen Teil aus Liquor cerebrospinalis und aus einem Teil aus Filtration des Blutes. An ihrer Spitze sind beide Skalen über das Helicotrema miteinander verbunden. Die Scala vestibuli öffnet sich in den Vorhof, die Scala tympani grenzt an die mediale Paukenhöhlenwand, welche den Abschluss zum Mittelohr bildet. Die Basalwindung der Cochlea wölbt sich als Promontorium in die Pauke vor. Zwischen der Scala vestibuli und der Scala tympani befindet sich der Ductus cochlearis, welcher mit Endolymphe gefüllt ist, einer kaliumreichen, natriumarmen Flüssigkeit. Die Reißner Membran trennt die Scala vestibuli vom Ductus cochlearis, die Basalmembran grenzt die Scala tympani ab. Die Basalmembran nimmt in Ihrer Breite zur Schneckenspitze hinzu. Dadurch erfolgt die Entstehung höherer Frequenzen an der Schneckenspitze, die von tieferen Frequenzen an der Schneckenspitze (Tonotopie) (ADEs et al. 1974).

Der Basalmembran liegt das Cortiorgan auf und wird von der Membrana tectoria bedeckt, welche mit den Sinneszellen der äußeren Haarzellen in Verbindung steht. Im Cortiorgan befinden sich Stützzellen und die Sinneszellen, bestehend aus einer Reihe inneren Haarzellen und drei Reihen äußerer Haarzellen (Engström 1951).

1.1.4.2 Das vestibuläre System

Das vestibuläre System beinhaltet die Gleichgewichtsorgane des Menschen.

Der knöchernen Vorhof befindet sich zwischen Cochlea und Bogengängen im Innenohr in der Felsenbeinpyramide. In der Tiefe befinden sich die zueinander senkrecht stehenden Maculaorgane Sacculus und Utriculus, welche über den Ductus

utrículo-sacculus miteinander verbunden sind. Die in den Maculaorganen vorhandenen Sinneszellen ragen in eine gallertartige Otolithmembran. Aufgabe der Maculaorgane ist es, die Haltung des Kopfes in Bezug zur Schwerkraft und linearen Beschleunigung zu registrieren. Zur Wahrnehmung vertikaler Beschleunigungsreize dient der Sacculus, zur Wahrnehmung horizontaler Beschleunigungsreize der Utriculus (Khan and Chang 2013).

In den drei Hauptebenen stehen die, mit Endolymphe gefüllten, Bogengänge zueinander, welche sich am Ende in die Ampulle erweitern.

Die Ampulle beinhaltet Sinneszellen, welche in die Cupula ragen. Aufgabe der Sinneszellen ist die Detektion von Winkelbeschleunigungen, welche bei Drehbewegungen durch die Trägheit der Endolymphe zur Auswölbung der Cupula mit Auslenkung der Zilien führt.

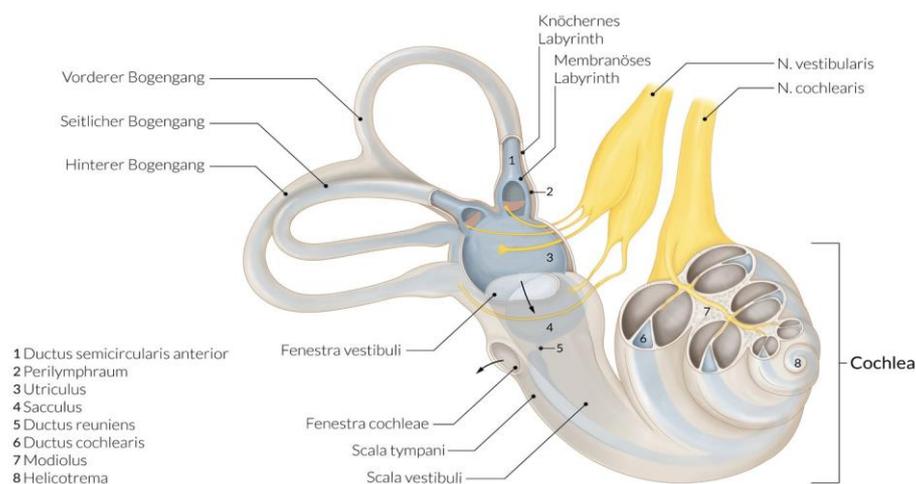


Abbildung 3: das vestibuläre System

Abgebildet sind die zentral gelegenen Makulaorgane Sacculus und Utriculus. Umgeben vom Perilymphraum liegen Sie im Vestibulum Labyrinthi. Diese befindet sich zwischen den Bogengängen und der Cochlea.

Über die Fortsätze der Sinneszellen erfolgt die Reizwahrnehmung. Aufgrund ihrer Massenträgheit kommt es bei Bewegungen des Kopfes zu Beschleunigungen, die wiederum zur Verschiebung der Zilien gegenüber der Otolithmembran führt. Es kommt zu einer Scherbewegung der Stereozilien und ein entsprechender Nervenimpuls wird ausgelöst (Kingma and Van de Berg 2016).

Die Informationen des Nervenimpulses gelangen über afferente Nervenzellen in das Ganglion vestibulare. Es besteht aus bipolaren Neuronen unterteilt in eine Pars superior und eine Pars inferior. Die Axone bilden den N. vestibularis und enden in den vier Vestibulariskernen am Boden der Rautengrube. Die topisch angeordneten Vestibulariskerne bestehend aus dem Nucleus vestibularis superior, inferior und medialis, leiten ihre Efferenzen zu unterschiedlichen Zielen. Einige Fasern gelangen in den Tractus vestibulospinalis im Rückenmark zur Stabilisierung eines aufrechten Standes. Vestibulozerebelläre Fasern erreichen den Lobus flocculonodularis im Archicerebellum.

Über den aufsteigenden Teil des Fasciculus longitudinalis medialis werden die Augenmuskelkerne erreicht. Weitere Efferenzen gelangen zum Thalamus und zum Cortex zur Entstehung vom räumlichen Empfinden sowie zum Hypothalamus zur vegetativen Regulation (Tascioglu 2005).

1.1.5. Vestibularisfunktionsdiagnostik

In den letzten beiden Jahrzehnten wurde die klassische Vestibularisdiagnostik durch neue, objektive Untersuchungsmethoden, wie z.B. dem VKIT und der VEMP-Testung erweitert. Erst durch diese neuen Methoden ist eine objektivierbare Detektion auch subklinischer Affektionen der Vestibularorgane möglich geworden. Diese Methoden erscheinen daher am geeignetsten, um die o.g. Fragestellung zu beantworten. Im Folgenden soll nun ein Überblick über die neuroanatomischen Grundlagen der Vestibularisdiagnostik gegeben werden sowie die klassischen diagnostischen Testverfahren und die neuen Untersuchungsmethoden beschrieben werden.

Die Vestibularisdiagnostik dient der Feststellung und Objektivierung eines vestibulär bedingten Schwindels. Richtungsweisend sollte eine genaue Schwindelanamnese über mögliche Ursachen der vestibulären Störung erhoben werden, welche durch standardisierte Fragebögen erweitert werden kann (Jacobson and Newman 1990). Je nach Anamnese, Symptomatik und klinischen Vorbefunden kann eine individuell gesteuerte klinische Diagnostik erfolgen.

1. Die Reflexbögen:

Im Rahmen der klinischen Gleichgewichtsuntersuchung spielen Hirnstammreflexe, der vestibulospinale Reflex (VSR) und der vestibulooculäre Reflex (VOR), eine bedeutende Rolle (Goldberg and Cullen 2011).

Der VSR, auch sacculocollicher Reflex, dient der Stabilisierung der Körperhaltung bei einer Erregung des Gleichgewichtsorgans durch eine Kopfbewegung. Durch Reizung des Vestibularorgans wird ein Reflexbogen aktiviert, in dem die Vestibulariskerne einbezogen sind. Über bilateral verlaufende Nervenfasern des Tractus vestibulospinalis und des N. Accessorius erfolgt die myocervikale Antwort, die Kontraktion des M. sternocleidomastoideus. Es kommt zu einer ipsilateralen Inhibition mit nachfolgender Exzitation. Diese Änderungen der Muskelpotentiale können durch die cVEMP Messung dargestellt und objektiviert werden. (Rosengren et al. 2019b)

Zur klinischen Testung des VSR eignen sich unter anderem Tests, wie der Romberg-Versuch und der Tretversuch nach Unterberger um eine mögliche Fallneigung zu untersuchen (Khasnis and Gokula 2003).

Der VOR ermöglicht eine stabile visuelle Wahrnehmung, auch bei plötzlicher Kopfdrehung. Dies erfolgt durch eine Verschaltung der Bogengänge mit den Kernen der Augenmuskeln. Durch Drehbewegungen um jegliche Achse und linearen Beschleunigungen erfolgt die Erregung der Otolithenorgane und der Reflex wird ausgelöst. Durch Interaktion und Beeinflussung von Drehbewegungen sowie lineare Beschleunigung resultiert ein stabiles Bild auf der Retina. (Feldman and Zhang 2020)

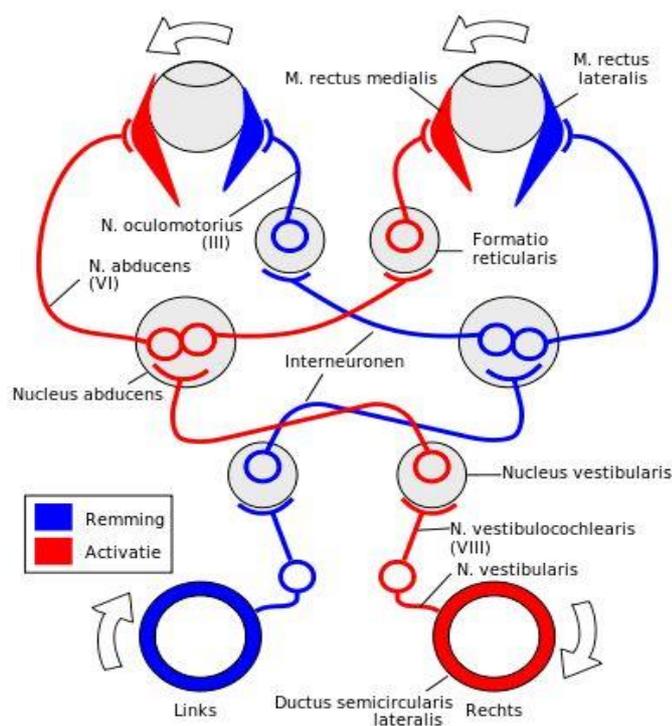


Abbildung 4: der vestibulookkuläre Refelex (VOR)

Darstellung der Verschaltung der Ducti semicirculares des Organon vestibulare mit den Nervenkerneln des Nucleus nervi oculomotorii, des Muskulus nervi trochlearis sowie des Nucleus motorius nervi abducentis.

2. Klassische Vestibularisdiagnostik:

Zu den klassischen Symptomen bei Störungen des Vestibularsystems gehört vor allem Schwindel und das Auftreten eines Nystagmus. Diese unwillkürliche, rhythmische Augenbewegung besteht aus einer langsamen Auslenkung des Bulbus oculi in eine Richtung gefolgt von einer schnellen Rückstellbewegung, einer sogenannten Sakkade. Tritt ein solcher Nystagmus plötzlich z.B. im Rahmen eines akuten einseitigen Gleichgewichtsausfalles auf, spricht man von einem Spontannystagmus, der zumeist visuell supprimiert werden kann. Unter Nutzung einer Frenzel-Brille, die eine Fixation sowie scharfes Sehen verhindert, kann ein Spontannystagmus deutlich besser beurteilt werden. Neben dem Provokationsnystagmus, bei dem der Kopf des Patienten ruckartig auf eine Seite gedreht wird, gibt es einen durch Lagerung hervorgerufenen Nystagmus, den sogenannten Lagerungsnystagmus (Tarnutzer and Straumann 2018). Zur Dokumentation von Augenbewegungen eignet sich die sogenannte Nystagmographie, die heutzutage zumeist durch eine Video-basiert aufzeichnet (Hoffmann 2002).

Neben der Nystagmographie dient die kalorische Prüfung als klassische Untersuchung zur Erkennung und Überprüfung seitengetrennter Funktionsstörungen des Vestibularapparates.

Kalorische Testung:

Durch Spülen eines Gehörganges mit kaltem oder warmem Wasser kann ein physiologischer Nystagmus provoziert werden. Die durch diese bithermische Spülung hervorgerufene Temperaturänderung führt zu einer Reizung des horizontalen Bogenganges, indem sich die im Bogengang befindende Endolymphe verschiebt und hierdurch eine Erregung der vestibulären Haarzellen erfolgt. Als neuronale Antwort resultiert ein Nystagmus, der mittels Videonystagmographie registriert und ausgewertet wird. Verglichen werden nun die Geschwindigkeiten der evozierten Nystagmen sowie die Latenz bis zum Einsetzen der Augenbewegungen (Gonçalves, Felipe, and Lima 2008). Moderne kalorische Systeme registrieren dies automatisch und werten die entstehenden Antworten gemäß der Jongkees-Formel aus. (Jongkees, Maas, and Philipszoon 1962)

1.1.5.1 Der Videokopfimpulstest (vKIT)

Diagnostisch kann die Funktion des Vestibularapparates durch den Kopfimpulstest Seiten- sowie frequenzspezifisch untersucht werden.

Der nach den Erstbeschreibern auch als Halmagyi-Cuthoys- beschriebene Kopfimpulstest wurde im Jahre 1988 entwickelt und setzte sich gegenüber der scleral-search-Coil Technik als Goldstandard zur Quantifizierung einer Störung im Bereich der Bogengänge durch (Halmagyi and Curthoys 1988; Halmagyi et al. 2017).

Bei der scleral-search coil Messung handelt es sich um ein objektives Untersuchungsverfahren zur Beurteilung des Vestibularapparates. Der Patient trägt hierbei spezielle Kontaktlinsen, womit ein VOR-Defizit quantitativ dargestellt werden kann und Overt- sowie Covert-Refixationssakkaden erkennbar werden. Nachteilig ist jedoch, dass es sich dabei um eine sehr aufwendige, kostenintensive Methode handelt und das Tragen der Linsen für den Patienten sehr unangenehm ist. (Robinson 1963)

Der Kopfimpulstest ist klinisch einfach, für jede Altersgruppe, insbesondere für Kinder geeignet und am Krankenbett durchführbar (Hulse et al. 2015).

Dabei steht der Untersucher vor dem Patienten und bewegt dessen Kopf mit leichten, ruckartigen Bewegungen um 10-20° nach lateral. Der Patient fixiert dabei visuell einen bestimmten Punkt, während der Untersucher auf die Augenbewegungen achtet. Kommt es bei der Rotation des Kopfes zu einer Rückstellbewegung der Augen, deutet dieses auf eine Fehlfunktion der Bogengänge hin (Halmagyi and Curthoys 1988). Dabei unterscheidet man zwischen Overt- und Covert-Sakkaden. Overt-Sakkaden treten zeitlich nach der Kopfbewegung auf und sind ein Zeichen für die Unterfunktion der Bogengänge, welche vom Untersucher mit dem bloßen Auge gut erkennbar sind. Sie sprechen für eine akute peripher vestibuläre Störung. Schwieriger wird es für den Untersucher, die Covert-Sakkaden zu evaluieren. Man spricht hier auch von verborgenen Sakkaden, die während der Kopfrotation auftreten und mit bloßem Auge nicht gut erkennbar sind. So können die Covert-Sakkaden einen fehlenden VOR sowie einen Komplettausfall des Vestibularsystems kaschieren (Weber et al. 2008). Um diese Methode objektivierbar machen zu können, entwickelte die Gruppe um MacDougall et al. ein neues apparatives Verfahren, den Video-Kopfimpulstest. Sie dient der objektiven und quantitativen Analyse, um Kopf- und Augenbewegungen zeitlich zu vergleichen und darzustellen (MacDougall et al. 2009).

Der Patient trägt dabei eine spezielle Sportbrille, an der eine kleine Infrarotkamera befestigt ist sowie ein Minigyroskop zur Messung der Kopfbewegungen.

Die Brille wird ähnlich wie eine Schwimmbrille mit einem Gummiband am Kopf fixiert und ein Verrutschen der Brille so verhindert. Die Brille ist per USB an einen Laptop angeschlossen, so dass die Messungen direkt auf einen Computer gelangen. Die dargestellten Graphen werden automatisch nach 40ms, 60ms und 80ms auf dem Bildschirm dargestellt und können bereits während der Durchführung interpretiert werden.

Der Untersucher steht dabei hinter dem Patienten und dreht dessen Kopf mehrfach um 10-20 Grad zur Seite. Gemessen werden die Geschwindigkeit der Augenbewegung sowie die Geschwindigkeit der Kopfbewegung, die am Ende auf dem Bildschirm des Untersuchers zu erkennen sind. Es entstehen mehrere Graphen aus Kopfgeschwindigkeit und Augenbewegung, die eine einfache Beurteilung der vestibulären Funktion ermöglichen. Zusätzlich wird der VOR-Gain ermittelt,

welcher das Verhältnis zwischen Augen- und Kopfbewegungen beschreibt. Im Idealfall liegt dieses Verhältnis bei 1, das bedeutet, dass sich das Auge genau entgegengesetzt zur Kopfdrehung bewegt und das visuell fixierte Ziel dabei nicht verlässt. Werte zwischen 0.8 und 1 gelten als normwertig. Darunter liegende Werte gelten als pathologisch. Liegen die Werte über 1, muss von einer Fehlmessung ausgegangen werden, da die Augenbewegung nicht vor der Kopfdrehung erfolgen kann. Eine Ausnahme wäre ein Spontannystagmus. (Weber et al. 2009; Halmagyi et al. 2017)

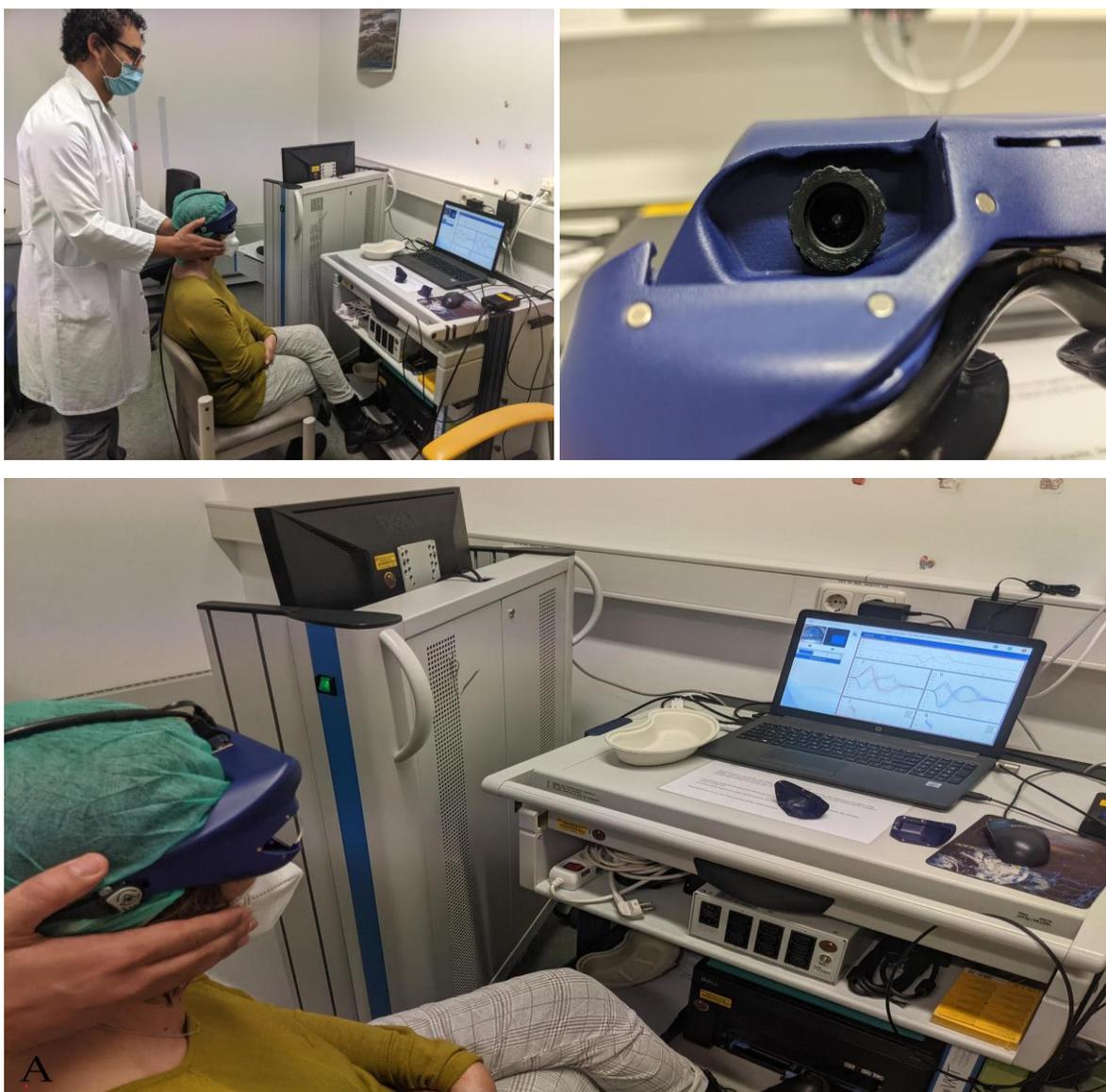


Abbildung 5

1.) Darstellung der Untersuchungssituation. Die Patientin sitzt auf dem Untersuchungsstuhl mit dem Blick nach vorne, um die an der Wand markierten Punkte mit den Augen zu fixieren, Der Untersucher steht hinter der Patientin und führt die Kopfbewegungen durch 2.) Nahaufnahme der verwendeten Videobrille 3.) Während der Untersuchung werden die Ergebnisse auf dem Bildschirm des Laptops angezeigt und können von dem Untersucher direkt beurteilt werden

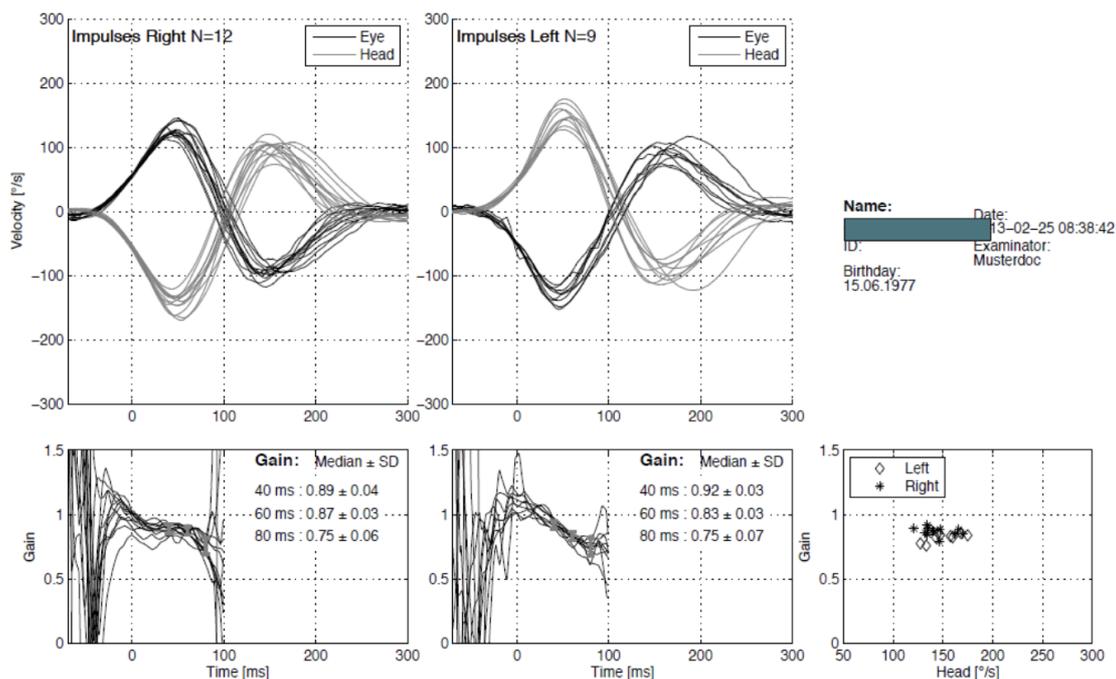


Abbildung 6

Gezeigt ist die Auswertung eines vKIT. Zu sehen sind die Ergebnisse für den rechten und linken horizontalen Bogengang. Dargestellt ist ein Normalbefund. Im oberen Bereich sind die Augen- bzw. Kopfbewegungen zu sehen, im unteren Bereich ist die automatisierte Auswertung des Gains dargestellt.

1.1.5.2 Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP)

Die cervicale VEMP-Testung (cVEMPs) wurde im Jahre 1992 erstmalig von Colebatch und Halmagyi beschrieben und ermöglicht eine Testung der Otolithenfunktion (Colebatch and Halmagyi 1992). 2004 wurde ergänzend die Ableitung der äußeren Augenmuskeln dargestellt (oVEMP) (Brantberg 2009; Walther, Hormann, and Pfaar 2010). Untersucht werden die akustisch sensitiven Zellen von Sacculus (cVEMP) und Utriculus (oVEMP).

Grundlage der cVEMPs ist die Auslösung eines vestibulocollicischen Reflexes (VSR) unter anderen mittels Luftleitungsstimulation in Form eines unphysiologischen, akustischen Signals mit kurzer Latenz, welcher über ein Oberflächen EMG am M. sternocleidomastoideus detektiert und als inhibitorisches biphasischen Muskelpotential objektiviert werden kann. Es kommt zu einem initial positiven Ausschlag nach 13 ms (p13) gefolgt von einem sekundär negativen Ausschlag nach ca. 23ms (n23) (Meyer, Vinck, and Heinze 2015; Rosengren, Welgampola, and Colebatch 2010). Die Sacculusfunktion kann ebenfalls mittels auditorischer sowie auch mittels galvanischer und taktile Reizung durch die oVEMPs beurteilt werden.

Dabei wird die Elektrode des EMG am M. rectus sowie M. obliquus superior bei vertikalem Blick positioniert.

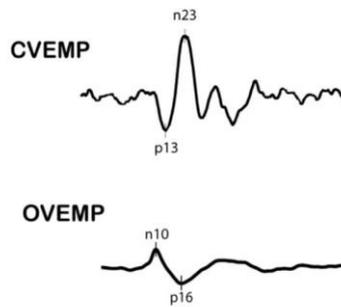


Abbildung 7: Die Abbildung zeigt die Positionierung der Elektroden (links) bei der cVEMP Testung sowie beispielhafte Ergebnisse und EMG-Ableitungen bei cVEMPs (rechts oben) und oVEMPs (rechts unten)

Mittels vestibulooculärem Reflex (VOR) kommt nach einer initialen Exzitation, durch ein primär negatives Potential nach ca. 10ms (n10), zu einem sekundär positiven Potential mit einem Höhepunkt nach ca. 15ms (p15) (Rosengren, Welgampola, and Colebatch 2010).

Die Amplitude der positiv-negativ Antwort ist stark von der Lautstärke des akustischen Signals abhängig. Weitere Einflüsse sind die Vorspannung der Muskulatur, das Hörvermögen sowie das Alter des Patienten. Ab einem Lebensalter von 70 Jahren nimmt die Amplitude stetig ab (Agrawal et al. 2012), die Reflexschwelle steigt mit höheren Latenzzeiten, so dass auf bestimmte Referenzbereiche für die entsprechenden Altersklassen beachtet werden müssen.

Die Diagnostik der VEMP eignet sich zur Beurteilung der Otolithenfunktion u.a. der Diagnostik bei M.Meniere, benignen paroxsmalen Lagerungsschwindel, Otosklerose oder peripher vestibulären Defiziten wie einer Neuritis vestibularis. Ihren besonderen Stellenwert haben sie darüber hinaus in der Diagnosefindung von superioren Bogengangshiszenzen (Zuniga et al. 2013).

Einen zunehmenden Stellenwert haben sie inzwischen auch im Rahmen der Hirnstammdiagnostik von Patienten mit multipler Sklerose erhalten (Eleftheriadou et al. 2009; Gabelić et al. 2015).

1.2 Fragestellung und Ziele der Dissertation

Sowohl im murinen Modell als auch anhand von klinischen Studien ist der ototoxische Effekt von platinhaltigen Chemotherapeutika bereits untersucht. Häufig wird hier jedoch vor allem der toxische Effekt auf die Cochlea betrachtet, die potenzielle Schädigung des Vestibularapparates wurde in der Regel bisher vernachlässigt und nicht untersucht. Dennoch führen jedoch vor allem Schwindelbeschwerden zu einer ausgeprägten Einschränkung der Lebensqualität der Patienten und können mitunter Stürze hervorrufen. Durch eine Weiterentwicklung der vestibulären Diagnostik in den letzten 20 Jahren ist es inzwischen möglich geworden, auch subtile vestibuläre Unterfunktion frühzeitig objektiv und seitengetreunt detektieren zu können.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher an einem Kollektiv von 45 Patienten, die sich zwischen 11/2014 und 10 /2017 aufgrund einer malignen Erkrankung im Kopf-Halsbereich einer platinhaltigen Chemotherapie unterziehen mussten, untersucht, inwieweit durch die platinhaltige Chemotherapie ein vestibulotoxischer Effekt ausgelöst wird. Um eine Änderung der Gleichgewichtsfunktion messen zu können, wurden hierzu objektive vestibuläre Testverfahren wie der vKIT und die VEMP-Diagnostik vor und nach erfolgter zytostatischer Therapie standardmäßig erfasst. Um auch einen möglichen toxischen Einfluss auf die Cochlea nachweisen zu können, erfolgte zudem eine audiologische Diagnostik.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1. Studiendesign und -verlauf:

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine prospektive, monozentrische Studie, die in der Klinik für Hals, Nasen und Ohrenheilkunde im Universitätsklinikum Mannheim durchgeführt wurden. Zwischen November 2014 und Oktober 2017 wurden 45 Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich einer Radiochemotherapie (RCT) bei Kopf-Halstumoren unterzogen. Dies erfolgte nach Erhalt des Ethikvotums (2014-567N-MA) durch die medizinische Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim, Ruprechts-Karls- Universität zu Heidelberg. In diese prospektive, monozentrische Studie wurden einwilligungsfähige Frauen und Männer zwischen 18 und 99 Jahren, bei denen eine adjuvante platinhaltige oder eine primäre Radiochemotherapie zur Behandlung von Kopf- Halstumoren durchgeführt wurde, eingeschlossen. Alle in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor. Eine bereits erfolgte Behandlung mit einer platinhaltigen Substanz sowie ein schon vorbestehendes vestibuläres Grundleiden führten zum Ausschluss der Studie.

Vor Beginn und nach Abschluss der Therapie (ca. 6 Wochen) sowie nach 3 Monaten im Rahmen der Tumornachsorge erhielten die Patienten ein vestibuläres Assessment, bestehend aus einer Anamnese, der Durchführung eines horizontalen Videokopfimpulstest (vKIT) sowie okkulär und vestibulär evozierter myogener Potenziale (VEMPs).

Des Weiteren erfolgten zur Beurteilung der möglichen Cochleotoxizität zu allen 3 Zeitpunkten die Durchführung eines Reintonaudiogramm. Die simultan durchgeführte Radio-Chemotherapie erfolgte mit Gabe von Cisplatin und 5 –Fluoruracil. Cisplatin wurde im Rahmen des Schemas in Woche 1 und 4 mit einer Dosierung von 80mg/m² verabreicht.

2.2 Untersuchungen und Messmethoden:

Der Videokopfimpulstest:

Mittels tragbarem Video-Okkulographie-System (EyeSeeCam, München, Deutschland) wurde die vKIT-Untersuchung durchgeführt. Mittels Hochgeschwindigkeits-Infrarotkamera und einem eingebauten Beschleunigungsmesser werden Kopf- und Augenbewegungen mit einer Abtastrate von 250 Hz gemessen. Dabei konnte der vestibulookkuläre Reflex (VOR) während der horizontalen Kopfimpulse quantitativ bewertet werden. Zur seitlichen Position betrug die Zielkopfgeschwindigkeit 100-200°/s mit Amplituden zwischen 5° und 15°. In der horizontalen Ebene erfolgten mind. 15 Impulse/ Seite. Der mittlere Gain bei 40ms, 60ms und 80ms sowie das Auftreten von Catch-up Sakkaden wurden als Zielgrößen festgelegt.

cVEMP:

Zur Bestimmung der cervikalen VEMP-Testung wurde ein Tonburst-Stimulus (500 Hz, 125dB SPL, Anstiegs-/Abfallzeit je eine ms, Plateau 2 ms) mit einer Wiederholungsrate von 5/s genutzt, der monaural präsentiert wurde. Mittels Oberflächenelektroden wurden elektromyographischen Veränderungen des Muskulus sternocleidomastoideus abgeleitet. Die Antworten wurden auf 100 Stimuli gemittelt. Die ersten positiven und negativen Peaks, die zwischen 13 und 23 ms aufgezeichnet wurden, wurden als p13- und n23-Antworten ermittelt.

oVEMP:

Bei der Untersuchung der okulären VEMP-Testung wurden die Patientinnen und Patienten gebeten, den Blick nach oben zu richten. Als auditorischer Reiz wurde ebenfalls der schon beschriebene Tonburst verwendet. Die Stimuli wurden auf 50 Stimuli gemittelt. Die ersten negativen und positiven Peaks der VEMP- Reaktion des Auges nach Beginn des Stimulus wurden als n1 und p1 bezeichnet. Im Falle einer nicht zu identifizierenden n1- Antwort wurden die O-VEmps als nicht vorhanden gewertet.

Reintonaudiogramm:

Bevor das Reintonaudiogramm durchgeführt werden kann, erfolgt zunächst eine Otoskopie zum Ausschluss einer Schalleitungsstörung oder anderer Pathologien. Im Anschluss erfolgt die standardisierte Messung der Luftleitungshörschwelle bei 250 Hz, 500 Hz, 1000Hz, 2000 Hz, 4000Hz und 8000Hz. Daraufhin wurde die durchschnittliche Hörschwelle (Pure-Tone-Average (PTA)) aus den getesteten Frequenzen 500, 1000, 2000, und 4000Hz jeweils pro Seite errechnet. Alle Tests wurden in einer schallgedämpften Kabine mit regelmäßig kalibrierten Geräten (ANSI S3.6-1996) durchgeführt.

2.3 Statistische Methoden

Die statistische Ausarbeitung erfolgt mittels SPSS Statistics 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Vor Beginn der Studie wurde eine Power-Analyse durchgeführt, um die Stichprobengröße zu bestimmen. Hier zeigte sich eine Stichprobengröße von >40 Teilnehmer als ausreichend, um signifikante statistische Änderungen nachzuweisen. Für alle nicht normalverteilten Testergebnisse der Vestibularis-Tests wurde der normparametrische Wilcoxon-Rang-Summen-Test verwendet, normalverteilte Testergebnisse mittels t-Test. Darüber hinaus erfolgte eine deskriptive Auswertung der übrigen Parameter wie Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation und –Stadium der eingeschlossenen Patienten. Ein p-Wert<0,05 wurde als statistisch relevant betrachtet.

3 ERGEBNISSE:

Insgesamt wurden 45 Patienten, davon 31 Männer und 14 Frauen im Alter von 45-76 Jahren (Durchschnitt 61,1 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Die einzelnen Entitäten und TNM- Stadien sowie weitere deskriptive Statistiken können den Tabellen 1-4 entnommen werden.

Bei 41 der 45 eingeschlossenen Patienten konnten die o.g. Testungen an allen drei Testzeitpunkten durchgeführt werden. Eine Patientin (n=1, 2,2%) verstarb vor Abschluss der letzten Kontrolluntersuchung, die 3 Monate nach Abschluss der Therapie erfolgen sollte. Aufgrund einer ausgeprägten Nephrotoxizität wurde bei zwei Patienten (n=2, 4,4%) der 2. Zyklus der RCT mit Carboplatin anstelle von Cisplatin durchgeführt. Ein weiterer Patient lehnte in den posttherapeutischen Kontrolluntersuchungen aufgrund einer ausgeprägten radiogenen Dermatitis jegliche Elektrodenplatzierung bei der VEMP-Testung ab.

Insgesamt konnten bei 41 (27 Männer, 14 Frauen) der 45 Patientin (91,1 %) alle geplanten Testungen durchgeführt werden. Von allen eingeschlossenen Patienten erhielten 23 Patienten (51,1%) eine adjuvante RCT, 22 Patienten (48,9%) eine primäre RCT.

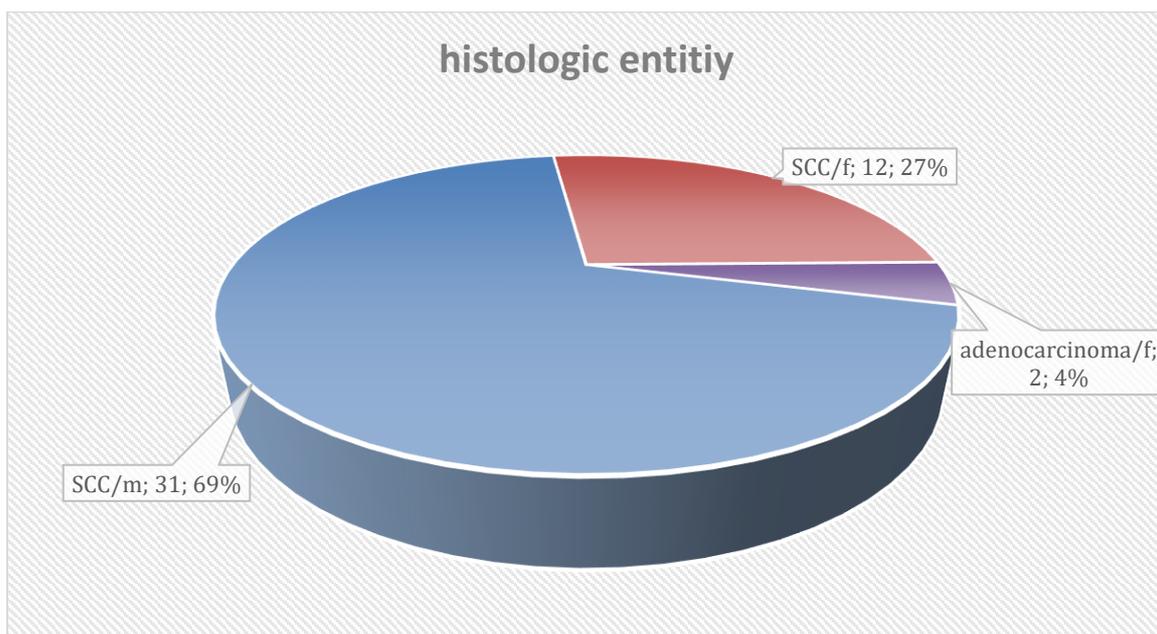


Tabelle 1: Darstellung der verschiedenen histologischen Einheiten. Bei 69% der männlichen und 27% der weiblichen Pat. handelt es sich um ein Plattenepithelkarzinom. Adenokarzinome konnten bei 4% der weiblichen Pat. beobachtet werden. Bei männlichen Pat. wurden in dieser Studie keine Adenokarzinome beschrieben.

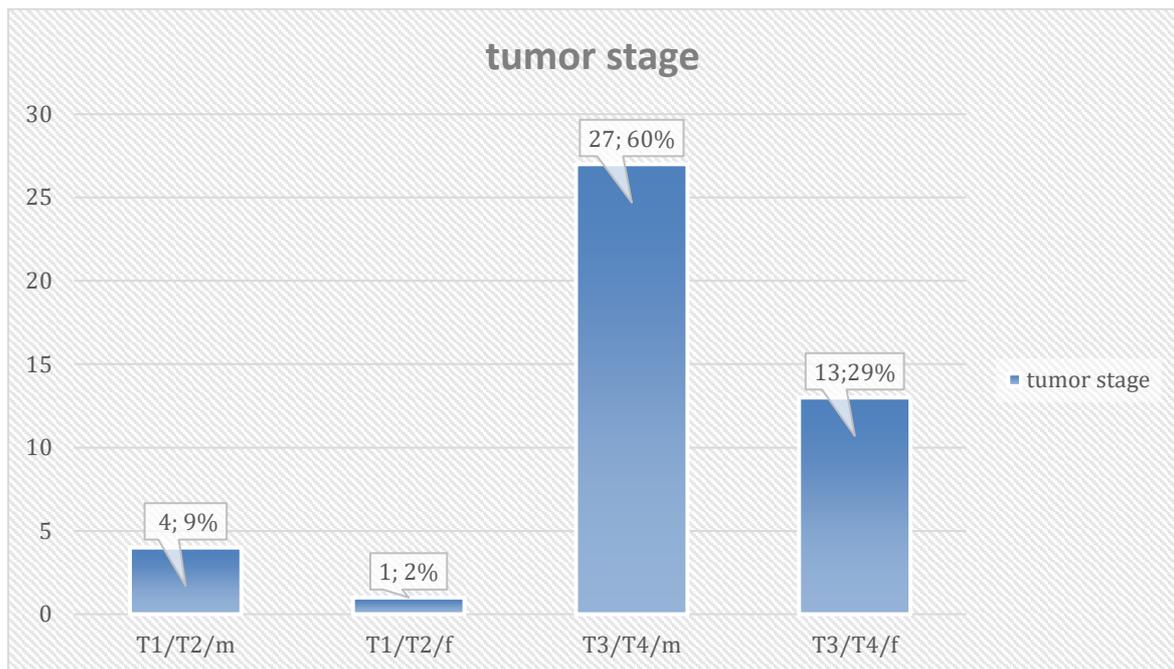


Tabelle 2 gibt einen Überblick über das Tumorstadium. In 60% der männlichen und 29% der weiblichen Pat. erfolgte die Diagnose im fortgeschrittenen Tumorstadium (T3/T4). Lediglich 9% der männlichen und 2% der weiblichen Pat. wurden in einem frühen Tumorstadium detektiert. (T1/T2)

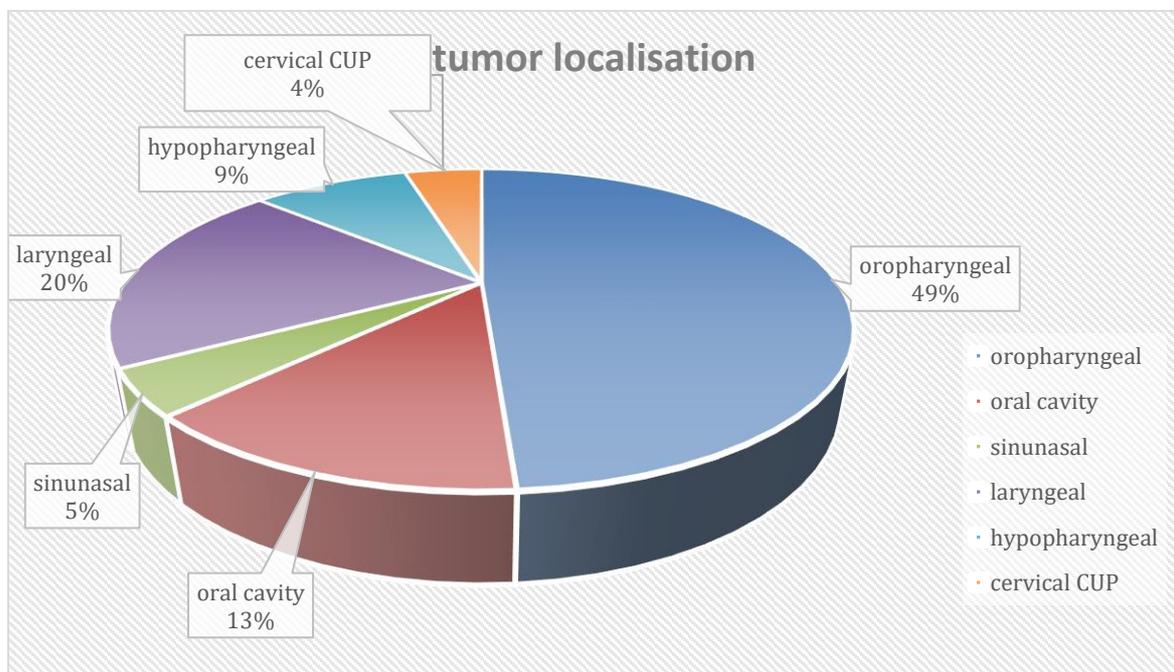


Tabelle 3. Beschreibung der Tumorlokalisation: In 49% handelt es sich um oropharyngeale Malignome. Gefolgt vom Larynx-Karzinom mit 20%. Einen kleinen Anteil machten Mundhöhlen-Karzinome (ca. 13%), Hypopharynx-Karzinome, Nasennebenhöhlenkarzinome mit 5% aus. Der kleinste Anteil mit 4 % ist auf das cervicale CUP-Syndrom zurück zu führen.

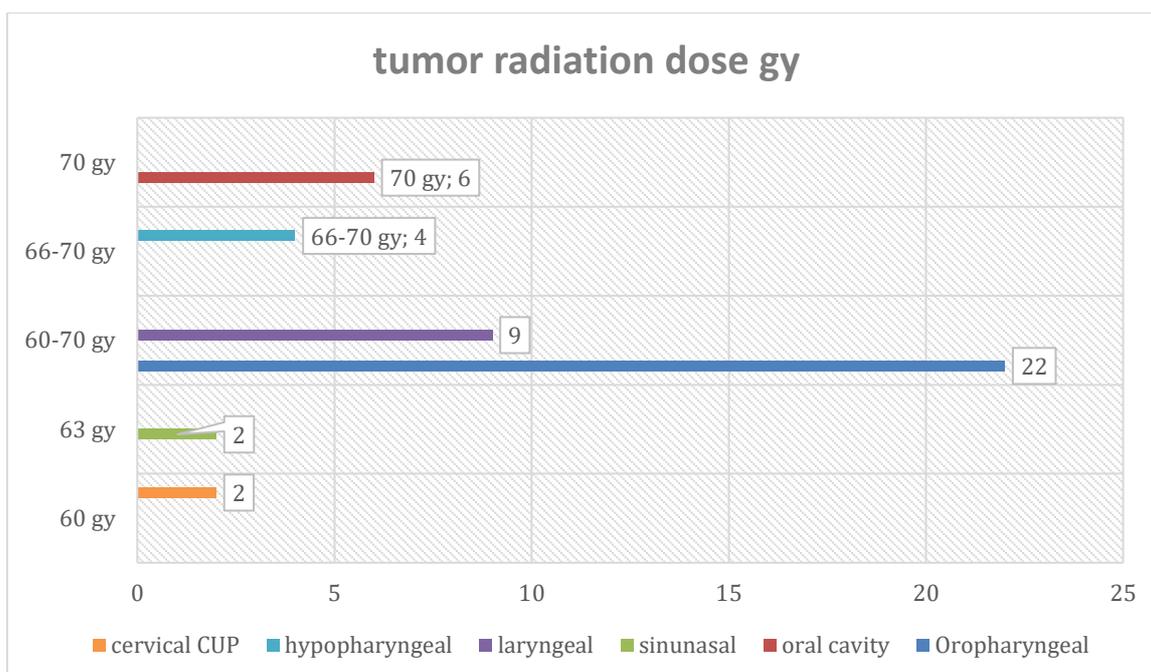


Tabelle 4: Übersicht über die einzelnen Strahlungs Dosen in gy. 6 Pat. mit Mundhöhlenkarzinom erhielten eine Strahlendosis von 70 gy, gefolgt von 4 Pat. mit einem Hypopharynxkarzinom, die eine Strahlendosis von 66-70 gy erhielten. 9 Pat. mit einem Larynkarzinom und 22 Pat. mit einem Oropharyngealem-Karzinom erhielten eine Radiatio mit 60-70 gy. Jeweils 2 Pat. mit einem Karzinom der Nasennebenhöhlen erhielten eine Strahlungs dosis von 63 gy und 2 Pat. mit cervikalem CUP-Syndrom erhielten durchschnittlich eine Bestrahlung mit einer Dosis von 60 gy.

Schwindelanamnese:

Im Rahmen einer gezielten Schwindelanamnese an den Tagen der Testungen wurde von keinem Patienten ein „Auftreten von Dreh- oder Schwankschwindel“ beschrieben.

vKIT:

Der mittlere Gain vor der RCT betrug 1,01 (n=41) bei horizontaler Testung zur rechten Seite und 1,03 nach links. Sechs Wochen nach Therapie zeigte sich der Gain beidseits signifikant reduziert ($p < 0,05$). Auch nach weiteren 3 Monaten zeigte sich dieser zwar noch reduziert, jedoch nicht mehr statistisch signifikant.

Bei 23 von 41 Patienten (n=23, 56,1%) traten nach 6 Wochen Catch-up Sakkaden auf. Bei 16 Patienten (n=16, 39%) lagen kombinierte Catch-up Overt- und Covert-Sakkaden vor, die übrigen 7 Patienten zeigten entweder isolierte Overt-Sakkaden (n=4) oder Covert-Sakkaden (n=3)

Die Sakkaden persistierten auch 3 Monate nach Abschluss der RCT. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen von Patienten, die eine adjuvante bzw. eine primäre RCT erhalten hatten, lag weder für die Auswertung des Gains noch für das

Auftreten der Catch-Up Sakkaden vor. ($p=0,12$ bzw. $p0,34$). Die Ergebnisse können der folgenden Tabelle 5 entnommen werden.

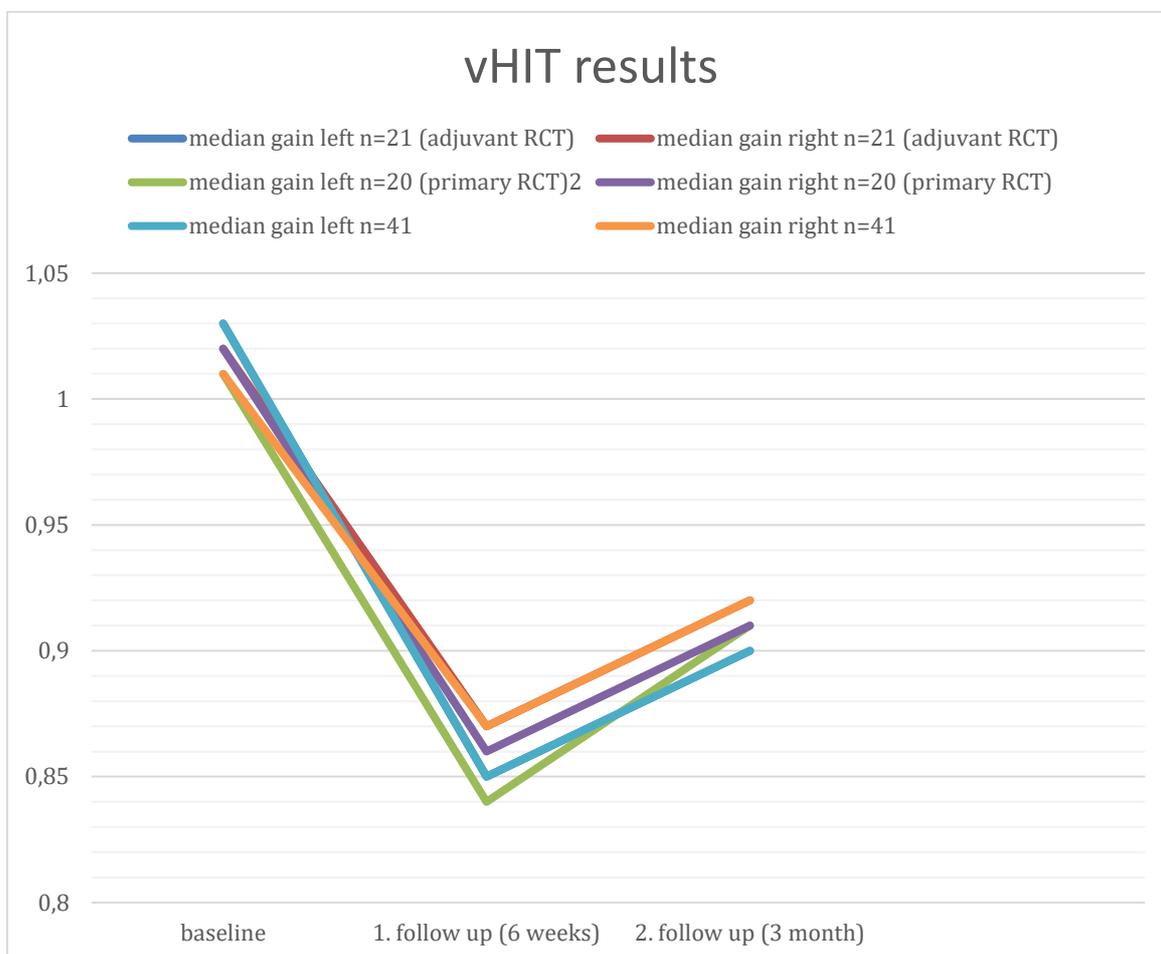


Tabelle 5: Darstellung der Ergebnisse des Video-Kopf-Impulstests mit Nachweis einer Reduktion des Gains nach 6 Wochen. Im 2. Folow-up nach 3 Monaten zeigt sich dieses noch reduziert, statistisch aber nicht mehr signifikant.

VEMP:

Die cVEMP zeigten sich vor Beginn der Therapie bei allen Patienten reproduzierbar ableitbar. Die mittlere Latenz betrug 14,6 ms für p13 und 22,5 ms für n23 rechtsseitig sowie 14,3ms und 22,3ms linksseitig.(Tabelle 6) 3 Monate nach RCT konnten bei 12 Patienten (n=12, 29,3%) keine reproduzierbaren Ableitungen durchgeführt werden, was einem statistisch signifikanten Anstieg der als „fehlend“ bewerteten cVEMP Resultate entspricht ($p<0,05$). Bei den übrigen 29 Patienten (n=29,70,7%), bei denen eine cVEMP Ableitung möglich war, zeigten sich zwar verlängerte Latenzen, jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,19$).

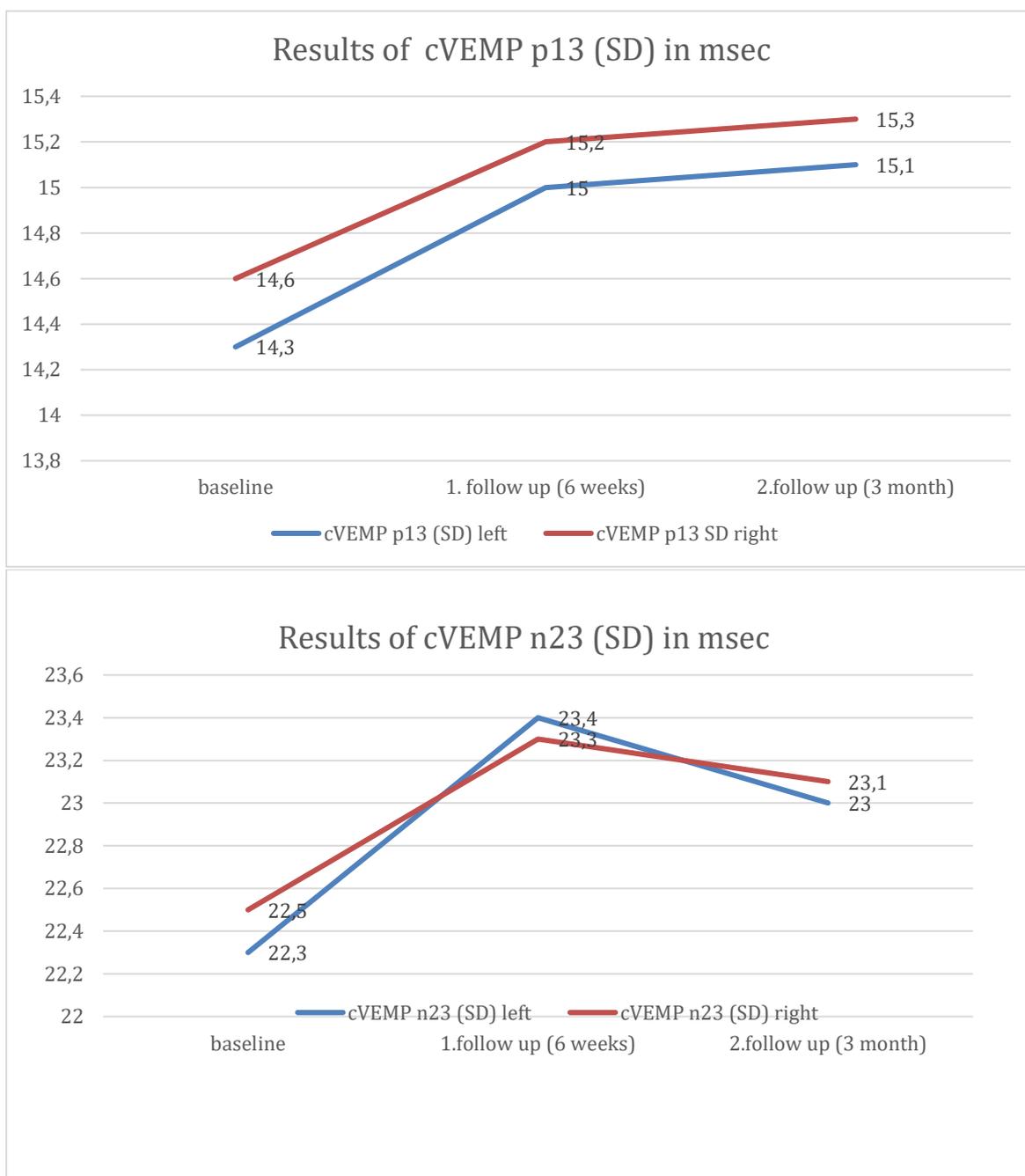


Tabelle 6: Bei 70,7% der Probanden Nachweis einer verlängerten Latenz, jedoch statistisch nicht relevant.

Die oVEMPs konnten vor Beginn der RCT ebenfalls bei allen Patienten reproduzierbar abgeleitet werden. Die mittlere Latenz betrug hier für n1 15,6ms und für p1 10,4 ms bei Messung der rechten Seite sowie 10,2ms und 15,2ms für die linke Seite. Auch bei der Messung der oVEMPs konnte bei ungefähr einem Drittel der Patienten, einem statistisch signifikanten Anteil, sowohl nach 6 Wochen als auch 3 Monate nach Abschluss der RCT keine reproduzierbaren Potenziale nachgewiesen werden (n=14, 34,2%, $p < 0,05$).

Die Latenzen waren nicht signifikant verlängert auf 16,1ms für n1 und 11,4 ms für p1 ($p=0,21$) rechts sowie 11,0 ms bzw. 15,9 ms links. Eine Übersicht der Ergebnisse kann der unten aufgeführten Graphik entnommen werden. (Tabelle 7)

Auch bei Ergebnissen der VEMP-Testung ergab sich statistisch kein bedeutender Unterschied zwischen Patienten mit primärer bzw. adjuvanter RCT.

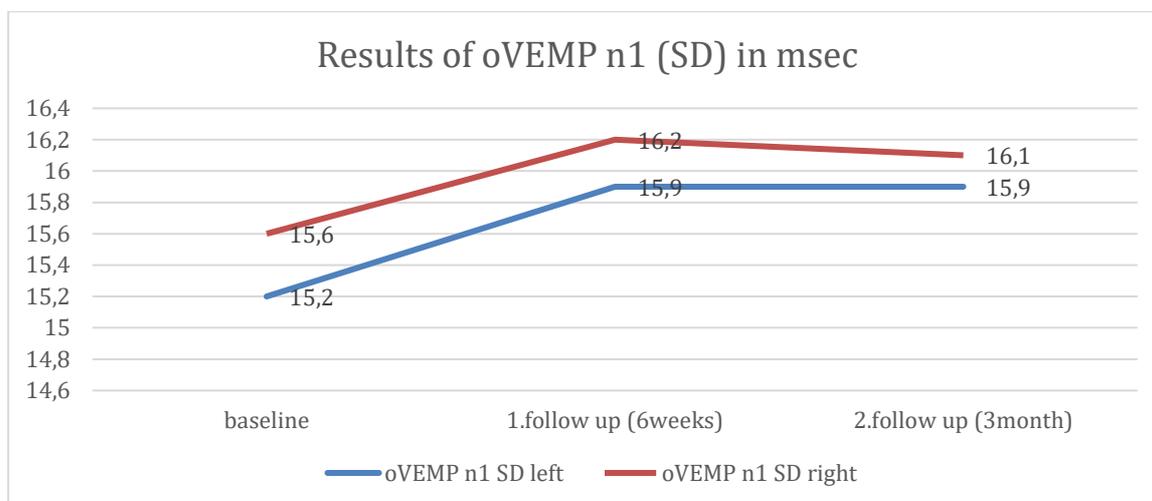
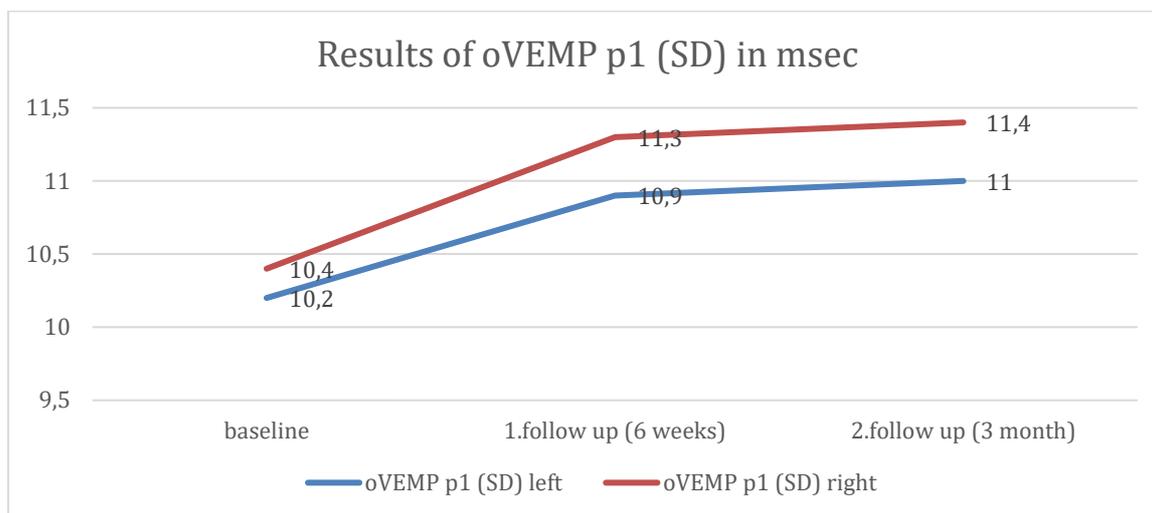


Tabelle 7: Latenzen der OVEMPs zeigten sich bei den Patienten nicht signifikant verlängert.

Reintonaudiogramm:

Der mittlere PTA aller Patienten ($n=41$) betrug 22,3 dB vor Beginn der Radiochemotherapie. 6 Wochen nach Abschluß lag er bei 24,1 dB, 3 Monate nach Abschluß der Therapie bei 23,7 dB. Statistisch gesehen handelt es sich um nicht signifikante Unterschiede ($p=0,37$ bzw. $0,41$). Ebenfalls zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der Patienten, die eine primäre bzw. adjuvante Radiochemotherapie erhalten haben ($p=0,13$).

4 DISKUSSION:

In dieser monozentrischen prospektiv klinischen Studie konnte erstmalig ein vestibulotoxischer Effekt einer Cisplatin-haltigen kombinierten Radiochemotherapie auf die Otolithenorgane als auch auf die horizontalen Bogengänge objektiv und differenziert beschrieben werden. Nach Abschluss der Radiochemotherapie konnten signifikant weniger reproduzierbare oVEMP und cVEMP Ableitungen gemessen werden. Zudem zeigte sich der Gain der vKIT-Messung 6 Wochen nach RCT signifikant reduziert und ein vermehrtes Auftreten von Sakkaden konnte beobachtet werden. Durch die Testungen konnte somit ein vestibulärer Funktionsverlust beschrieben werden.

Die genaue Lokalisation und Angriffspunkte der vestibulotoxischen Effekte sind jedoch weiterhin unklar. Die vestibulären Endorgane per se könnten hierbei eine mögliche Lokalisation darstellen. Breglio et. al. konnten beweisen, dass in der menschlichen Cochlea Cisplatin auch noch nach Monaten bzw. Jahren nachweisbar ist und sich die Stria vascularis der Ort der höchsten Cisplatin-Exposition darstellt (Breglio et al. 2017). Im vestibulären Labyrinth gibt es keine analoge Struktur zur Stria vascularis, jedoch erscheint aufgrund der gemeinsamen Blutversorgung des auditorischen und vestibulären Systems im Innenohr eine Schädigung an beiden Lokalisationen potenziell möglich. Desweiteren gelten als Schädigungsorte die äußeren Haarzellen sowie die Spinalganglienzellen.

Im murinen Modell konnten Lo et.al. eine reduzierte ATPase Aktivität sowie vermehrten oxidativen Stress in den Otolithenorganen nach Gabe von Cisplatin nachweisen, die ebenfalls zu Veränderungen der oVEMP Ergebnissen führten (Lo et al. 2015). Daher erscheint das Innenohr als Lokalisation der Schädigung als wahrscheinlich.

Jedoch ist auffällig, dass es bei den Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, keine signifikanten Abfall der Hörfunktion verzeichneten. Dies könnte an unterschiedlichen Faktoren liegen: Zum einem ist bekannt, dass Cisplatin vor allem zu Hörverlusten bei hohen Frequenzen führt. In einer Studie bei Patienten mit Hodenkrebs konnte dies in einer Langzeitstudie beschrieben werden. (Bokemeyer et al. 1998)

Eine Bestimmung des PTA wie in der vorliegenden Studie könnte daher unter Umständen ein falscher Parameter zur Evaluation sein und eine Limitation dieser Studie darstellen.

Darüber hinaus erscheinen zur Beurteilung auch subklinische Veränderungen ggf. andere objektive Testverfahren wie z.B. otoakustische Emissionen oder Kombinationen aus objektiver und subjektiver Testung sinnvoller. Otoakustische Emissionen beschreiben die spontane Schallabstrahlung aus dem Innenohr durch die äußeren Haarzellen. Man unterscheidet zwischen spontanen otoakustischen Emissionen (SOAE) und durch einen Reiz evozierten otoakustischen Emissionen (EOAE). Mittels Messung der transitorisch evozierten otoakustischen Emissionen (TEOAE) sowie die Messung der Distorsionspunkte der otoakustischen Emissionen (DPOAE) kann eine selektive Prüfung des Innenohrs, insbesondere der äußeren Haarzellen erfolgen und eine genauere Aussage über das Hörvermögen gemacht werden. Bei diesem Verfahren handelt es sich um einen objektiven Test, bei dem die Mithilfe des Patienten nicht erforderlich ist und Veränderungen aufgezeichnet werden, noch bevor der Patient die eigentliche Veränderung bemerkt. Die Messung otoakustischer Emission findet häufig auch in der Pädiatrie und im Rahmen des Neugeborenen Screenings Anwendung (Hoth and Neumann 2006). OAEs gelten als höchst sensibel zur Detektion von Schäden und werden daher bei vielen Indikation zum audiologischen Monitoring von Ototoxizität im Kindes- und Erwachsenenalter verwendet (Lucertini, Moleti, and Sisto 2002; O'neil 2008). Die nicht signifikante Reduktion des Hörvermögens in der vorliegenden Studie könnte möglicherweise auch andere Ursachen haben. Es gibt Hinweise, dass die Cisplatin-induzierte Cochleotoxizität auch noch Jahre nach Medikamenteneinnahme progredient sein kann und dass in der vorliegenden Studie erfolgte Follow up nach 6 Wochen bzw. nach 3 Monaten keine klare Aussage über das mögliche Auftreten einer Cochleotoxizität und der damit verbundenen Hörminderung gemacht werden kann (Pollera et al. 1988).

Des Weiteren sollte der anatomische Unterschied zwischen vestibulärer und cochleären Haarzellen berücksichtigt werden. Diese führen zu einem unterschiedlichen Ausmaß der Toxizität. Dies konnte vor allem bei Aminoglykosidantibiotika gezeigt werden. Es gibt morphologisch Hinweise, dass die Wirkung von Cisplatin im murinen Modell einen größeren cochleären als vestibulären Haarzell- Verlust induziert (Sergi et al. 2003). Es bedarf jedoch sicherlich weiterer Grundlagenforschung, um die

ototoxischen Mechanismen von Cisplatin im auditorischen und vestibulären System besser unterscheiden zu können.

Im weiterem können neben den peripheren Endorganen auch weitere Lokalisationen des zentralen vestibulären Systems Angriffspunkte der Toxizität sein. Es wurde bereits eine Hirnstammaffektion als mögliche Ursache einer Vestibulopathie bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und auch bei Diabetes mellitus diskutiert (Ward et al. 2015). Somit könnte eine Hirnstammaffektion eine mögliche Erklärung für o.g. Ergebnisse zu sein. Die Vestibulariskerne könnten zum einen selbst sensitiv über Cisplatin-induzierten Toxizität sein. Darüber hinaus erscheint eine mögliche Affektion der Vestibulariskerne infolge einer Strahlentherapie möglich. Damit ist eine radiogen induzierte Hirnstammläsion bzw. Myelitis eine beschriebene Komplikation im Rahmen von RCTs bei Kopf-Hals Tumoren (Yao et al. 2018). Zudem sind auch kognitive und neuropsychologische Veränderungen beschrieben (Welsh et al. 2014).

Um weiter differenzieren zu können, inwieweit die Schädigung primär in den peripheren Endorganen oder radiogen in den zentralen vestibulären Strukturen wie den Vestibulariskernen verursacht werden, wäre eine Ausweitung der Studie auf ein Patientenkollektiv nötig, das eine Cisplatin-haltige Chemotherapie enthält, jedoch keine Radiatio im Bereich des Kopf-Hals. Hier könnte beispielsweise an Patienten mit Magenkarzinom gedacht werden, da Cisplatin hier einen großen Stellenwert in der Therapie besitzt (Van Cutsem et al. 2006).

An den o.g. Ergebnissen ist auffällig, dass keiner der in der Studie eingeschlossenen Probanden subjektiv Schwindel oder Gleichgewichtsstörungen im Verlauf der Follow-up Untersuchungen angegeben hat. Als mögliche Ursachen kommen eine symmetrische Reduktion der Vestibularisfunktion in Frage, die sich am ehesten schleichend entwickelt hat.

Ein gradueller, symmetrischer Funktionsverlust verursacht anders als eine einseitige Hypofunktion subtilere Symptome wie eine posturale Imbalance und Ungleichgewicht. Erst mit Fortschreiten zeigen sich Oszillopsien und Schwankschwindel. Der symmetrische Funktionsverlust kann darüber hinaus auch durch zentrale Kompensationsmechanismen oder Ausgleich durch das visuelle oder propriozeptive System maskiert werden. Dabei können initial unspezifische Symptome wie Imbalance und Unwohlsein auch auf Nebenwirkungen der RCT zurückzuführen sein.

Beispiele hierfür sind Anemia of chronic Disease, Dehydratation, Übelkeit oder Erbrechen. Eine Limitation der Studie stellt die Tatsache dar, dass bei den in der Studie eingeschlossenen Patienten nur eine Schwindelanamnese erfolgte und keine Erhebung eines standardisierten Fragenbogens wie z.B. der Dizzines Handicap Inventory (Jacobson and Newman 1990), der gezielt weitere Einschränkungen der betroffenen Patienten eruiert hätte.

Schlussendlich konnte mit den hier aufgeführten Ergebnissen erstmalig nachgewiesen werden, dass eine RCT mit Cisplatin zu einer vestibulären Dysfunktion führen kann. Die gilt sowohl für die adjuvante Therapie als auch für das primäre Therapie-regime bei Patientin mit Kopf-Hals-Tumoren. Ebenso können Hörtest bei anderen Therapie-Modalitäten mit Cisplatin, wie die Gabe von Cisplatin mono bzw. weekly zeigen, ob bei einem anderen Therapieregime eine bessere Verträglichkeit gegeben ist. Ergänzend kommen im Rahmen individueller Tumorthherapie in der Kopf-/Hals-Onkologie immer mehr Antikörper, wie z.B. das Cetuximab zum Einsatz. Bisher ist bei diesen neuen Therapeutika wenig über mögliche vestibuläre sowie cochleäre Nebenwirkungen bekannt.

Aufgrund der erhobenen Ergebnisse ist es empfehlenswert, beim vulnerablen Kollektiv der Kopf-Hals-Tumore auch aus medicolegalen Gründen nicht nur die therapiebegleitende auditorische sondern auch vestibuläre Testung durchzuführen. Dazu eignen sich die neuen neurootologischen Testverfahren wie VEMPs und vKIT, die eine objektive Untersuchung einer subklinischen Hypofunktion ermöglichen. Eine möglichst frühzeitige Detektion und somit möglichst frühzeitige Einleitung einer vestibulären Physiotherapie, z.B. im Rahmen der sich oft nach RCT stationären Anschlußheilbehandlungen, erscheint wichtig, da gerade bilaterale vestibuläre Einbußen zu einer beträchtlichen Einschränkung der Lebensqualität führen (de Graeff et al. 2000). Darüber hinaus erscheint das Screening vor und nach der RCT sinnvoll, da es häufiger zu Stürzen und Mobilitätseinschränkungen bei Überlebenden vom Krebserkrankungen im Vergleich zum gesunden Alterskollektiv kommt (Wildes et al. 2015). Dies gilt nicht nur für Patienten mit Kopf- Hals Tumoren, ein besonderes Augenmerk gilt auch dem pädiatrisch-onkologischen Kollektiv. Bei kindlichen Hirntumoren, Keimzelltumoren, Neuroblastomen sowie Osteosarkomen wird häufig eine cisplatin-haltige Chemotherapie indiziert. Im Kindesalter sollten in

Bezug auf die weitere Entwicklung intensiv und regelmäßig untersucht werden, um mögliche Störungen der intellektuellen, motorischen sprachlichen und psychosozialen Entwicklung frühzeitig zu erkennen (Brooks and Knight 2018).

Um die Cisplatin-induzierte Vestibulotoxizität besser verstehen zu können bedarf es sicherlich weiterer Studien und um damit ggf. in Zukunft vestibuloprotektive Substanzen zu identifizieren, die supportiv zu einer RCT appliziert werden können.

Erfolgsversprechen erscheint hier Natriumthiosulfat, dessen oto- und vielmehr cochleoprotektive Potential unter Cisplatingabe im kindlichen Kollektiv gezeigt werden konnte (Brock et al. 2018). Bis zur Etablierung einer solchen vestibuloprotektiven Therapie verbleibt die frühzeitige Detektion und Beginn eines strukturierten Gleichgewichtstrainings.

Schlussfolgerung:

Die hier vorgestellten Daten machen deutlich, dass es unter einer cisplatinhaltigen Therapie bei primärer oder adjuvanter RCT zu einer signifikanten Veränderung der Vestibularisfunktion kommt. Dabei ist jedoch noch unklar, ob die genaue Lokalisation peripher oder zentral gelegen ist. Um die Cisplatin-induzierte Vestibulotoxizität besser verstehen und mögliche vestibuloprotektive Substanzen indentifizieren zu können, sind weitere Studien notwendig. Es sollte in jedem Fall bei Patienten vor und nach cisplatin-haltiger RCT nicht nur eine auditorische Testung erfolgen, sondern auch eine objektive notwendige Diagnostik, um mögliche Funktionsverluste frühzeitig zu detektieren und ein Gleichgewichtstraining möglichst zeitnah zu beginnen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Platinhaltige Zytostatika wie Cisplatin gehören zum festen Bestandteil der Therapie von unter anderen Kopf-Hals-Tumoren. Häufig beschriebene Nebenwirkungen sind neben einer möglichen Nephrotoxizität sowie Neuropathien auch ototoxische Effekte. Der Begriff der Ototoxizität wird dabei jedoch häufig gleichwertig zu dem Begriff der Cochleotoxizität, also einer primären Schädigung der Hörschnecke, verwendet. Der toxische Effekt Platinhaltiger Zytostatika auf das Gleichgewichtssystem ist bisher deutlich weniger untersucht. Diese vestibulotoxischen Nebenwirkungen äußern sich unter anderem im Auftreten von Schwindel, Gangunsicherheit, Oszillipsien sowie durch eine vermehrte Sturzneigung. Zur Diagnostik eines möglichen Funktionsverlustes der Gleichgewichtsorgane eignen sich der Video-Kopf-Impulstest (vKIT) zur Beurteilung der Bogengangsfunktion sowie die Messung von vestibulär evozierten myogenen Potenzialen (VEMPs) zur Untersuchung der Otolithenorgane.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 45 Studienteilnehmer/-innen mit Tumoren im Kopf- und Halsbereich, die sich eine Radiochemotherapie unterzogen haben, mittels vKIT und VEMPS untersucht. Um auch einen möglichen toxischen Einfluss auf die Cochlea zu untersuchen, erfolgte ergänzend eine audiologische Untersuchung mittels Reintonaudiometrie. Zudem erfolgte bei allen Patienten eine Schwindelanamnese.

Die jeweiligen audio-/vestibulären Untersuchungen erfolgten vor Beginn sowie in Abständen von 6 Wochen und 3 Monaten nach Abschluss der Behandlung. Bei 41 der Studienteilnehmer/innen konnten die Testungen vollständig durchgeführt und ausgewertet werden. Vier Patienten wurden im Verlauf von der Studie ausgeschlossen. Eine Patientin verstarb vor Abschluss der letzten Kontrolluntersuchung, bei 2 Patienten erfolgte aufgrund der erhöhten Nephrotoxizität die Umstellung von Cisplatin auf Carboplatin. Ein weiterer Patient lehnte aufgrund einer ausgeprägten radiogenen Dermatitis die Elektrodenplatzierung bei der VEMP-Testung ab.

Bei Auswertung der vKIT-Ergebnisse zeigte sich 6 Wochen nach Therapieende der mittlere Gain bds. signifikant reduziert ($p < 0,05$). Auch nach 3 Monaten war der Gain weiterhin reduziert, jedoch nicht statistisch signifikant. Zudem traten bei 23 von 41 Patienten Catch-up Sakkaden auf, bei 16 Patienten lagen kombinierte Catch-up Overt- und Covert-Sakkaden vor.

Bei den cVEMP konnten 3 Monate nach RCT bei 12 Patienten keine reproduzierbaren Ableitungen durchgeführt werden. Bei den übrigen 29 Patienten zeigten sich zwar verlängerte Latenzen, diese waren jedoch statistisch nicht signifikant. Auch in der oVEMP Testung konnte bei einem Drittel der Patienten sowohl nach 6 Wochen als auch nach 3 Monaten keine reproduzierbaren Potenziale nachgewiesen werden (n=14, 34,2%, $p < 0,05$). Die Latenzen waren nicht signifikant verlängert. Im Reintonaudiogramm konnten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

In der im Rahmen der Kontrolluntersuchungen durchgeführten Schwindelanamnese gab jedoch keiner der Studienteilnehmer eine Schwindelsymptomatik an.

Zusammenfassend konnte erstmalig im Rahmen einer prospektiven Studie gezeigt werden, dass eine stattgehabte RCT mit platinhaltigen Zytostatika zu einem vestibulärer Funktionsverlust führt. Die genaue Lokalisation der Schädigung – ob in den peripheren vestibulären Endorganen oder in zentral vestibulären Zentren kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht präzisiert werden. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die Schädigungen im Rahmen einer primärer bzw. adjuvanten Radiochemotherapie vergleichbar sind. Trotz des signifikanten Funktionsverlustes der Gleichgewichtsorgane gaben die Patienten keine Schwindelbeschwerden an. Dies ist vermutlich durch die graduelle, gleichmäßige bilaterale Schädigung der Vestibularorgane erklärbar. Zudem können weitere Nebenwirkungen einer RCT (Kreislaufbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Anemia of Chronic disease) diskrete Schwindelbeschwerden verdecken.

Ein Monitoring der Gleichgewichtsorgane zur Detektion eines Funktionsverlustes sollte – soweit möglich – routinemäßig vor allem im pädiatrischen Kollektiv erfolgen, um im Bedarfsfall frühzeitig eine vestibuläre Physiotherapie zu initiieren, um so Stürze vorzubeugen sowie eine aufgrund von Schwindel herabgesetzte Quality of Life zu vermeiden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- ADEs, HARLOW W, A Axelsson, IL Baird, G v Békésy, RL Boord, CBG Campbell, O Densert, DH Eldredge, H Engström, and J Fex. 1974. 'Anatomy of the inner ear', *Auditory System: Anatomy Physiology (Ear)*: 125-58.
- Agrawal, Yuri, M Geraldine Zuniga, Marcela Davalos-Bichara, Michael C Schubert, Jeremy D Walston, Jennifer Hughes, and John P Carey. 2012. 'Decline in semicircular canal and otolith function with age', *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 33: 832.
- Ahn, S. H., H. J. Hong, S. Y. Kwon, K. H. Kwon, J. L. Roh, J. Ryu, J. H. Park, S. K. Baek, G. H. Lee, S. Y. Lee, J. C. Lee, M. K. Chung, Y. H. Joo, Y. B. Ji, J. H. Hah, M. Kwon, Y. M. Park, C. M. Song, S. C. Shin, C. H. Ryu, D. Y. Lee, Y. C. Lee, J. W. Chang, H. M. Jeong, J. K. Cho, W. Cha, B. J. Chun, I. J. Choi, H. G. Choi, and K. D. Lee. 2017. 'Guidelines for the Surgical Management of Laryngeal Cancer: Korean Society of Thyroid-Head and Neck Surgery', *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 10: 1-43.
- Anderson, S. M. 2015. 'Medical Imaging of Oral and Oropharyngeal Cancer', *Radiol Technol*, 87: 187-206; quiz 07-10.
- Auperin, A. 2020. 'Epidemiology of head and neck cancers: an update', *Curr Opin Oncol*.
- Avan, Abolfazl, Tjeerd J Postma, Cecilia Ceresa, Amir Avan, Guido Cavaletti, Elisa Giovannetti, and Godefridus J Peters. 2015. 'Platinum-induced neurotoxicity and preventive strategies: past, present, and future', *The oncologist*, 20: 411-32.
- Bagan, Jose, Gracia Sarrion, and Yolanda Jimenez. 2010. 'Oral cancer: clinical features', *Oral oncology*, 46: 414-17.
- Bauer, F-P, M Westhofen, and W Kehrl. 1992. 'Zur Ototoxizität des Zytostatikums Carboplatin bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren', *Laryngo-Rhino-Otologie*, 71: 412-15.
- Blanchard, P., J. Bourhis, B. Lacas, M. R. Posner, J. B. Vermorken, J. J. Cruz Hernandez, A. Bourredjem, G. Calais, A. Paccagnella, R. Hitt, and J. P. Pignon. 2013. 'Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group', *J Clin Oncol*, 31: 2854-60.
- Bokemeyer, C, CC Berger, JT Hartmann, C Kollmannsberger, HJ Schmoll, MA Kuczyk, and L Kanz. 1998. 'Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer', *British journal of cancer*, 77: 1355-62.
- Bonner, J. A., P. M. Harari, J. Giralt, R. B. Cohen, C. U. Jones, R. K. Sur, D. Raben, J. Baselga, S. A. Spencer, J. Zhu, H. Youssoufian, E. K. Rowinsky, and K. K. Ang. 2010. 'Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival', *Lancet Oncol*, 11: 21-8.
- Boulikas, Teni, and Maria Vougiouka. 2004. 'Recent clinical trials using cisplatin, carboplatin and their combination chemotherapy drugs', *Oncology reports*, 11: 559-95.
- Bourhis, J., C. Sire, P. Graff, V. Gregoire, P. Maingon, G. Calais, B. Gery, L. Martin, M. Alfonsi, P. Desprez, T. Pignon, E. Bardet, M. Rives, L. Geoffrois, N. Daly-Schveitzer, S. Sen, C. Tuchais, O. Dupuis, S. Guerif, M. Lapeyre, V. Favrel, M. Hamoir, A. Lusinchi, S. Temam, A. Pinna, Y. G. Tao, P. Blanchard, and A. Auperin. 2012. 'Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial', *Lancet Oncol*, 13: 145-53.
- Brantberg, K. 2009. 'Vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs): usefulness in clinical neurotology', *Semin Neurol*, 29: 541-7.
- Breglio, Andrew M, Aaron E Rusheen, Eric D Shide, Katharine A Fernandez, Katie K Spielbauer, Katherine M McLachlin, Matthew D Hall, Lauren Amable, and Lisa L

- Cunningham. 2017. 'Cisplatin is retained in the cochlea indefinitely following chemotherapy', *Nature communications*, 8: 1-9.
- Brock, Penelope R, Rudolf Maibach, Margaret Childs, Kaukab Rajput, Derek Roebuck, Michael J Sullivan, Véronique Laithier, Milind Ronghe, Patrizia Dall'Igna, and Eiso Hiyama. 2018. 'Sodium thiosulfate for protection from cisplatin-induced hearing loss', *New England Journal of Medicine*, 378: 2376-85.
- Brooks, Beth, and Kristin Knight. 2018. 'Ototoxicity monitoring in children treated with platinum chemotherapy', *International journal of audiology*, 57: S62-S68.
- Burtness, B. 2005. 'The role of cetuximab in the treatment of squamous cell cancer of the head and neck', *Expert Opin Biol Ther*, 5: 1085-93.
- Cavaletti, G, D Fabbrica, C Minoia, L Frattola, and G Tredici. 1998. 'Carboplatin toxic effects on the peripheral nervous system of the rat', *Annals of Oncology*, 9: 443-47.
- Chougule, Prakash B, Steve Suk, Quyen D Chu, Louis Leone, Peter T Nigri, Robert McRae, Mary Lekas, Anthony Barone, Dinesh Bhat, and Joseph Bellino. 1994. 'Cisplatin as a radiation sensitizer in the treatment of advanced head and neck cancers. Results of a phase II study', *Cancer*, 74: 1927-32.
- Colebatch, JG, and GM Halmagyi. 1992. 'Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation', *Neurology*, 42: 1635-35.
- Cooley, Mary E, Lisa Davis, and Janet Abrahm. 1994. 'Cisplatin: A clinical review Part II—Nursing assessment and management of side effects of cisplatin', *Cancer nursing*, 17: 283-93.
- Costall, B, AM Domeney, RJ Naylor, and FD Tattersall. 1987. 'Emesis induced by cisplatin in the ferret as a model for the detection of anti-emetic drugs', *Neuropharmacology*, 26: 1321-26.
- Dasari, S., and P. B. Tchounwou. 2014a. 'Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action', *Eur J Pharmacol*, 740: 364-78.
- Dasari, Shaloam, and Paul Bernard Tchounwou. 2014b. 'Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action', *European journal of pharmacology*, 740: 364-78.
- Davies, K., J. M. Connolly, P. Dockery, A. M. Wheatley, M. Olivo, and I. Keogh. 2015. 'Point of care optical diagnostic technologies for the detection of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma', *Surgeon*, 13: 321-9.
- de Bree, R., G. T. Wolf, B. de Keizer, I. J. Nixon, D. M. Hartl, A. A. Forastiere, M. Haigentz, Jr., A. Rinaldo, J. P. Rodrigo, N. F. Saba, C. Suárez, J. B. Vermorken, and A. Ferlito. 2017. 'Response assessment after induction chemotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: From physical examination to modern imaging techniques and beyond', *Head Neck*, 39: 2329-49.
- de Graeff, Alexander, J Rob J de Leeuw, Wynand JG Ros, Gert-Jan Hordijk, Geert H Blijham, and Jacques AM Winnubst. 2000. 'Long-term quality of life of patients with head and neck cancer', *The laryngoscope*, 110: 98-106.
- Di Pasqua, Anthony J, Jerry Goodisman, and James C Dabrowiak. 2012. 'Understanding how the platinum anticancer drug carboplatin works: From the bottle to the cell', *Inorganica Chimica Acta*, 389: 29-35.
- Ding, D., J. Zhang, H. Jiang, W. Xuan, W. Qi, and R. Salvi. 2020. 'Some Ototoxic Drugs Destroy Cochlear Support Cells Before Damaging Sensory Hair Cells', *Neurotox Res*, 37: 743-52.
- Du Bois, A, W Vach, M Kiechle, U Cramer-Giraud, and HG Meerpohl. 1996. 'Pathophysiology, severity, pattern, and risk factors for carboplatin-induced emesis', *Oncology*, 53: 46-50.
- Einhorn, Lawrence H. 1990. 'Treatment of testicular cancer: a new and improved model', *Journal of Clinical Oncology*, 8: 1777-81.
- Eleftheriadou, A, SN Deftereos, V Zarikas, G Panagopoulos, S Sfetsos, CL Karageorgiou, E Ferekidou, D Kandiloros, and S Korres. 2009. 'The diagnostic value of earlier and later components of vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) in multiple sclerosis', *Journal of Vestibular Research*, 19: 59-66.

- Engström, Hans. 1951. 'Microscopic anatomy of the inner ear', *Acta Otolaryngol*, 40: 5-22.
- Feldman, Anatol G, and Lei Zhang. 2020. 'Eye and head movements and vestibulo-ocular reflex in the context of indirect, referent control of motor actions', *Journal of Neurophysiology*, 124: 115-33.
- Frikha, M., A. Auperin, Y. Tao, F. Elloumi, N. Toumi, P. Blanchard, P. Lang, S. Sun, S. Racadot, J. Thariat, M. Alfonsi, C. Tuchais, A. Cornely, A. Moussa, J. Guigay, J. Daoud, and J. Bourhis. 2018. 'A randomized trial of induction docetaxel-cisplatin-5FU followed by concomitant cisplatin-RT versus concomitant cisplatin-RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006-02)', *Ann Oncol*, 29: 731-36.
- Gabelić, Tereza, M Krbot Skorić, Ivan Adamec, Barbara Barun, Ivana Zadro, and Mario Habek. 2015. 'The vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) score: a promising tool for evaluation of brainstem involvement in multiple sclerosis', *European journal of neurology*, 22: 261-e21.
- Galanski, Markus, and Bernhard K Keppler. 2006. 'Tumorhemmende Metallverbindungen: Entwicklung, Bedeutung und Perspektiven', *Pharmazie in unserer Zeit*, 35: 118-23.
- Ghazawi, F. M., J. Lu, E. Savin, A. Zubarev, P. Chauvin, D. Sasseville, A. Zeitouni, and I. V. Litvinov. 2020. 'Epidemiology and Patient Distribution of Oral Cavity and Oropharyngeal SCC in Canada', *J Cutan Med Surg*: 1203475420915448.
- Ghosh, Sumit. 2019. 'Cisplatin: The first metal based anticancer drug', *Bioorganic chemistry*, 88: 102925.
- Go, Ronald S, and Alex A Adjei. 1999. 'Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin', *Journal of Clinical Oncology*, 17: 409-09.
- Goldberg, Jay M, and Kathleen E Cullen. 2011. 'Vestibular control of the head: possible functions of the vestibulocollic reflex', *Experimental brain research*, 210: 331-45.
- Gonçalves, Denise Utsch, Lilian Felipe, and Tânia Mara Assis Lima. 2008. 'Interpretation and use of caloric testing', *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 74: 440-46.
- Gosepath, Eva Maria. 2007. 'Cisplatin-Resistenz von Tumorzellen', Universitäts-und Landesbibliothek Bonn.
- Govender, Cyril D, Mershen Pillay, Jessica Paken, and Vikash Sewram. 2020. 'Perspectives and practices of ototoxicity monitoring', *South African Journal of Communication Disorders*, 67: 1-10.
- Guo, J., Z. Cui, Y. Zheng, X. Li, and Y. Chen. 2020. 'Comparison of Epstein-Barr Virus Serological Tools for the Screening and Risk Assessment of Nasopharyngeal Carcinoma: a Large Population-based Study', *Pathol Oncol Res*.
- Halmagyi, G Michael, and Ian S Curthoys. 1988. 'A clinical sign of canal paresis', *Archives of neurology*, 45: 737-39.
- Halmagyi, GM, Luke Chen, Hamish G MacDougall, Konrad P Weber, Leigh A McGarvie, and Ian S Curthoys. 2017. 'The video head impulse test', *Frontiers in neurology*, 8: 258.
- Hayati, Fatemeh, Mehran Hossainzadeh, Shokouh Shayanpour, Zahra Abedi-Gheshlaghi, and Seyed Seifollah Beladi Mousavi. 2016. 'Prevention of cisplatin nephrotoxicity', *Journal of nephro pharmacology*, 5: 57.
- Hoffmann, K-P. 2002. 'Nystagmographie.' in, *Medizintechnik* (Springer).
- Hoffmann, T. K. 2012. 'Systemic therapy strategies for head-neck carcinomas: Current status', *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 11: Doc03.
- Hoth, Sebastian, and Katrin Neumann. 2006. 'Die diagnostische Aussagekraft der otoakustischen Emissionen', *Praktische Arbeitsmedizin*, 6: 18-24.
- Huguet, F., U. Schick, and Y. Pointreau. 2017. '[Role of induction chemotherapy in head and neck cancer: Cons]', *Cancer Radiother*, 21: 510-14.
- Hulse, R., K. Hormann, J. J. Servais, M. Hulse, and A. Wenzel. 2015. 'Clinical experience with video Head Impulse Test in children', *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 79: 1288-93.

- Huth, ME, AJ Ricci, and AG3202092 Cheng. 2011. 'Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection', *International journal of otolaryngology*, 2011.
- Jacobson, Gary P, and Craig W Newman. 1990. 'The development of the dizziness handicap inventory', *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 116: 424-27.
- Jongkees, LBW, JPM Maas, and AJ Philipszoon. 1962. 'Clinical nystagmography', *ORL*, 24: 65-93.
- Kamran, S. C., N. Riaz, and N. Lee. 2015. 'Nasopharyngeal carcinoma', *Surg Oncol Clin N Am*, 24: 547-61.
- Kartalou, Maria, and John M Essigmann. 2001. 'Mechanisms of resistance to cisplatin', *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 478: 23-43.
- Khan, Sarah, and Richard Chang. 2013. 'Anatomy of the vestibular system: a review', *NeuroRehabilitation*, 32: 437-43.
- Khasnis, A, and RM Gokula. 2003. 'Romberg's test', *Journal of postgraduate medicine*, 49: 169.
- Kingma, H, and R Van de Berg. 2016. 'Anatomy, physiology, and physics of the peripheral vestibular system', *Handbook of clinical neurology*, 137: 1-16.
- Lam, W. K. J., K. C. A. Chan, and Y. M. D. Lo. 2019. 'Plasma Epstein-Barr virus DNA as an archetypal circulating tumour DNA marker', *J Pathol*, 247: 641-49.
- Lang Kuhs, K. A., C. B. Wood, J. Wiggleton, J. M. Aulino, B. Latimer, D. K. Smith, N. Bender, S. Rohde, K. Mannion, Y. Kim, R. Sinard, A. Langerman, A. Fleischer, C. Fakhry, T. Waterboer, and J. L. Netterville. 2020. 'Transcervical sonography and human papillomavirus 16 E6 antibodies are sensitive for the detection of oropharyngeal cancer', *Cancer*.
- Langer, Thorsten, Antoinette am Zehnhoff-Dinnesen, Susanne Radtke, Johannes Meitert, and Oliver Zolk. 2013. 'Understanding platinum-induced ototoxicity', *Trends in pharmacological sciences*, 34: 458-69.
- Lanvers-Kaminsky, Claudia, AG am Zehnhoff-Dinnesen, Ross Parfitt, and Giuliano Ciarimboli. 2017. 'Drug-induced ototoxicity: mechanisms, pharmacogenetics, and protective strategies', *Clinical pharmacology & therapeutics*, 101: 491-500.
- Laurell, G. 2019. 'Pharmacological intervention in the field of ototoxicity', *Hno*, 67: 434-39.
- Lee, WMA, W Foo, SC Law, YF Poon, WM Sze, SY Tung, and WH Lau. 1997. 'Nasopharyngeal carcinoma: presenting symptoms and duration before diagnosis', *Hong Kong medical journal*.
- Lo, Wu-Chia, Chih-Ming Chang, Li-Jen Liao, Chi-Te Wang, Yi-Ho Young, Yih-Leong Chang, and Po-Wen Cheng. 2015. 'Assessment of D-methionine protecting cisplatin-induced otolith toxicity by vestibular-evoked myogenic potential tests, ATPase activities and oxidative state in guinea pigs', *Neurotoxicology and teratology*, 51: 12-20.
- Loehrer, Patrick J, and LAWRENCE H EINHORN. 1984. 'Cisplatin', *Annals of internal medicine*, 100: 704-13.
- Lucertini, M, A Moleti, and R Sisto. 2002. 'On the detection of early cochlear damage by otoacoustic emission analysis', *The Journal of the Acoustical Society of America*, 111: 972-78.
- MacDougall, H. G., K. P. Weber, L. A. McGarvie, G. M. Halmagyi, and I. S. Curthoys. 2009. 'The video head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy', *Neurology*, 73: 1134-41.
- Madias, Nicolaos E, and John T Harrington. 1978. 'Platinum nephrotoxicity', *The American journal of medicine*, 65: 307-14.
- Margalit, D. N., and A. Lin. 2018. 'Two Sides of the Same Coin: Head and Neck Cancer Treatment De-Intensification and Intensification with Induction Chemotherapy', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 102: 1-4.

- Marioni, Gino, Rosario Marchese-Ragona, Giuseppe Cartei, Fortunata Marchese, and Alberto Staffieri. 2006. 'Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma', *Cancer treatment reviews*, 32: 504-15.
- Marur, S., and A. A. Forastiere. 2016. 'Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment', *Mayo Clin Proc*, 91: 386-96.
- McGarvie, L. A., H. G. MacDougall, G. M. Halmagyi, A. M. Burgess, K. P. Weber, and I. S. Curthoys. 2015. 'The Video Head Impulse Test (vHIT) of Semicircular Canal Function - Age-Dependent Normative Values of VOR Gain in Healthy Subjects', *Front Neurol*, 6: 154.
- Meyer, Nathalie, Bart Vinck, and Barbara Heinze. 2015. 'cVEMPs: A systematic review and meta-analysis', *International journal of audiology*, 54: 143-51.
- Moore, Kevin A, and Vikas Mehta. 2015. 'The growing epidemic of HPV-positive oropharyngeal carcinoma: a clinical review for primary care providers', *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 28: 498-503.
- Nasman, A., J. Du, and T. Dalianis. 2020. 'A global epidemic increase of an HPV-induced tonsil and tongue base cancer - potential benefit from a pan-gender use of HPV vaccine', *J Intern Med*, 287: 134-52.
- Ng, W. T., A. T. Chang, S. W. Lee, H. C. Sze, and A. W. Lee. 2015. 'Chemotherapy for Nasopharyngeal Cancer: Neoadjuvant, Concomitant, and/or Adjuvant', *Curr Treat Options Oncol*, 16: 44.
- O'neil, W Guthrie. 2008. 'Aminoglycoside induced ototoxicity', *Toxicology*, 249: 91-96.
- Peller, Maximilian, Alexander Katalinic, Barbara Wollenberg, Ingo U Teudt, and Jens-E Meyer. 2016. 'Epidemiology of laryngeal carcinoma in Germany, 1998–2011', *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273: 1481-87.
- Podlodowska, Justyna, Justyna Szumiło, Wiktor Podlodowski, Elzbieta Starosławska, and Franciszek Burdan. 2012. 'Epidemiology and risk factors of the oral carcinoma', *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 32: 135-37.
- Pollera, Camillo F, Paolo Marolla, Mario Nardi, Franco Ameglio, Luciano Cozzo, and Francesco Bevere. 1988. 'Very high-dose cisplatin-induced ototoxicity: a preliminary report on early and long-term effects', *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 21: 61-64.
- Prayuenyong, P., J. A. Taylor, S. E. Pearson, R. Gomez, P. M. Patel, D. A. Hall, A. V. Kasbekar, and D. M. Baguley. 2018. 'Vestibulotoxicity Associated With Platinum-Based Chemotherapy in Survivors of Cancer: A Scoping Review', *Front Oncol*, 8: 363.
- Pukander, Hannu Raitiola, Juhani. 2000. 'Symptoms of laryngeal carcinoma and their prognostic significance', *Acta oncologica*, 39: 213-16.
- Rettig, Eleni M, and Gypsyamber D'Souza. 2015. 'Epidemiology of head and neck cancer', *Surgical Oncology Clinics*, 24: 379-96.
- Rieger, Jana M, Jana G Zalmanowitz, Shirley YY Li, Anna Sytsanko, Jeffrey Harris, David Williams, and Hadi Seikaly. 2007. 'Functional outcomes after surgical reconstruction of the base of tongue using the radial forearm free flap in patients with oropharyngeal carcinoma', *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 29: 1024-32.
- Rixe, Olivier, Waldo Ortuzar, Manuel Alvarez, Ricardo Parker, Eddie Reed, Ken Paull, and Tito Fojo. 1996. 'Oxaliplatin, tetraplatin, cisplatin, and carboplatin: spectrum of activity in drug-resistant cell lines and in the cell lines of the National Cancer Institute's Anticancer Drug Screen panel', *Biochemical pharmacology*, 52: 1855-65.
- Robinson, David A. 1963. 'A method of measuring eye movement using a scieral search coil in a magnetic field', *IEEE Transactions on bio-medical electronics*, 10: 137-45.
- Rosengren, S. M., J. G. Colebatch, A. S. Young, S. Govender, and M. S. Welgampola. 2019a. 'Vestibular evoked myogenic potentials in practice: Methods, pitfalls and clinical applications', *Clin Neurophysiol Pract*, 4: 47-68.

- Rosengren, Sally M, James G Colebatch, Allison S Young, Sendhil Govender, and Miriam S Welgampola. 2019b. 'Vestibular evoked myogenic potentials in practice: methods, pitfalls and clinical applications', *Clin Neurophysiol Pract*, 4: 47-68.
- Rosengren, SM, MS Welgampola, and JG Colebatch. 2010. 'Vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future', *Clinical Neurophysiology*, 121: 636-51.
- Rothman, K. J., C. I. Cann, D. Flanders, and M. P. Fried. 1980. 'Epidemiology of laryngeal cancer', *Epidemiol Rev*, 2: 195-209.
- Rybak, LP, and V Ramkumar. 2007. 'Ototoxicity', *Kidney international*, 72: 931-35.
- Sahu, P. K., and S. Kumar. 2019. 'Epidemiological Aspects of Oral Cancer in North Indian Population', *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 71: 944-48.
- Savage, J., S. Cook, and A. Waddell. 2009. 'Tinnitus', *BMJ Clin Evid*, 2009.
- Sergi, Bruno, Aldo Ferraresi, Diana Troiani, Gaetano Paludetti, and Anna Rita Fetoni. 2003. 'Cisplatin ototoxicity in the guinea pig: vestibular and cochlear damage', *Hearing research*, 182: 56-64.
- Shingaki, Susumu, Masahito Takada, Keisuke Sasai, Rahima Bibi, Tadaharu Kobayashi, Tsutomu Nomura, and Chikara Saito. 2003. 'Impact of lymph node metastasis on the pattern of failure and survival in oral carcinomas', *The American journal of surgery*, 185: 278-84.
- Simard, Edgar P, Lindsey A Torre, and Ahmedin Jemal. 2014. 'International trends in head and neck cancer incidence rates: differences by country, sex and anatomic site', *Oral oncology*, 50: 387-403.
- Smith, Judith A, Anjali Gaikwad, Scott Mosley, Larry Coffey II, Jeffrey Cegelski, Joseph L Alcorn, Susan M Ramin, and Jerrie S Refuerzo. 2014. 'Utilization of an ex vivo human placental perfusion model to predict potential fetal exposure to carboplatin during pregnancy', *American journal of obstetrics and gynecology*, 210: 275. e1-75. e9.
- Specenier, P., and J. B. Vermorken. 2018. 'Optimizing treatments for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma', *Expert Rev Anticancer Ther*, 18: 901-15.
- Tanaka, T. I., and F. Alawi. 2018. 'Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer', *Dent Clin North Am*, 62: 111-20.
- Tang, Chengyuan, Man J Livingston, Robert Safirstein, and Zheng Dong. 2022. 'Cisplatin nephrotoxicity: new insights and therapeutic implications', *Nature Reviews Nephrology*: 1-20.
- Tarnutzer, Alexander A, and Dominik Straumann. 2018. 'Nystagmus', *Current opinion in neurology*, 31: 74-80.
- Tascioglu, A Beliz. 2005. 'Brief review of vestibular system anatomy and its higher order projections', *Neuroanatomy*, 4: 24-27.
- Titcomb, Clifton P. 2001. 'High incidence of nasopharyngeal carcinoma in Asia', *JOURNAL OF INSURANCE MEDICINE-NEW YORK-*, 33: 235-38.
- Trapa, Lara-Zoe. 2021. 'Dosierungskonzepte der Cisplatin-basierten Radiochemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren: Auswertung von Normalgewebstoxizität und therapieassoziiierter Nebenwirkungen', Staats-und Universitätsbibliothek Hamburg Carl von Ossietzky.
- Tsang, C. M., and S. W. Tsao. 2015. 'The role of Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma', *Viral Sin*, 30: 107-21.
- Van Cutsem, Eric, Vladimir M Moiseyenko, Sergei Tjulandin, Alejandro Majlis, Manuel Constenla, Corrado Boni, Adriano Rodrigues, Miguel Fodor, Yee Chao, and Edouard Voznyi. 2006. 'Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group'.
- Vanoverschelde, A., B. C. Oosterloo, N. F. Ly, M. A. Ikram, A. Goedegebure, B. H. Stricker, and L. Lahousse. 2021. 'Macrolide-associated ototoxicity: a cross-sectional and longitudinal study to assess the association of macrolide use with tinnitus and hearing loss', *J Antimicrob Chemother*, 76: 2708-16.

- Voigt, Wieland, Andrea Dietrich, and Hans-Joachim Schmoll. 2006. 'Cisplatin und seine Analoga: Übersicht über den Entwicklungsstatus und klinischen Einsatz', *Pharmazie in unserer Zeit*, 35: 134-43.
- Walther, L. E., K. Hormann, and O. Pfaar. 2010. '[Recording cervical and ocular vestibular evoked myogenic potentials: part 1: anatomy, physiology, methods and normal findings]', *HNO*, 58: 1031-45.
- Walther, L. E., R. Hulse, K. Lauer, and A. Wenzel. 2015. '[Current aspects of ototoxicity : Local ototoxic effects, diagnosis, prevention, and treatment]', *HNO*, 63: 383-92.
- Walther, LE, R Hülse, K Lauer, and A Wenzel. 2015. 'Current aspects of ototoxicity. Ototoxic substances and their effects', *HNO*, 63: 315-24; quiz 25-6.
- Wang, C. P., T. C. Chen, H. H. Chen, W. L. Hsu, and Y. L. Chang. 2019. 'Prevalence of current oral HPV infection among 100 betel nut chewers or cigarette smokers in Northern Taiwan', *J Formos Med Assoc*, 118: 203-08.
- Ward, Bryan K, Angela Wenzel, Rita R Kalyani, Yuri Agrawal, Allen L Feng, Michael Polydefkis, Howard S Ying, Michael C Schubert, M Geraldine Zuniga, and Charles C Della Santina. 2015. 'Characterization of vestibulopathy in individuals with type 2 diabetes mellitus', *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 153: 112-18.
- Weber, Konrad P, Hamish G MacDougall, G Michael Halmagyi, and Ian S Curthoys. 2009. 'Impulsive testing of semicircular-canal function using video-oculography', *Ann N Y Acad Sci*, 1164: 486-91.
- Weber, KP, ST Aw, MJ Todd, LA McGarvie, IS Curthoys, and GM Halmagyi. 2008. 'Head impulse test in unilateral vestibular loss Vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades', *Neurology*, 70: 454-63.
- Wei, William I, and Jonathan ST Sham. 2005. 'Nasopharyngeal carcinoma', *The Lancet*, 365: 2041-54.
- Welsh, LC, AW Dunlop, T McGovern, D McQuaid, JA Dean, SL Gulliford, SA Bhide, KJ Harrington, CM Nutting, and KL Newbold. 2014. 'Neurocognitive function after (chemo)-radiotherapy for head and neck cancer', *Clinical Oncology*, 26: 765-75.
- Wildes, Tanya M, Priya Dua, Susan A Fowler, J Philip Miller, Christopher R Carpenter, Michael S Avidan, and Susan Stark. 2015. 'Systematic review of falls in older adults with cancer', *Journal of Geriatric oncology*, 6: 70-83.
- Woloschuk, Donna MM, Jane M Pruemer, and Robert J Cluxton Jr. 1988. 'Carboplatin: a new cisplatin analog', *Drug intelligence & clinical pharmacy*, 22: 843-49.
- Yao, Cheng-Yun, Guo-Ren Zhou, Li-Jun Wang, Jian-Hua Xu, Jin-jun Ye, Lan-Fang Zhang, Xia He, Zhen-Zhang Chen, and Sheng-Fu Huang. 2018. 'A retrospective dosimetry study of intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation-induced brainstem injury and dose-volume analysis', *Radiation Oncology*, 13: 1-8.
- Zemlickis, Donna, Julia Klein, Galina Moselhy, and Gideon Koren. 1994. 'Cisplatin protein binding in pregnancy and the neonatal period', *Medical and pediatric oncology*, 23: 476-79.
- Zolkind, Paul, and Ravindra Uppaluri. 2017. 'Checkpoint immunotherapy in head and neck cancers', *Cancer and Metastasis Reviews*, 36: 475-89.
- Zuniga, M Geraldine, Kristen L Janky, Kimanh D Nguyen, Miriam S Welgampola, and John P Carey. 2013. 'Ocular vs. cervical VEMPs in the diagnosis of superior semicircular canal dehiscence syndrome', *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 34: 121.

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- 1) B. Lippert (Hrsg.): *CISPLATIN – Chemistry and Biochemistry of a Leading Anti-cancer Drug*. 1999, WILEY-VCH, S. 84–85.
- 2) Van Echo D.A., Egorin M.J., Aisner J. The pharmacology of carboplatin. *Semin Oncol*, 1989, 16(2 Suppl 5), 1-6 [Pubmed](#) 
- 3) Schünke et al. (Hrsg.): *Prometheus Lernatlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 4. Auflage Thieme 2015, ISBN: 978-3-131-39544-3
- 4) G. M. Halmagyi, I. S. Curthoys: *A clinical sign of canal paresis*. In: *Arch Neurolog*. Band 45, 1988, S. 737–739; W. Stoll: *Schwindel und Gleichgewichtsstörungen*. Thieme, 1998, S. 8.
- 5) Bilder aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der medizinischen Fakultät Mannheim
- 6) Auszug aus der Auswertung eines vKIT aus der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der med. Fakultät Mannheim
- 7) Abbildung der Positionierung der Elektroden bei der cVEMP und oVEMP Untersuchung einer Probandin

8 TABELLENVERZEICHNIS

- 1) Auswertung histologischer Entität der Studienteilnehmer
- 2) Angabe Tumorstage der Studienteilnehmer
- 3) Darstellung der Tumorlokalisation
- 4) Graphische Aufarbeitung der Tumorradiationsdosis in Gy
- 5) Auswertung der vHIT-Ergebnisse
- 6) Graphische Darstellung der Ergebnisse von cVEMP in msec
- 7) Graphische Darstellung der Ergebnisse von oVEMP in msec

9 LEBENS LAUF

NAME: Silke Schmitz geb. Wiggering

GEBURTSDATUM: 16.05.1982

GEBURTSORT: Düsseldorf

SCHULSCHER WERDEGANG:

06/2001: allgemeine Hochschulreife, Bischöfliche Marienschule Mönchengladbach

10/2001-09/2004: Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin am Dominikus Krankenhaus Düsseldorf Heerdt

10/2004-09/2006: Tätigkeit als Gesundheits- und Krankenpflegerin im Dominikus Krankenhaus, Düsseldorf Heerdt

UNIVERSITÄRER WERDEGANG:

10/2006-07/2011: Studium an der Heinrich- Heine Universität Düsseldorf

09/2008: Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

08/2011-07/2012: Praktisches Jahr am Ev. Krankenhaus Mülheim

11/2012: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

BERUFLICHER WERDEGANG:

01/2013-12/2018: Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe
Krankenhaus Neuwerk "Maria v.d. Aposteln" in Mönchengladbach, Dr. med. Ralf Dürselen

Seit 01/2019: Assistenzärztin Frauenheilkunde, Evangelisches Krankenhaus Bethesda Mönchengladbach, PD Dr. med. Darius Salehin

10 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Ulrich Sommer für die Möglichkeit und Umsetzung dieser Dissertation.

Frau Prof. Dr. Schell danke ich in besonderer Weise für die Unterstützung während des gesamten Verlaufs meiner Arbeit. Sie war stets offen für Fragen. Mit ihren Anregungen, ihrer Kritik und Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten gelang diese Arbeit. Ich danke ihr für die schnelle, unkomplizierte und sehr gute Betreuung während dieser Doktorarbeit.

Großer Dank gilt meinem Mann Thomas sowie meinen Kindern Alexander und Theresa für die mentale und emotionale Unterstützung in dieser Zeit.

Ein besonderer Dank sei an meine Eltern gerichtet, die mir das Studium ermöglichten und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen. Durch meinen Vater entstand das große Interesse an der Medizin, dass ich deshalb auch zum Beruf machte. Ihnen sei diese Arbeit gewidmet.