

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der Klinik und Poliklinik für
Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Kommissarischer Klinikdirektor
Priv.-Doz. Dr. med. Adrian Münscher

Klinische Ergebnisse der Behandlung des Syndroms der Tuba aperta durch Augmentation des epipharyngealen Tubenostiums mit Hyaluronsäure

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Franziska Juliane Hartog

aus Bremen

Hamburg 2018

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 25.05.2018

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Carsten Dalchow

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Adrian Münscher

INHALTSVERZEICHNIS

1	Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2	Einleitung.....	2
3	Wissenschaftlicher Hintergrund.....	3
3.1	Historie	3
3.2	Anatomie des Mittelohres.....	3
3.2.1	Allgemeine anatomische Grundlagen	4
3.2.2	Spezielle anatomische Grundlagen der Tuba auditiva	5
3.3	Physiologie des Mittelohres.....	8
3.3.1	Allgemeine funktionelle Grundlagen.....	8
3.3.2	Spezielle funktionelle Grundlagen.....	9
3.4	Embryologie.....	10
3.5	Krankheitsbild der Tuba aperta.....	13
3.5.1	Inzidenz	13
3.5.2	Tubenventilationsstörungen.....	13
3.5.3	Ursachen der Tuba aperta.....	14
3.5.4	Symptome.....	15
4	Hyaluronsäure und ihre medizinische Anwendung.....	16
4.1	Chemischer Aufbau	16
4.2	Biosynthese.....	17
4.3	Die Funktion von Hyaluronsäure	18
4.4	Gebrauch in der Humanmedizin	19
4.4.1	Hyaluronsäure in der Arthropathie	19
4.4.2	Hyaluronsäure in der Ophthalmologie	20
4.4.3	Hyaluronsäure in der Onkologie.....	20
4.4.4	Hyaluronsäure bei der Wundheilung	20
4.4.5	Hyaluronsäure in der Ästhetischen Medizin	21
4.4.6	Hyaluronsäure als Tubenaugmentat: Restylane SubQ.....	23

5	Material und Methoden.....	24
5.1	Datenverwaltung	24
5.2	Funktionelle Untersuchung.....	24
5.3	Bildgebende Untersuchung.....	28
5.4	Einbeziehung von Patienten in die Studie	29
5.5	Patientenanamnese und klinische Untersuchung	30
5.6	Behandlungsdurchführung.....	34
6	Ergebnisse der Studie.....	36
7	Alternative Behandlungsmethoden.....	40
7.1	Medikamentöse Behandlung.....	40
7.2	Chirurgische und interventionelle Therapieansätze	41
7.3	Innovative invasive Therapieansätze	42
8	Vergleichendes Resümee und Diskussion.....	45
9	Zusammenfassung	49
10	Summary.....	50
	Abbildungsverzeichnis	52
	Abkürzungsverzeichnis.....	54
	Literaturverzeichnis.....	56
	Tabellenverzeichnis.....	62
	Anhang.....	63
	Danksagung	76
	Eidesstattliche Erklärung	777

1 ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG

Erkrankungen des Gehörs, die mit Beeinträchtigung der Hörempfindungen verbunden sind, stellen die betroffenen Personen vor große psychische und physische Belastungen. Den Möglichkeiten, die Beschwerden zu lindern und eine Heilung herbeizuführen, gilt daher ein besonderes Interesse der medizinischen Forschung.

Nach der Diagnose der Krankheit beginnt in der Regel die Auswahl einer geeigneten Therapiemethode, und dabei stehen die Behandelnden immer wieder vor großen Herausforderungen. Beeinträchtigungen des Gehörs, insbesondere der eustachischen Röhre, Tuba Eustachii, weisen die Besonderheit auf, dass Verbesserungen infolge der medizinischen Behandlung in vielen Fällen nur eingeschränkt objektiv messbar sind. Daher existieren nur wenige belastbare Erkenntnisse zur Auswahl der Therapiemethode. Der Erstellung von Studien, die die Erfolge unterschiedlicher Therapiemethoden miteinander vergleichen, kommt in diesem Zusammenhang große Bedeutung zu. Die vorliegende Arbeit liefert hierzu einen Baustein, indem sie sich im Bereich der Hals-, Nasen- und Ohrenerkrankungen mit einer speziellen Beeinträchtigung befasst, die auf einer pathologischen Veränderung der Tuba Eustachii beruht und mit dem Begriff Tuba aperta bezeichnet ist. Es wird ein Behandlungsverfahren näher betrachtet, das die Augmentation des epipharyngealen Tubenostiums mit Hyaluronsäure vorsieht, und ein Vergleich mit anderen Behandlungsmethoden durchgeführt.

Im Rahmen einer Fallstudie mit den in einem mehrjährigen Zeitraum behandelten Patienten der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wird die Arbeitshypothese überprüft, dass die dort vorgenommene Augmentation des epipharyngealen Tubenostiums mit Hyaluronsäure zur Verengung der Tube eine sichere und effiziente Option im Vergleich mit anderen therapeutischen Ansätzen darstellt. Da bei der betrachteten Erkrankung des Gehörs die eventuellen Verbesserungen infolge medizinischer Behandlung nur eingeschränkt objektiv messbar sind, werden insbesondere subjektive Empfindungen der Patienten zur Bewertung herangezogen. Im Hinblick auf den eingetretenen Therapieerfolg werden die entsprechenden Feststellungen in den Patientenakten ausgewertet und telefonische Interviews mit den Patienten zur Vervollständigung der Datenlage durchgeführt.

2 EINLEITUNG

Die Tuba Eustachii ist das Verbindungsglied zwischen Mittelohr und Nasenrachen und dient der ausreichenden Belüftung von Mittelohr und Mastoid, dem Druckausgleich zwischen Paukenhöhle und Außendruck sowie der Drainage von Mittelohrsekret. Bei dem Krankheitsbild der Tuba aperta ist die Tuba Eustachii pathologisch permanent offen. Die Betroffenen leiden unter Autophonie, dem überdeutlichen Hören der eigenen Stimme und der Atemgeräusche, und häufig auch unter einem als dumpf empfundenen Ohrdruck. Ebenso können Schwindel und Hörminderung auftreten. Wegen dieser Symptome sind viele Patienten im Alltag und im sozialen Leben beeinträchtigt.

Zu den erprobten Therapieansätzen bei einer Tuba aperta gehören operative Verfahren mit minimal-invasivem Eingriff, aber auch der Einsatz von Medikamenten und die Anwendung chemisch basierter Verfahren.

Ein Therapieverfahren unter Einsatz von Hyaluronsäure gibt den thematischen Rahmen der vorliegenden Arbeit. Die Umsetzung der erkenntnisleitenden Fragestellung und die Überprüfung der Arbeitshypothese fußen auf Grundlagen, die in den Kapiteln 3 und 4 ausgebreitet werden. Dies betrifft zunächst das zum Verständnis der thematischen Herangehensweise erforderliche Detailwissen über die Tuba Eustachii mit ihrer anatomischen und physiologischen Beschaffenheit, ihre embryonale Entwicklung und das Krankheitsbild der Tuba aperta. Eingehend wird dann die Substanz Hyaluronsäure mit ihrer Bedeutung auf biochemischer und medizinischer Ebene betrachtet. Im Hauptteil wird auf die Patientenauswahl für die Fallstudie Bezug genommen und die Behandlungsmethode ausführlich erörtert. Der Ergebnisteil mit den Auswertungen der im Anhang aufgeführten Daten schließt sich an, danach folgen Darstellung und Einzelbewertung alternativer Behandlungsmethoden. Das vergleichende Resümee mit Diskussion und die Zusammenfassung beenden den thematischen Teil der Arbeit.

3 WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

In diesem Kapitel steht der Werdegang medizinischer Erkenntnisse zur Tuba Eustachii im Vordergrund, und es werden die Anatomie und Physiologie des Mittelohrs erörtert.

3.1 HISTORIE

Die Tuba Eustachii ist nach Bartholomaeus Eustachius (1510-1574) benannt, der die Anatomie der Tube 1562 in einem Kupferstich darstellte. Die erstmalige Erwähnung der Tuba Eustachii stammt aus dem 5. Jh. v.Chr. von dem griechischen Arzt und Naturphilosophen Alkmäon von Sparta. Er vermutete, dass die Tube als Verbindung vom Ohr zur Nase dazu diene, durch die Ohren atmen zu können (Böckers, 2013). Antonio Maria Valsalva (1666-1723) erkannte die Tuba Eustachii als wichtigen Bestandteil des auditiven Systems bei der Aufrechterhaltung des Druckes und der Drainage von putridem Material aus dem Mittelohr. Sein Name ist heute noch bei einem Manöver zur Tubenfunktionsüberprüfung gebräuchlich (Yale, 2005). Physiologische Erkenntnisse zur Tuba Eustachii gelangen u.a. durch Joseph Toynbee (1815-1866). Schwartz dokumentierte 1864 erstmals die Tubenventilationsstörungen als Krankheitsbild der Tuba Eustachii (Kierzek, 2006). Er konstatierte einen starken Gewebsschwund am Trommelfell sowie eine atemsynchrone Bewegung. 1867 schilderte Jago das Syndrom der offenen Tube, insbesondere die damit einhergehenden Symptome, aus eigener Erfahrung mit zahlreichen Details. Er litt selbst unter dem Syndrom der klaffenden Tube (DiBartolomeo & Henry, 1992). Im Laufe der medizinischen Entwicklungen etablierten sich verschiedene Synonyme für die Tuba Eustachii: Ohrtrompete, eustachische Röhre, Eustachi-Röhre, Tube, Tuba auditiva, Tuba pharyngotympanica.

3.2 ANATOMIE DES MITTELOHRES

Im Folgenden wird auf die Anatomie des Mittelohres eingegangen, insbesondere auf die speziellen anatomischen Verhältnisse der Tuba Eustachii.

3.2.1 ALLGEMEINE ANATOMISCHE GRUNDLAGEN

Das Mittelohr, die *Auris media*, umschließt die pneumatischen Hohlräume, das Trommelfell und die Tuba Eustachii. Die pneumatischen Hohlräume, die sich wiederum in Paukenhöhle und Warzenfortsatzzellen aufteilen, stehen über diese Tuba auditiva mit dem Nasenrachenraum, dem Nasopharynx, in Verbindung. Dadurch entsteht eine Parallelität zu den Nasennebenhöhlen (Boenninghaus & Lenarz, 2012; Probst, Grevers, & Heinrich, 2008). Insbesondere stellt die Tuba auditiva eine Verbindung zwischen dem Mittelohr und dem Nasenrachenraum dar, wie in Abbildung 1 und Abbildung 2 dargestellt ist.

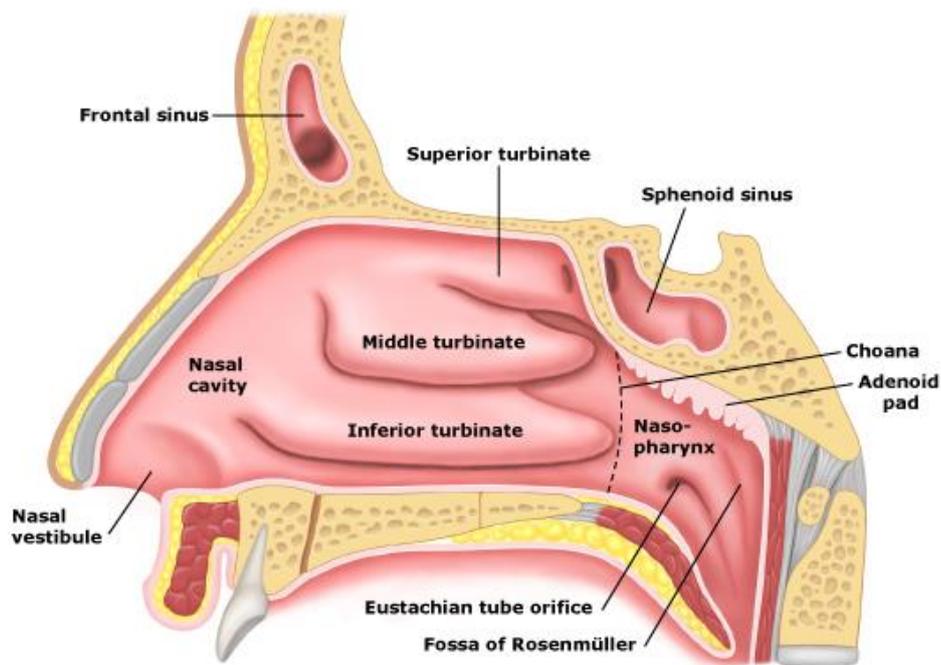


Abbildung 1: Anatomie des Nasopharynx mit der Tuba Eustachii (Matthews, 2011)

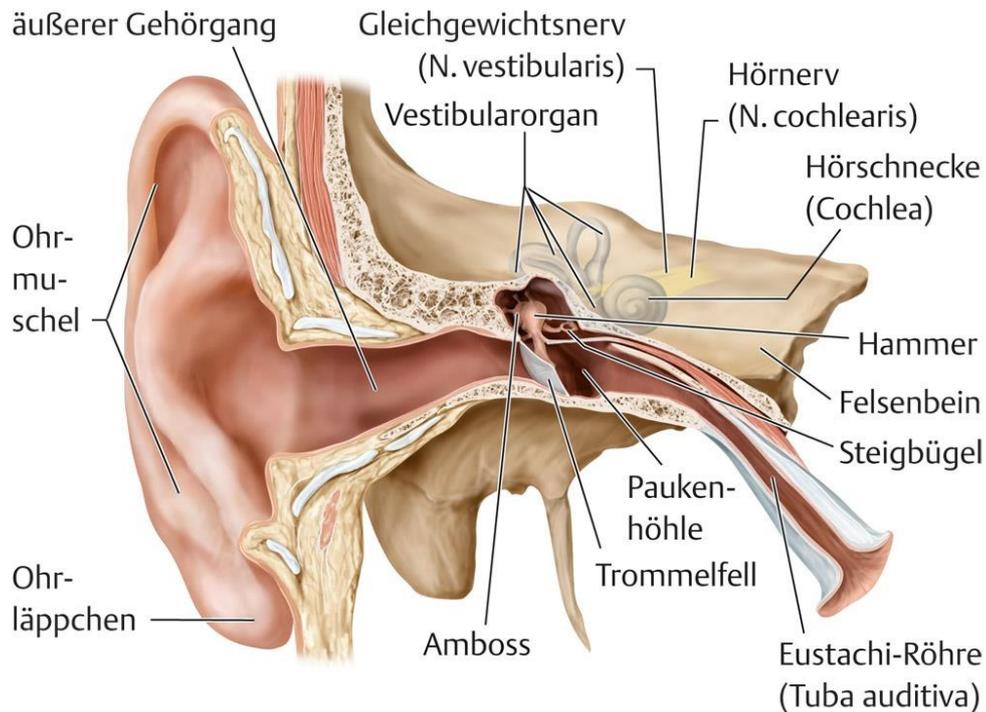


Abbildung 2: Das Mittelohr mit der Tuba auditiva (Bürkle, 2017)

3.2.2 SPEZIELLE ANATOMISCHE GRUNDLAGEN DER TUBA AUDITIVA

Die Tuba auditiva ist eine enge Röhre, die sich auf einer Länge von 35-37mm vom Eingang im Mesotympanon schräg nach vorn unten zum Nasenrachenraum erstreckt (Van Roeyen, 2015). Wie in Abbildung 3 zu sehen, besteht die Tube zu zwei Dritteln aus einem vorderen medialen knorpeligen Teil und zu einem Drittel aus einem hinteren, im Felsenbein (Pars petrosa des Os temporale) liegenden lateralen knöchernen Teil (Semicanalıs tubae auditivae) (Boenninghaus & Lenarz, 2012; Probst et al., 2008).

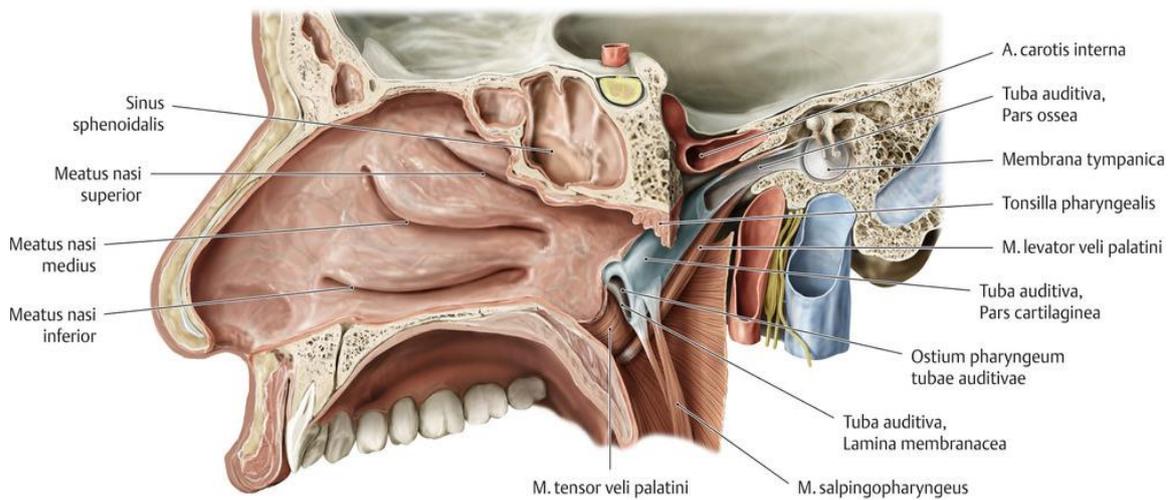


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Tuba Eustachii mit dem knöchernen und dem knorpeligen Anteil (Schünke, 2009)

Beide Abschnitte sind über einen Isthmus voneinander getrennt, der die engste Stelle im Kanal ausmacht. Die Tubenöffnung zum Rachenraum hin ist trichterförmig erweitert (Tubenostium). Der knorpelige Teil ist bei der Postrhinoskopie als Tubenwulst über dem Tubenostium zu erkennen, er ist im Querschnitt hakenförmig. Im seitlichen Drittel verläuft er zusammen mit dem M. tensor tympani (Probst et al., 2008). Der knöcherne Bereich hat im Gegensatz zum knorpeligen Teil einen rundlichen Querschnitt und ist in den Canalis musculotubarius unter dem Semicanalus musculi tensoris tympani eingebettet. Im Felsenbein kreuzt die Tube die A. carotis interna (Boenninghaus, Lenarz, 2012). Aufgrund der Produktion des Tubensekrets, das in Richtung Nasenrachenraum fließt, ist der knorpelige Teil der Tube zum Nasenrachen hin mit Flimmerepithel, Becherzellen und Schleimdrüsen ausgekleidet, der knöcherne Teil dagegen mit dem flachen Epithel der Mittelohrräume (Boenninghaus, Lenarz, 2012).

Ebenso ist der knorpelige Anteil aufgrund seiner Funktion aus zwei verschiedenen rhombisch geformten Laminae zusammengesetzt, einem dünnen Ende (Lamina lateralis cartilaginis tubae) und einem breiten Ende (Lamina medialis cartilaginis tubae), wie in Abbildung 4 zu sehen. Beide Enden treffen in superiore aufeinander, sodass der knorpelige Anteil insgesamt hakenförmig ist. Er besitzt an der breitesten Stelle einen Durchmesser von 9 mm (Key, 2016).

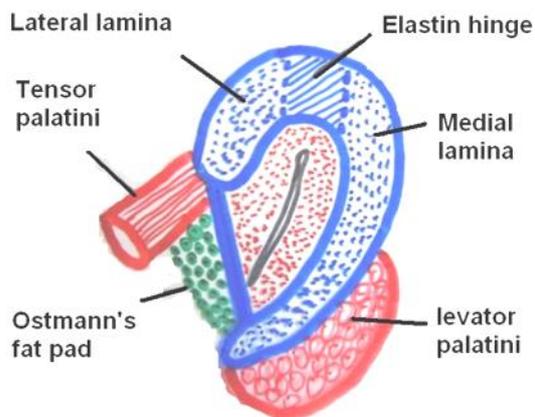


Abbildung 4: Skizzierung des rechten Tubenostiums (Ajusarma, 2014)

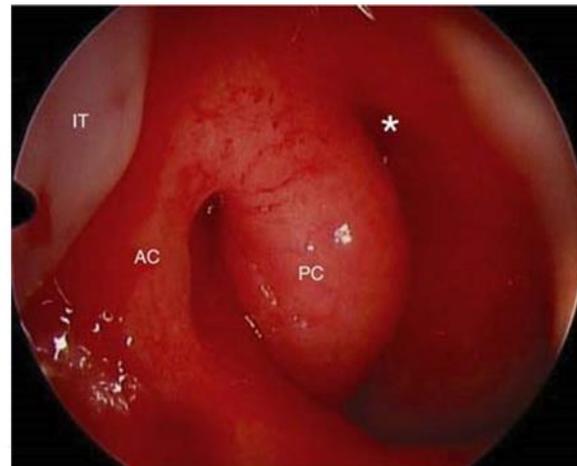


Abbildung 5: Endoskopie des linken Tubenostiums (Key, 2016)

In Abbildung 5 ist die Öffnung der linken Tube zum Nasopharynx hin gezeigt. Deutlich zu erkennen ist das anteriore (laterale) Polster (AC) des knorpeligen Anteils der Tube, das posterior zur unteren Nasenmuschel (IT) liegt. So ist das Ostium geschützt, die Kanülierung des Endoskops stellt allerdings wegen dieser Gegebenheiten eine Herausforderung dar. Die Abkürzung PC in der Abbildung bezeichnet die posteriore (mediale) Schicht des knorpeligen Anteils und der Asterix (*) die Rosenmüllersche Grube, eine Einziehung medial vom Ostium. Die Grube spielt eine bedeutende Rolle bei der Diagnose des Nasopharynxtumors, auf die hier nicht eingegangen wird.

In Abbildung 6 ist die linke Tube aus anteriorer Sicht gezeigt. ICA bezeichnet die A. carotis interna, L die Luft in der Tube, LL (Lamina lateralis) das laterale, dünne und ML (Lamina medialis) das mediale, breite Ende des knorpeligen Anteils. Mit MC ist der Condylus mandibulae und mit V3 der dritte Ast des N. trigeminus, der N. mandibularis, angegeben.

Die anatomische Enge zwischen der Tube, der Arterie und dem Nerv, die auf der Abbildung zu erkennen ist, muss beim invasiven Eingriff an der Tube berücksichtigt werden.

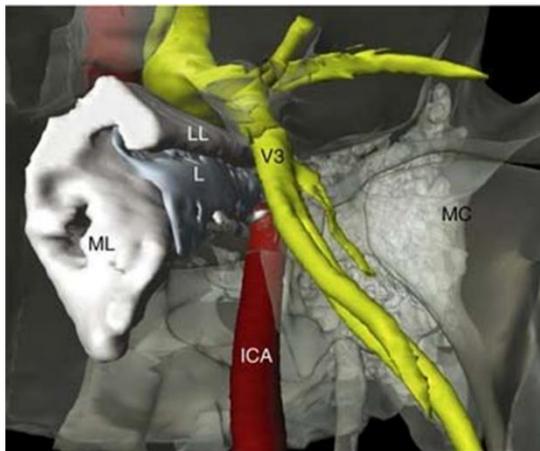


Abbildung 6:
 Anteriore Sicht auf die linke Tuba
 auditiva (Key, 2016)

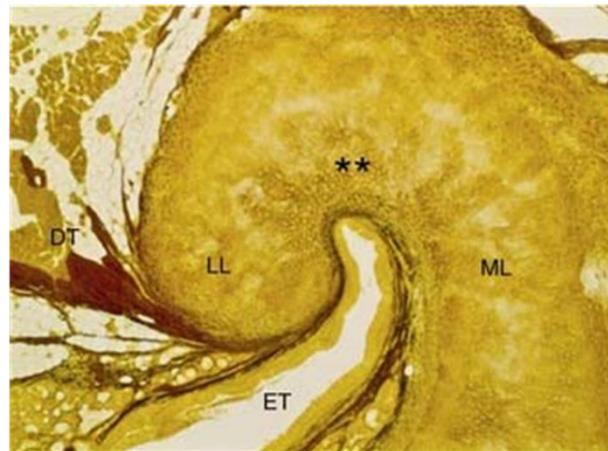


Abbildung 7:
 Querschnitt der rechten Tuba auditiva
 mit Darstellung der elastischen Fasern
 in Resorcin-Fuchsinfärbung nach
 Weigert (Key, 2016)

Abbildung 7 zeigt den Querschnitt der rechten Tuba auditiva von ventral aus mit einer Resorcin-Fuchsinfärbung zur Darstellung der elastischen Fasern. Deutlich ist die siebartige Verteilung des Elastins im oberen Bereich des knorpeligen Anteils (**) im Vergleich zum lateralen und medialen Anteil zu erkennen, die den Öffnungsmechanismus der Tube unterstützt. An der Membrana mucosae der lateralen Schicht des knorpeligen Teils (LL) setzt der mediale Strang des Musculus tensor veli palatini an (DT). ET bezeichnet das Lumen der eustachischen Röhre und ML die mediale Schicht des knorpeligen Anteils.

3.3 PHYSIOLOGIE DES MITTELOHRES

Dieses Unterkapitel beschäftigt sich mit den physiologischen Gegebenheiten des Mittelohrs in Bezug auf ihre Funktionalität, hauptsächlich in Bezug auf die Abläufe beim Druckausgleich.

3.3.1 ALLGEMEINE FUNKTIONELLE GRUNDLAGEN

Im Wesentlichen dient das Mittelohr der Impedanzanpassung. Bei dieser Aufgabe, den Übertragungsverlust der akustischen Impedanzen von Luft zu Flüssigkeit möglichst klein

zu halten, kommt dem Trommelfell eine wichtige Funktion zu (H. Boenninghaus & Lenarz, 2012).

3.3.2 SPEZIELLE FUNKTIONELLE GRUNDLAGEN

Die Hauptfunktionen der Tuba Eustachii beziehen sich auf das Zusammenspiel zwischen öffnenden und schließenden Kräften. Diese Funktionen bewirken einen stetigen Druckausgleich, also die Ventilation zwischen dem Mittelohr und dem Nasopharynx, die bei Luftdruckänderungen das Hören gewährleistet, ferner die Protektion vor aufsteigenden Infektionen aus dem Nasenrachenraum und insbesondere die Drainage des Tubensekrets, deren ungenügende Effizienz bei einem Verschluss der Tube zum Paukenerguss führen kann.

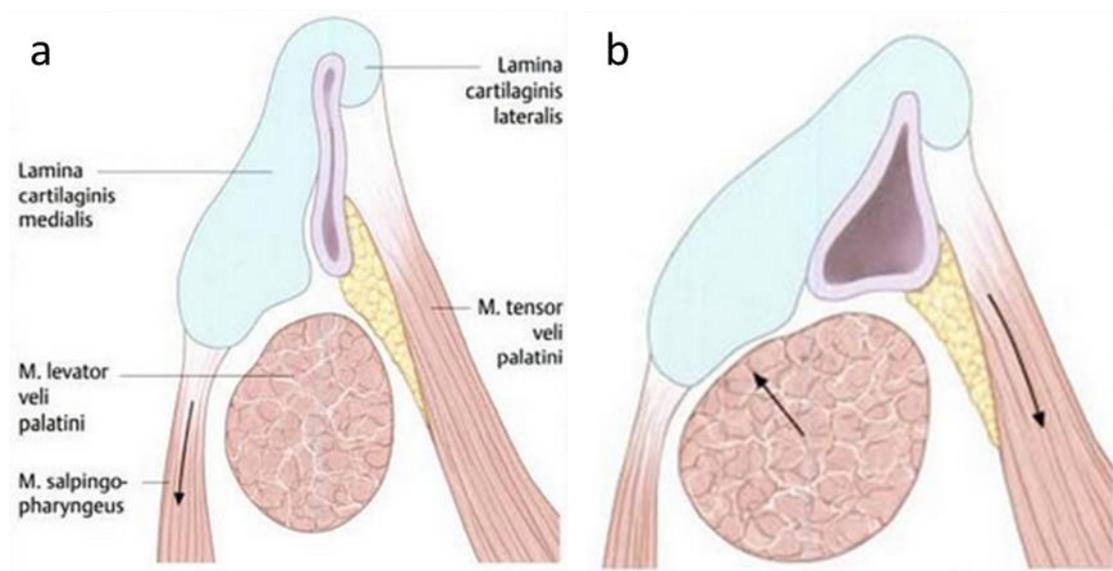


Abbildung 8: Muskelzusammenspiel der knorpeligen Tube
(Strutz & Mann, 2001, p. 12)

Der Druckausgleich wird, wie in Abbildung 8 dargestellt, einerseits durch den Gewebedruck, die Oberflächenspannung der Mukosa und den Unterdruck im Mittelohr sowie die Aktivität des Musculus salpingopharyngeus als schließende Kräfte (a), andererseits durch den Muskeltonus von M. levator veli palatini und M. tensor veli palatini, den Mittelohrdruck und die Knorpel elastizität als öffnende Kräfte (b) gewährleistet (Probst et al. 2008).

Die erwähnten Kräfte bewirken auch die Belüftung der Paukenhöhle und Warzenfortsatzzellen, die mit der Impedanzanpassung des Schalleitungsapparates im

Mittelohr korreliert. Hierbei wird die Verbindung zwischen Nasenrachenraum und Mittelohr ausgenutzt (Ockermann & Sudhoff, 2009). Diese Funktionen sind z. B. beim Tauchen oder Fliegen notwendig. So wirkt das Pressen von Luft bei zugehaltener Nase dem äußeren Druck im Wasser entgegen. Ebenso führt das Schlucken im Flugzeug zum kurzzeitigen Öffnen der Tuba, sodass der Luftdruck ausgeglichen wird (Ockermann & Sudhoff, 2009). Durch M. levator veli palatini, M. tensor veli palatini und den Ostmann-Fettkörper sowie einen peritubär gelegenen Venenplexus werden eine Verlagerung des rinnenförmigen Tubenknorpels und das Heben des Gaumensegels hervorgerufen (Boenninghaus & Lenarz, 2012; Sadler, 2008).

Die Tuba Eustachii dient insbesondere der Drainage der Mittelohrräume zum Ableiten von putridem Sekret. Dabei spielt das respiratorische Flimmerepithel im knorpeligen Tubenteil mit der Ausrichtung zum Nasenrachenraum eine große Rolle. Die Schutzfunktion der Tube bezieht sich auf das erschwerte Eindringen von Keimen in die Pauke sowie auf die „passageren Schall- und Druckdifferenzen“ und wird durch das Eng- und Weitstellen der Tubenöffnung reguliert (Ockermann, 2009).

3.4 EMBRYOLOGIE

Die embryonale Entwicklung des Ohres mit den einzelnen Anteilen läuft, wie in Abbildung 9 gezeigt, getrennt voneinander ab. So entwickelt sich in der 3. und 7. Embryonalwoche aus einer Ausstülpung des Schlunddarms die erste Schlundtasche. Sie ist die Vorstufe des Entoderms, aus dem sich später die Paukenhöhle und die Tuba auditiva bilden. Der distale Teil der ersten Schlundtasche (Recessus tubotympanicus) wächst rapide durch nicht differenziertes Mesenchym nach lateral und trifft auf den Boden der ersten ektodermalen Schlundfurche (Ockermann, 2009; Sadler, 2008).

Nach Proctor beginnt nun die zweite Phase der mehrstufigen Entwicklung der Tuba auditiva (Proctor, 1967). Von der 7. bis zur 9. Embryonalwoche kommt es durch das Wachstum der ersten Schlundfurche zu einer Einengung im mittleren Abschnitt des Recessus tubotympanicus und dadurch zu einer Teilung in einen lateralen und medialen Bereich. Der laterale Teil erweitert sich und bildet die primitive Paukenhöhle. Der mediale Teil bleibt eng und wird zur eustachischen Röhre.

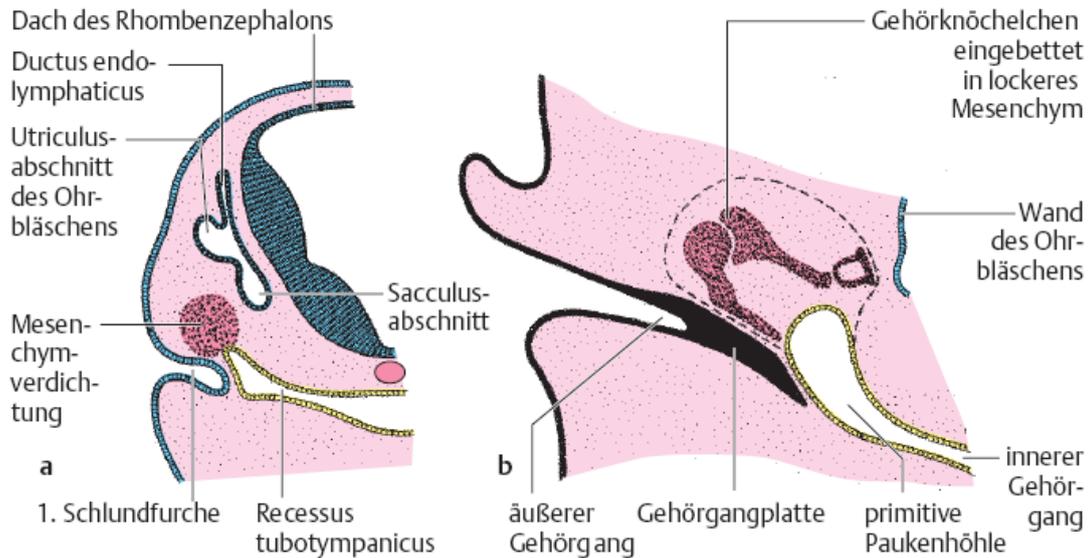


Abbildung 9: Embryologie des Mittelohres (Sadler, 2008)

Im vierten Entwicklungsmonat zieht sich die Tuba auditiva unter Ausbildung eines spaltförmigen Lumens in die Länge. Die Anlagen des späteren Tubenknorpels, die Chondrifikationszentren, entwickeln sich bereits in der 4. Schwangerschaftswoche und bilden sich dann im fünften bis sechsten Monat zum Knorpel aus. Durch das Wachstum der Pars petrosquamosa und der Pars tympanica des Os temporale entstehen der knöcherne Anteil der Tube und die endgültige Paukenhöhle. In der Transformationsphase ab der 9. Woche wird das umliegende Mesenchym der Tube durch Bindegewebe ersetzt, die Mukosa bildet sich aus, und bis zur 11. Woche differenzieren sich M. tensor veli palatini und M. levator veli palatini aus der ersten Schlundtasche.

Die Anatomie der eustachischen Röhre im Kindesalter unterscheidet sich markant von der eines Erwachsenen. Abbildung 10 verdeutlicht die anatomischen Verhältnisse: Je jünger das Kind, desto kürzer und flacher ist die Tuba auditiva. Da sie den Nasopharynx mit dem Mittelohr verbindet, können im Kindesalter viel leichter Bakterien aufsteigen und z. B. Mittelohrentzündungen hervorrufen, denn die anatomische Barriere der steilen eustachischen Röhre ist noch nicht vorhanden.

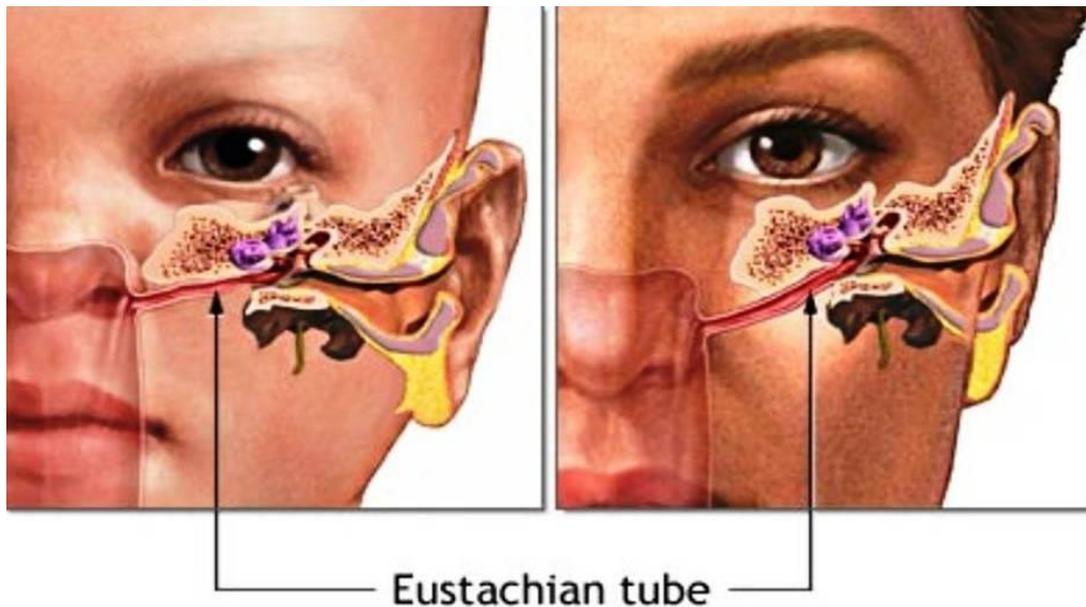


Abbildung 10: Schematischer Vergleich der Tuba auditiva zwischen Kind und Erwachsenen (Ajusarma, 2014)

Tabelle 1 stellt die markanten Unterschiede der eustachischen Röhre beim Kind und beim Erwachsenen dar. Die Neigung der Röhre beim Kind ist nicht nur stärker horizontal ausgerichtet und die Gesamtlänge kürzer, sondern der Knorpel hat eine weichere Struktur, der Ostmann-Fettkörper ist schwächer ausgeprägt und das Lumen sehr weit. All diese Faktoren begünstigen Infektionen des Mittelohrs beim Kind.

Tabelle 1: Tubenanatomie Erwachsener versus Kind (Ajusarma, Aug 2014)

	Erwachsener	Kind
Länge	36mm	18mm
Horizontaler Neigungswinkel	45°	10°
Tubeninnenraum	eng	weit
Abwinklung am Isthmus	vorhanden	nicht vorhanden
Knorpel	fest	schlaff
Elastische Rückfederung	effektiv	ineffektiv
Ostmann-Fettkörper	stark ausgeprägt	schwach ausgeprägt

3.5 KRANKHEITSBILD DER TUBA APERTA

Dem Krankheitsbild ist durch eine zu weit geöffnete eustachische Röhre bestimmt. Es kann entweder einseitig oder beidseitig sowie zeitweilig oder dauerhaft auftreten. Im Folgenden wird genauer auf Tubenventilationsstörungen im Allgemeinen, ihre Häufigkeit, Ursachen, und Symptome eingegangen, aber auch die Erkrankung in ihren Bezügen zum gesellschaftlichen Umfeld der Betroffenen beleuchtet.

3.5.1 INZIDENZ

Die geschätzte Häufigkeit einer Tuba aperta in der Gesamtbevölkerung wird in der Literatur mit 0,3 – 6,6% angegeben. Als statistisch gesichert gilt, dass die Krankheit mehr Frauen als Männern betrifft und im Kindesalter selten ist (Alpen & Arlen, 2015). 80% der Patienten, die eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte oder Unterarten davon aufweisen, erkranken an einer Tubenventilationsstörung (Goldman et al., 1993). Eine Besonderheit, die in der Studie von Alpen et al. festgestellt wurde, bezieht sich auf die geringe Zahl der Personen mit einer Tuba aperta, die sich in ärztliche Behandlung begeben. Da sie nur bei 10% bis 20% liegt, scheint in vielen Fällen der Leidensdruck niedrig zu sein oder weitgehend zu fehlen (Alpen & Arlen, 2015).

3.5.2 TUBENVENTILATIONSSTÖRUNGEN

Das Syndrom der offenen Tube, auch Tuba aperta oder klaffende Tube genannt, zählt zu den Tubenventilationsstörungen. Es gibt zwei Arten der Tubenventilationsstörung, die die Tubenfunktion einschränken: Neben einer pathologisch zu stark geöffneten Tube ist eine verminderte Durchgängigkeit der Tube die häufigere Variante. Eine verengte Tube kann z. B. die Folge einer durch entzündliche Schleimhautschwellung hervorgerufenen Stenose sein. Dadurch wird die Luft in der Paukenhöhle von der dortigen Schleimhaut resorbiert, und es entsteht ein dauerhafter Unterdruck, der die Tubenfunktion erschwert, eine Cholesteatombildung induziert und ein schlechteres Hörempfinden hervorruft. Zudem kann das Sekret erschwert abfließen und sich eine akute Mittelohrentzündung ausbilden (Ockermann & Sudhoff, 2009).

Ebenfalls kann durch einen schnell steigenden Umgebungsdruck, z. B. im Flugzeug beim Landen, die Schleimhaut der Tube kollabieren und eine Schleimhautschwellung entstehen (Probst et al. 2008).

3.5.3 URSACHEN DER TUBA APERTA

Bei einer Tuba aperta ist die Tube permanent geöffnet. Dagegen öffnet sich die Tube im normalen Zustand, z. B. beim Schluckakt, nur für ein paar Millisekunden (pro Tag summiert 3-4 Minuten) (Schröder et al. 2013).

Die Dauer der Öffnung wird aktiv durch M. levator veli palatini und M. tensor veli palatini und passiv durch den Ostmann-Fettkörper und einen peritubären Venenplexus beeinflusst. Die Abbildung 11 zeigt eine endoskopisch fotografierte Tuba aperta mit posteriorem (P) und anteriorem (A) Anteil der knorpeligen Tube. Deutlich zu sehen und in der Abbildung mit einem Pfeil markiert ist das erweiterte Tubenostium, ein Indiz für eine Tuba aperta.

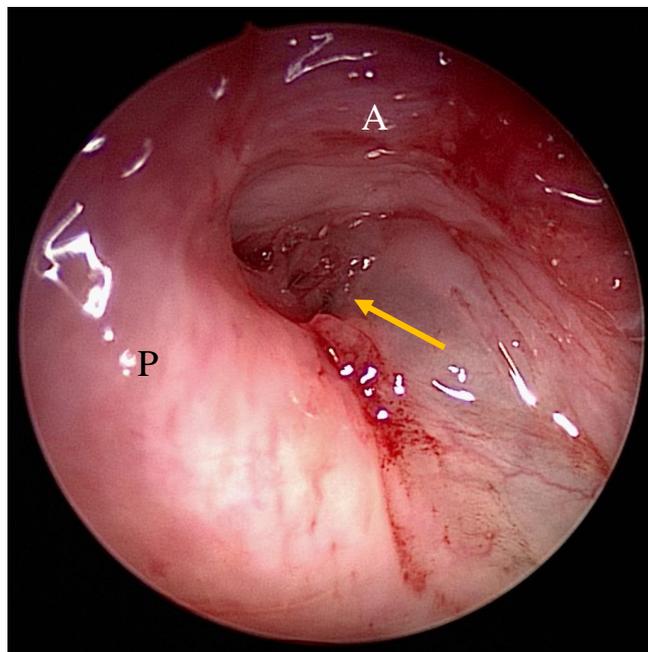


Abbildung 11: Endoskopisches Bild einer klaffenden Tube

Die Ursache des pathologischen Zustands ist noch nicht mit Sicherheit geklärt, allerdings ist gut belegt, wie es zu einer klaffenden Tube kommen kann. Dies geschieht z. B. beim veränderten Muskelzug infolge einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte sowie bei der Reduktion des Ostmann-Fettkörpers und des Gewebedrucks durch krankhafte Gewichtsabnahme (Schröder et al. 2013).

Eine erhöhte Inzidenz der Tuba aperta lässt sich auch nach der Bestrahlung von Tumoren im Nasopharynxbereich oder während der Schwangerschaft durch Prostaglandinausschüttung und dadurch bedingte Veränderung der Schleimhautspannung in der Tube feststellen (Schröder et al. 2013).

3.5.4 SYMPTOME

Das Krankheitsbild ist indifferent, sodass eine klaffende Tube oftmals verkannt oder als chronischer Tubenmittelohrkatarrh eingestuft wird, eine Verschwellung nach abgelaufenen Entzündungen im Bereich des Mittelohres (Boenninghaus & Lenarz, 2012, p. 85).

Das Kardinalsymptom einer klaffenden Tube ist die Autophonie, das verstärkte Hören der eigenen Körpergeräusche wie Atmen oder Sprechen und dem als vergleichsweise leise wahrgenommenen Umgebungsgeräusch. Der Schall wird ungestört über die Tube zum Mittelohr geleitet und als laut und dröhnend, manchmal als atemsynchrones Klappern empfunden (Schröder et al., 2013).

Einige Patienten verspüren ein erhöhtes Druckgefühl auf dem Ohr besonders bei körperlicher Anstrengung. Dieses Symptom kann jedoch im Liegen durch den erhöhten venösen Druck gelindert werden (Probst et al., 2008). Zur kontinuierlichen Verringerung der Beschwerden entwickeln Patienten häufig ein „sniffing“. Dabei wird durch schnelles Einatmen über die Nase ein Unterdruck erzeugt, der die eustachische Röhre kurzzeitig verschließt (Heikki Virtanen & Tauno Palva, 1982). Bei großen Druckschwankungen kann es auch kurzzeitig zu Schwindel (Vertigo) kommen sowie eventuell zur Gewichtsabnahme (Probst et al., 2008). Statistisch gesehen leiden mehr Frauen als Männer unter den Symptomen (Probst et al., 2008). Geklagt wird nicht nur über einen erhöhten Ohrdruck, sondern auch über einen zeitweiligen rauschenden Tinnitus und unbestimmte Hörbeschwerden ohne eigentliche Hörminderung. Jedoch sind die Beschwerden oft periodisch und nicht von kontinuierlicher Dauer (Schröder et al., 2013). Die Symptome schränken die Patienten bezüglich der Hörqualität ein und senken damit auch die Lebensqualität, wenn Gesellschaft wegen laut empfundener Umgebung gemieden wird (Probst et al., 2008).

4 HYALURONSÄURE UND IHRE MEDIZINISCHE ANWENDUNG

Hyaluronsäure ist ein physiologischer Bestandteil der Gelenkflüssigkeit und des Bindegewebes. Sie ist ein biologisch abbaubares Glykosaminoglykan und findet in der Medizin in vielen Bereichen Verwendung, siehe Kapitel 4.4. So wird Hyaluronsäure beim „tissue engineering“ als Grundgerüst und bei Implantaten als Trägerstoff eingesetzt (Fakhari & Berklund, 2013). Fakhari und Berklund heben auch den Einsatz in der Knorpelrekonstruktion und in der Dermatologie als Füllmittel hervor (Fakhari & Berklund, 2013).

4.1 CHEMISCHER AUFBAU

Hyaluronsäure, auch als Hyaluronan bezeichnet und im Folgenden mit HA abgekürzt, ist ein natürlich vorkommendes Polymer aus einem kettenförmig verbundenen Disaccharid mit einer Molmasse von 10^5 - 10^7 Da.

Das Molekül besteht, wie in Abbildung 12 dargestellt, aus zwei alternierenden Glucosederivaten, die sich nur durch eine Substitution am sechsten bzw. am zweiten Kohlenstoffatom von der β -D-Glucose unterscheiden, der D-Glucuronsäure (GA) und dem N-Acetyl-Glucosamin (NAG). Sie sind über eine glykosidische Bindung (β -1,4 und β -1,3) verknüpft (Atkins & Sheehan, 1971). Das lineare HA-Polymer kann eine Kettenlänge von über 20.000 Disaccharideinheiten aufweisen (Hubbard et al., 2012).

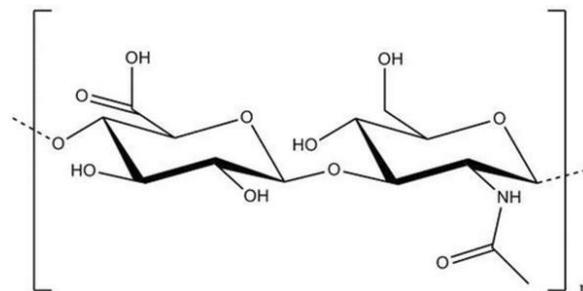


Abbildung 12: HA-Polymer (Fakhari & Berklund, 2013)

4.2 BIOSYNTHESE

Hyaluronsäure wird nach Luke an der Innenwand der Zellmembran synthetisiert, im Gegensatz zu anderen Glykosaminoglykanen, die im Endoplasmatischen Retikulum polymerisiert und mit einer Sulfatgruppe versehen werden (Luke & Prehm, 1999).

Abbildung 13 zeigt die verschiedenen Synthetasen der Hyaluronsäure (HAS1, HAS2 und HAS3). Alle sind intrazellulär an der Membran lokalisiert und fügen Monosaccharidbausteine linear zusammen (Itano et al., 1999; T. J. Smith, Murata, Horwitz, Philipson, & Refetoff, 1982).

Camenisch et al. zeigten mit einer Studie an Mäusen, dass HAS2 die höchste enzymatische Aktivität im Verlauf der embryonalen Entwicklung hat, allerdings bei einer Mutation auf beiden Allelen letal ist. Anders ist dies bei HAS1 und HAS3, die auch bei homozygoter Mutation Lebensfähigkeit und Fertilität nicht beeinträchtigen.

Der Unterschied zwischen den Synthetasen lässt sich auch an der Dicke der aus HA bestehenden Zellmäntel bestimmen. Während bei HAS1 und HAS3 dünnere Zellwände mit einer Molmasse von $1 \cdot 10^6$ Da bis $2 \cdot 10^6$ Da synthetisiert werden, sind die entsprechenden Werte für HAS2 größer als $2 \cdot 10^6$ Da (Itano et al., 1999).

Nach Luke wird das HA-Molekül direkt über den ABC-Transporter aus dem Zelllumen nach außen befördert (Luke & Prehm, 1999), im Gegensatz zu den anderen Glykosylaminoglykanen (GAG), die sich der Exozytose bedienen (Kreiner & Moore, 1990).

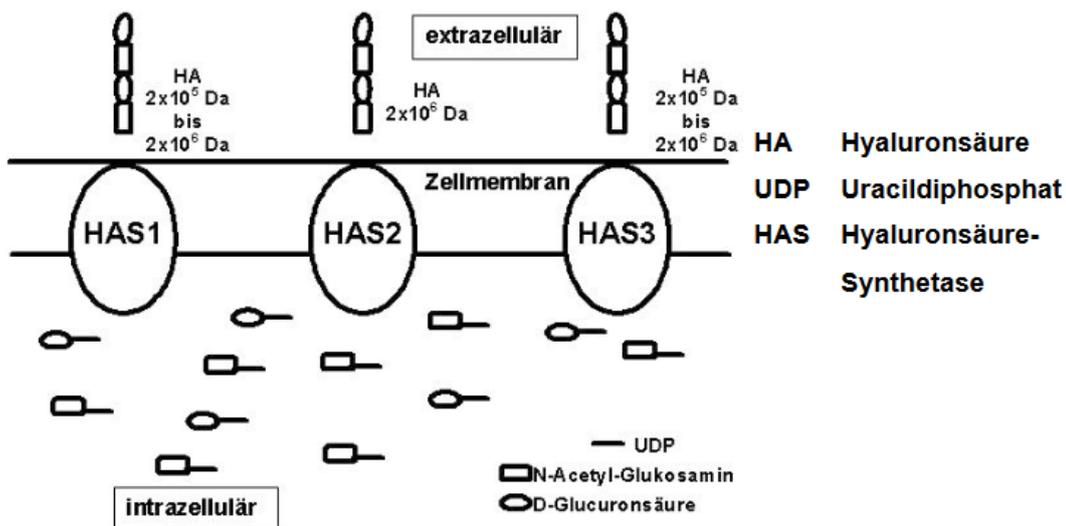


Abbildung 13: Hyaluronsäuresynthese (Sinowatz & Ebid, 2012)

Die Spaltung von Hyaluronsäure läuft entweder über Radikale ab (insbesondere Sauerstoff- sowie Hydrogenradikale) oder direkt durch Hyaluronidasen (HYAL) (McNeil et al., 1989).

Laut Hänsel verfügen nicht nur Vertebraten, die HA-Moleküle synthetisieren, über Hyaluronidasen, sondern auch andere Lebewesen (Hänsel & Sticher, 2009). Erforscht sind bisher nur Hyaluronidasen von Tieren, die die Hyaluronsäure bis zu Tetrameren aufspalten (Hänsel & Sticher, 2009).

Es gibt verschiedene Unterarten der Hyaluronidase (HYAL1, HYAL2, HYAL3, HYAL4, HYAL5, SPAM1, HYALP1) die in verschiedenen Körperregionen vorkommen. So befindet sich HYAL1 in Lysosomen (Triggs-Raine et al., 1999), im Urin (Csoka et al., 1999) und im Zellplasma (Fischer-Szafarz et al., 2000). HYAL3 ist in Knochenmark und Hoden anzutreffen (Csoka et al., 1999).

4.3 DIE FUNKTION VON HYALURONSÄURE

Der Hyaluronsäure kommen mehrere Funktionen zu. Rilla et al. zeigten die Ummantelung der Zellen mit HA und gleichzeitig ihren Abbau durch die Hyaluronidasen auf (Rilla et al., 2008). Der HA-Mantel kann bis zu 20 µm dick sein.

Eine herausragende Fähigkeit von Hyaluronsäure ist die Wasserspeicherung. Im Verhältnis 1:1000 können HA-Moleküle Wassermoleküle binden, entsprechend ca. sechs Liter Wasser pro Gramm HA. Dies führt bei einer Molmasse bis $2 \cdot 10^7$ Da zur gelartigen Konsistenz (Stern et al., 2006). Die Eigenschaft wird in vielen Fällen humanbiologisch genutzt, so beim Glaskörper im Auge, der zu 98% aus Wasser und zu 2% aus HA besteht. (Meyer & Palmer, 1934) Aber auch in der Synovia, der Gelenkflüssigkeit, spielt Hyaluronsäure eine wichtige Rolle. Wegen der durch HA verursachten thixotropen Eigenschaft der Flüssigkeit verändert sich die Viskosität abhängig von der angewendeten Kraft (Ragan & Meyer, 1949).

Nach Park et al. ist Hyaluronsäure auch in Körpersekreten wie Spermaflüssigkeit und Speichel vorhanden (Park et al., 2010).

Auf der Zellmembran an den extrazellulären CD44-Domänen befinden sich HA-Rezeptoren, so die Toll-like-Rezeptoren 2 und 4 (TLR2, TLR4) (Scheibner et al., 2006).

Über diese Rezeptoren können HA-Moleküle eine Ummantelung ausbilden, die bei Bakterien als Protektor bezüglich der Phagozytose fungiert (Forrester & Balazs, 1980).

Rezeptoren für Hyaluronsäure innerhalb der Zelle werden von Lynn et al. beschrieben. Ihnen kommt eine Funktion bei der Druckbeständigkeit von Gewebe zu. Durch die Bindung an Wassermoleküle wird intrazellulär ein Turgor aufgebaut (Lynn et al., 2001).

4.4 GEBRAUCH IN DER HUMANMEDIZIN

Die Verwendung von Hyaluronsäure in der Humanmedizin erstreckt sich auf zunehmend mehr Gebiete. So spielt sie eine wichtige Rolle in der Arthropathie, Ophthalmologie, Onkologie, in der Wundheilung und vor allem in der Ästhetischen Medizin. Insbesondere der Einsatz in Form von Restylane bei der Behandlung einer klaffenden Tube ist zu erwähnen.

4.4.1 HYALURONSÄURE IN DER ARTHROPATHIE

Als gut erforscht gilt die Therapie von arthritischen Erkrankungen mit Hyaluronsäurepräparaten (Asari et al., 1994; Campo et al., 2012).

Die Arthropathie lässt sich unterteilen in entzündliche (Arthritis) und nichtentzündliche Gelenkserkrankungen (Arthrose) mit Untergruppen (z. B. infektiöse Arthropathie und rheumatoide Arthritis). Im Folgenden sind die therapeutischen Möglichkeiten in Bezug auf Hyaluronsäure angemerkt.

Bei der rheumatoiden Arthritis, auch als entzündliche Polyarthritits bezeichnet, ist die Synovia entzündlich verändert. Matveeva et al. geben an, dass ein gesundes Kniegelenk 2 ml Gelenksflüssigkeit und einen HA-Anteil von 2,5 - 4 mg/ml aufweist, das arthritische Kniegelenk dagegen eine um den Faktor 2 bis 3 geringere Konzentration an HA, und dies sei der fortschreitenden Hydrolyse zuzuschreiben (Matveeva, 2007, pp. 15-17). Daraus resultiert eine reduzierte viskoelastische Eigenschaft der Synovia, die zur Knorpeldestruktion führt (Balazs et al., 1967, pp. 357–376).

Als Therapie zur Regeneration von Knorpelgewebe können einerseits Glukosaminoglykane mit Chondroitinsulfat versetzt und subkutan oder peroral verabreicht werden, um die Synthese von Hyaluronsäure einzuleiten, oder es wird HA in hochmolekularer Form als direkte Injektion ins Gelenk appliziert (Radaeva & Kostina, 1998). Studien zeigten eine gute Resonanz dieser Therapiemethoden bei Patienten und in der medizinischen Handhabung (Lai et al., 2008; Ong et al., 2016; Radaeva & Kostina, 1998). In den Publikationen von Lai et al, Ong et al. und Radaeva et al. wird verdeutlicht, dass die Applikation von Hyaluronsäure eine Regeneration der Synovia bewirkt und die Synthese von antiinflammatorischen Zytokinen und Prostaglandinen sowie katabolische Prozesse im Knorpelgewebe unterbindet (Lai et al., 2008; Ong et al., 2016; Radaeva & Kostina, 1998).

4.4.2 HYALURONSÄURE IN DER OPHTHALMOLOGIE

In spezielleren Bereichen, wie etwa am Auge, wird Hyaluronsäure sowohl in der generellen als auch in der lokalen Therapie angewendet (Khabarov et al., 2015, pp. 176-177).

HA ist zum Beispiel in Augentropfen zur Unterstützung bei trockener Hornhaut in hochmolekularer Form enthalten. Das schwedische Arzneimittel „Healon“ wird für Operationen des vorderen Augenabschnitts als Viskoelastikum bzw. zur Endothelprotektion mit einer Relaxationszeit von 88 Sekunden eingesetzt (Dick & Selvitopu, 2008). So können Intraokularlinsen implantiert oder Fälle von grauem Star behandelt werden (Goldman & Karp, 2007).

4.4.3 HYALURONSÄURE IN DER ONKOLOGIE

Hyaluronsäure wird wegen verschiedener Wirkmechanismen bei der Therapie karzinogener Erkrankungen eingesetzt. Der Hauptmechanismus, so Turley (Turley et al., 1991), beruht darauf, dass hochmolekulare HA an Rezeptoren über die extrazelluläre CD44-Domäne von Tumorzellen bindet und so die Zellmigration und die Metastasierung verlangsamt. Ein weiterer Mechanismus von hochmolekularer HA ist die Unterdrückung des Zellwachstums (Radaeva & Kostina, 1998). Ebenso hat HA die Fähigkeit, die Vaskularisation von Tumorgewebe zu unterdrücken, und kann dadurch zum verlangsamten Tumorwachstum und verlangsamter Metastasierung führen (Delpech et al., 1997, pp. 41-48). Im Gegensatz zur hochmolekularen Hyaluronsäure fördert niedrigmolekulare Hyaluronsäure mit Molmassen unter 30.000 Da die Angiogenese (West et al., 1985).

Ein weiterer positiver Effekt von HA in der Tumorthherapie ist die Erhöhung des pharmakologischen Wirkungsgrades von anderen onkologisch wirksamen Präparaten (Filion et al., 2002).

4.4.4 HYALURONSÄURE BEI DER WUNDHEILUNG

Hyaluronsäure spielt auch bei der Wundheilung eine Rolle. Hyaluronsäurepräparate zeichnen sich dadurch aus, dass sie antiallergen und reizlos sind und trotzdem entzündungshemmende und heilungsfördernde Effekte haben (Khabarov et al., 2015). So konnte ein direkter Anstieg der Wundheilung innerhalb der ersten drei Tage bei Erhöhung der Hyaluronsäurekonzentration im Präparat festgestellt werden (Khabarov et al., 2015, p. 183).

In der Behandlung von Magen- und Darmulzera wirkt Hyaluronan heilungsfördernd, indem es den H₂-Histaminrezeptor und die Trypsinwirkung hemmt (Radaeva & Kostina, 1998). Bei der oberflächlichen Anwendung von Hyaluronpräparaten gilt, dass die dermale Penetration desto besser ist, je geringer die Molmasse der HA gewählt wird. Zu beachten ist, dass die Halbwertszeit von HA auf der Haut 24 Stunden beträgt (Maytin et al., 2004). Je nachdem, welches Wundheilungsstadium vorliegt, lässt sich HA mit optimaler Molmasse verwenden (Khabarov et al., 2015).

4.4.5 HYALURONSÄURE IN DER ÄSTHETISCHEN MEDIZIN

Hyaluronsäure ist in der modernen kosmetischen und ästhetischen Medizin nicht mehr wegzudenken. In diesem Bereich macht man sich die Eigenschaft von Hyaluronan zunutze, dass es im Verhältnis von 1:1000 Wasser bindet (Stern et al., 2006).

Bis ins 20. Jahrhundert fanden chemisch stabilisierte (vernetzte) Hyaluronsäurepräparate als intradermale Mikroimplantate Anwendung (Edsman et al., 2012). Im Lauf der Entwicklung entstanden Produkte mit nicht stabilisierter HA oder teilweise modifizierter HA. Eine neue Klassifizierung stellen die sog. Bio-Repairs mit nicht-medizinisch wirksamer, makromolekularer Hyaluronsäure als Trägersubstanz biologisch aktiver Substanzen dar, die chemisch immobilisiert sind, wie z. B. Vitamine, Aminosäuren und Oligopeptide. Diese Anwendung sorgt für einen ausgeglichenen Hormon- und Elektrolythaushalt in der Haut und dient so zur Prävention altersbedingter Veränderungen (Khabarov et al., 2015).

„Hylan B“ wurde 1984 in den USA für die Ästhetische Medizin entwickelt. Es ist ein Mikroimplantat mit Hyaluronsäure, vernetzt mit Divinylsulfon (DVS) (Khabarov et al., 2015, p. 144). Die Vernetzung verstärkt die Eigenschaften und die biologische Persistenz von Hyaluronsäure (Edsman et al., 2012). In den 1990er Jahren wurde in Europa mit „Restylane“ auf Basis vernetzter HA mit 1,4-Butandiol-Diglycidyl-Ether (BDDE) ein Mikrofüller erprobt. Derzeit gibt es zahlreiche Produkte mit ähnlich vernetzter Hyaluronsäure. Laut Khabarov stieg die Zahl der Injektionen zur Hautverjüngung in den USA in 2009 auf über 1 Million (Khabarov et al., 2015). Intradermale Füller dienen der Glättung von Gesichtsfalten, die durch jahrelange Bewegung der fazialen Muskulatur entstanden sind. Hyaluronsäurepräparate haben den Vorteil, sich einfach injizieren zu lassen und keine Schmerzen nach der Implantierung zu verursachen. Ferner ist der Kostenfaktor niedrig, und es sind zudem keine Allergien bekannt (Tezel & Fredrickson, 2008).

Auch wenn die vernetzte Hyaluronsäure als Basis von Mikrofüllern weitgehend identische Zusammensetzung hat, unterscheiden sich die Produkte bezüglich Konsistenz, totaler HA-Konzentration sowie Eindrückbarkeit und Wirkungsdauer in der Haut (Tezel & Fredrickson, 2008). Die Wirkungsdauer der Mikroimplantate schwankt zwischen 15 und 18 Monaten (Khabarov et al., 2015).

Zur Herstellung eines Mikroimplantats muss Hyaluronsäure mit Reagenzien modifiziert werden. Diese Reagenzien, hauptsächlich Epoxidderivate wie 1,4-Butandiol-Diglycidyl-Ether (BDDE) oder Divinylsulfon binden an „Hauptangriffspunkte“ im HA-Molekül, wie in Abbildung 14 dargestellt.

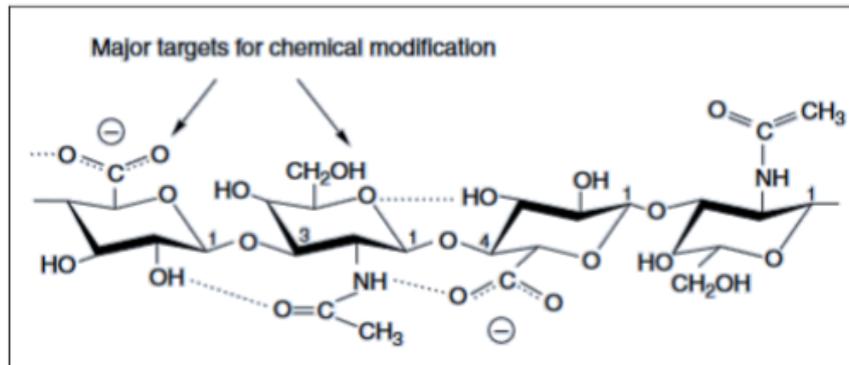


Abbildung 14: Hauptangriffspunkte im HA-Molekül für Reagenzien (Khabarov et al., 2015, p. 144)

Die Bindung zwischen dem HA-Molekül und dem Epoxidderivat verläuft abhängig von den Reaktionsbedingungen und einem bestimmten pH-Wert analog der Aushärtung bei Epoxidharzen.

Nach Jha et al. ist es nicht möglich, dass Hyaluronsäure mit einem Epoxid-Derivat regelmäßig strukturierte, alternierende dreidimensionale Bindungen eingeht (Jha et al., 2009, pp. 537–546). Aus thermodynamischen Gründen würde sich eine homogene Monophase mit einem Makromolekül, die für eine Applikation als Mikrofüller notwendig ist, aus polymerisierten HA-Einheiten nicht bilden (Jha et al., 2009, pp. 537–546). Nach Khabarov weisen aber neuere Studien daraufhin, dass die Gelenstehung durch kleine heterogene Blöcke eines gesamten Makromoleküls charakterisiert ist, die mit Wasserstoffbrückenbindungen vernetzt sind, wie in Abbildung 15 dargestellt (Khabarov et al., 2015, p. 145).

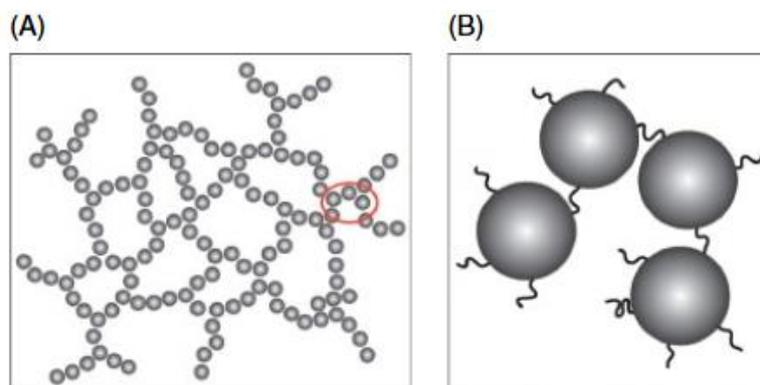


Abbildung 15: Intramolekulare (A) und intermolekulare (B) Vernetzung (Khabarov et al., 2015, p. 145)

4.4.6 HYALURONSÄURE ALS TUBENAUGMENTAT: RESTYLANE SUBQ

Bei der in dieser Arbeit ausgewerteten Therapie der klaffenden Tube wird Hyaluronsäure in Fertigspritzen mit einem Gelträger, dem Produkt Restylane SubQ, verwendet. Laut dem schwedischen Hersteller Q-Med AB, Uppsala, ist bei Restylane SubQ die Hyaluronsäure in einen nichttierischen stabilen Gelträger eingebettet und mit Lidocain zur lokalen Anästhesie versetzt. Die verwendete Hyaluronsäure soll der körpereigenen Hyaluronsäure ähneln und wurde speziell zum Modellieren von definierten Bereichen, meist Gesichtskonturen, entwickelt ("Galderma Laboratorium GmbH," 2017). Sundaram et al. beschreiben Restylane SubQ als eine gut applizierbare und lokal verbleibende, also sich nicht ausbreitende Gelträgermasse (Sundaram & Cassuto, 2013).

5 MATERIAL UND METHODEN

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Untersuchungsteil basiert auf der Auswertung der von der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf bereitgestellten Daten von Patienten mit der Diagnose Tuba aperta sowie der Durchführung und Auswertung von Telefoninterviews mit diesen Patienten.

Im Folgenden wird nach Darlegung der rechtlichen Grundlagen zur Fallstudie auf die funktionelle Untersuchung in der Hals-Nasen-Ohren-Sprechstunde eingegangen, die bei jedem Patienten teils in ausführlicher Form bei der Erstvorstellung durchgeführt wurde, zum Teil aber auf die Hauptuntersuchung wie Tubomanometrie, Tympanometrie, Valsalvamethode und Tonaudiometrie beschränkt wurde. Die bildgebenden Untersuchungsverfahren werden erläutert, danach folgt die Beschreibung des Patientenkollektivs und abschließend die Angaben zur Behandlungsdurchführung.

5.1 DATENVERWALTUNG

Die im Rahmen der Studie erfassten Daten lagen zunächst in den Patientenakten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf vor. Aufgrund der Vereinbarungen zur Auswertung im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden sie in einer geeigneten Dateiform anonymisiert und unter Beachtung der Datenschutzrichtlinien gespeichert. Gelistet wurden Alter, Geschlecht, Anamnesebericht, Befunde, Besonderheiten beim Eingriff und dessen Verlauf mit Nachbehandlungen, diagnostischen Ergebnissen prä- und postoperativ sowie Patientenbewertungen, die tabellarisch im Anhang aufgeführt sind.

5.2 FUNKTIONELLE UNTERSUCHUNG

Die Auswertung von Patientendaten im klinischen Kontext ist ein Bestandteil der vorliegenden Arbeit. Zur Erstellung dieser Daten waren die Patienten untersucht worden. Die Untersuchungen fanden bei Patientenvorstellung direkt vor dem Eingriff und zur Bestimmung des Therapieerfolges nach dem Eingriff statt. Generell ist an dieser Stelle anzumerken, dass die Tuba auditiva bei der Diagnostik, Therapieplanung und Prognose

von Erkrankungen des Mittelohres sowie des Warzenfortsatzes besonders beachtet werden muss, da sie in der Standarddiagnostik als bisher nur mangelhaft integriert gilt (Ockermann & Sudhoff, 2009, p. 21). Es wurde aus diesem Grund darauf geachtet, dass die Patienten bei der Belüftungskontrolle der Tuben frei von Rhinitis waren, da sonst das Risiko einer Keimverschleppung ins Mittelohr und der Entstehung einer Otitis media bestand. Das Untersuchungsspektrum für die betreffenden Patienten umfasste das Valsalva-Manöver, den Toynbee-Versuch, die Impedanzmessung und die Tubenmanometrie.

Mit dem Valsalva-Manöver, begründet durch Antonio Maria Valsalva (1666-1723) (van Gijn & Gijssels, 2010), lässt sich eine grobe Einschätzung der Ventilationsleistung vornehmen. Bei forcierter Ausatmung mit verhinderter Mund- und Nasenatmung unter Einsatz der Bauchmuskulatur wird physiologisch ein Druck in der Tube aufgebaut. Mit einem Otoskop ist eine Vorwölbung des Trommelfells nach außen sicher zu erkennen. Besteht eine Öffnung zwischen Nasen-Rachen-Raum und dem Mittelohr, kann kein Druckaufbau stattfinden und es liegt eine Ventilationsstörung vor.

Der Valsalva-Versuch wird auch in der Gefäßchirurgie zur Darstellung der Beinvenen und einer Insuffizienz der Venenklappen sowie in der Kardiologie zur Untersuchung des Barorezeptorreflexes bei induziertem Blutdruckabfall herangezogen. Ist das Valsalva-Manöver bei der Diagnostik des Mittelohres nicht möglich, ist der sog. Politzer-Versuch eine Alternative. Dieser wird mit einem Gummiballon durchgeführt. Auf den Ballon wird eine Metallolive gesteckt, die in ein Nasenloch eingeführt wird und dieses luftdicht verschließt. Das andere Nasenloch wird manuell zugehalten. Beim Sprechen eines konsonantenreichen Wortes und gleichzeitigem Drücken des Ballons kontrahiert die Gaumenmuskulatur und die Tuba auditiva öffnet sich kurzzeitig. Der Lufteintritt in die Tube ist hörbar.

Mit dem Toynbee-Versuch, nach Joseph Toynbee (1815-1866) benannt, kann der Arzt die Durchgängigkeit der Tuba auditiva überprüfen. Physiologisch kommt es zu einer Druckveränderung in der Otis media durch Schlucken bei verschlossener Nase und geschlossenem Mund. Diese Druckänderung ist mit einem Otoskop zu beobachten. Das Trommelfell wölbt sich nach innen.

Die Impedanzaudiometrie umfasst eine Untersuchung im Mittelohr, bei der das Schwingungs- und Druckverhalten des Trommelfells getestet wird. Sie gibt auch Auskunft über eine Tubenventilationsstörung oder einen Paukenerguss und ist in Tympanometrie und Stapediusreflexmessung unterteilt (Pau & Koch, 1978; Virtanen & Marttila, 1982).

Bei der Tympanometrie geht es um die Messung der Schallreflexion des Trommelfells, des Gehörgangs und des Tympanons, die Rückschlüsse auf den im Mittelohr vorherrschenden Druck erlaubt. Es wird dabei, wie in Abbildung 16 ersichtlich, eine Prüfsonde ins Ohr eingeführt, die einen Lautsprecher zur Erzeugung eines Tons, ein Mikrofon zur Aufnahme reflektierter Schallwellen mit dem Ziel der grafischen Darstellung und eine Druckapparatur enthält, die positive und negative Drücke erzeugt

(-300 daPa bis + 200 daPa). Die Prüfsonde muss das Ohr schalldicht verschließen können (Strutz & Mann, 2001, p. 13). Bei normaler Tubenfunktion liegt das Maximum der Druckkurve bei 0 Pa, weil gleicher Druck zwischen äußerem Gehörgang und Paukenhöhle herrscht. Im Fall einer Belüftungsstörung befindet sich das Maximum im negativen Bereich.

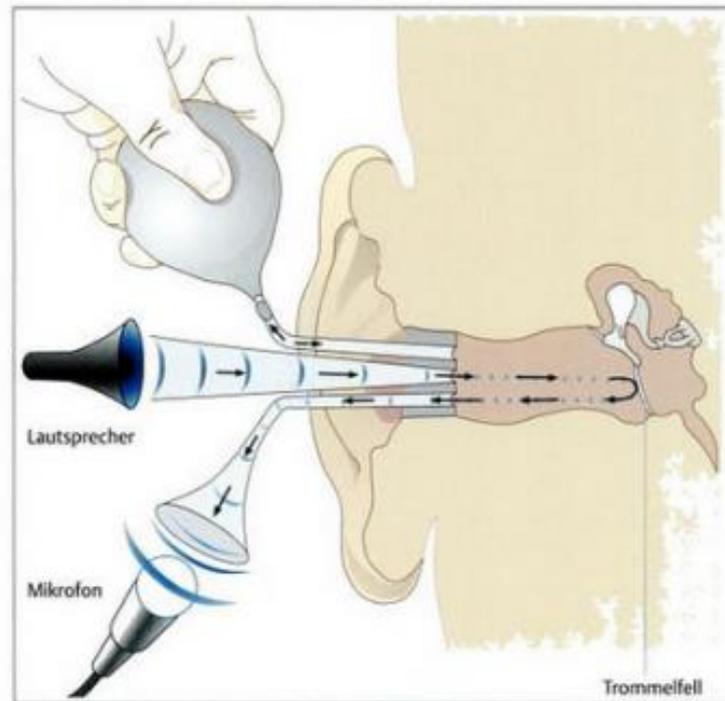


Abbildung 16: Durchführung der Tympanometrie
(Strutz & Mann, 2001, p. 14)

Bei der Stapediusreflexmessung wird das gleiche Instrumentarium verwendet wie zuvor bei der Tympanometrie. Es wird die reflexartige Kontraktion des M. stapedius gemessen. Durch diesen Reflex wird über die Aktivierung des Stapedius die eintreffende akustische Schwingung abgeschwächt und über das ovale Fenster weitergeleitet. So wird das Innenohr vor zu lauten akustischen Reizen geschützt. Der Stapediusreflex und mit ihm die Funktionsfähigkeit des N. stapedius lassen Rückschlüsse auf den Status des N. facialis zu, von dem der N. stapedius abzweigt.

Zur Tubomanometrie (TMM) zählen laut Reiß manometrische Methoden bei defektem und kombiniert defekt-intaktem Trommelfell (Reiß, 2009). Zur Messung bei defektem Trommelfell gehören die Tubensprengung, der Aspirations-Deflations-Test, der Inflations-Deflations-Test und der SSTV-Test. Messungen bei kombiniert defekt-intaktem Trommelfell umfassen Druckkammerversuche und die modifizierte Tubenmanometrie nach Esteve.

Die klassische Tubenmanometrie bezieht sich auf eine Messung bei defektem Trommelfell, der sog. Tubensprengung (Reiß, 2009). Dabei wird ein Überdruck im

Meatus acusticus externus erzeugt, der schwindet, sobald die Tube dem Druck nicht mehr standhält und sich passiv öffnet. Dieser Druckabfall wird gemessen. Der physiologische Widerstand der Tube bis zur passiven Öffnung liegt bei 300-350 mm WS. Fehlerhafte Daten können durch nicht komplett abdichtende Sonden oder eine plötzlich auftretende Vertigo beim Patienten entstehen (Ockermann & Sudhoff, 2009, p. 22).

Beim Aspirations-Deflations-Test werden der aktive Öffnungsvorgang der Tube und die Funktionsfähigkeit des Velum palatinum bewertet. Der Patient wird gebeten, zum Ausgleichen des applizierten Unterdrucks (-200 bis -300 mm WS) im Meatus acusticus externus einmal zu schlucken (Ars & Dirckx, 2003).

Der Inflations-Deflations-Test stellt eine Kombination aus der klassischen Tubensprengung und dem Aspirations-Deflations-Test bei einem Defekt der Membrana tympanica dar. Es wird sowohl der aktive als auch der passive Öffnungsmechanismus der Tube bewertet, indem der Patient mit der Toynbee-Methode aktiv die Tube öffnet (alternativ kann bei verschlossener Nase Wasser geschluckt werden) und parallel ein abwechselnd positiver Druck von bis zu 400 mm WS beziehungsweise ein negativer Druck bis zu -300 mm WS im äußeren Gehörgang erzeugt wird (Reiß, 2009, p. 182).

Von sehr großer Bedeutung ist der Sprengung-Schlucken-Toynbee-Valsalva-Test (SSTV-Test). Dazu muss der Patient nacheinander die aufgezählten Manöver durchführen. Es soll ein aktiver Druckausgleich ausgelöst und physiologisch ein Druck von -200 mm WS ausgeglichen werden können (Reiß, 2009).

Im Folgenden werden die Messverfahren bei kombiniert defekt-intaktem Trommelfell beschrieben. Der Druckkammer-Versuch ist ein aufwendiges Verfahren und wird deshalb nicht als Routineuntersuchung herangezogen. Er ist Gegenstand von experimentellen Analysen, um die Anpassung des Tympanons bei verschiedenen Drücken und verschiedenen Gegebenheiten darzustellen (Ockermann & Sudhoff, 2009, p. 21).

Die modifizierte Tubomanometrie nach Esteve ist ein Verfahren, das sowohl bei defektem als auch intaktem Trommelfell zur Überprüfung des aktiven Öffnungsvorgangs der Tube angewendet werden kann (Ockermann & Sudhoff, 2009). Eine Apparatur zur gleichzeitigen Druckapplikation und Druckmessung wird dabei in den Nasopharynx und eine Sonde zur Registrierung der Beweglichkeit des Trommelfells in den äußeren Gehörgang eingeführt. Es wird beim Schluckakt der Druck gemessen, der eine Bewegung der Membrana tympanica auslöst, und in ein Druck-Zeit-Diagramm übertragen (Ars & Dirckx, 2003; Ockermann & Sudhoff, 2009, p. 22; Reiß, 2009, p. 182).

Zur Untersuchung in der Hals-Nasen-Ohren-Sprechstunde zählt auch die Tonaudiometrie. Sie stellt eine Überprüfung der Hörleistung dar. Gemessen werden seitengetreunt einmal die Luftleitung und einmal die Knochenleitung bei einer Frequenz zwischen 250 Hz und 6000 Hz, die grafisch als Kurve aufgezeichnet werden. Treffen die beiden Kurven aufeinander, so ist das Hörvermögen normal. Weicht die Luftleitungskurve ab und liegt im höheren Frequenzbereich als die Knochenleitungskurve, so spricht dies für eine Schalleitungsschwerhörigkeit. Eine

Schallempfindungsschwerhörigkeit liegt vor, wenn die Hörschwelle beider Kurven gleichermaßen angehoben ist, sodass diese trotzdem noch deckungsgleich sind. Bei einer kombinierten Schwerhörigkeit treten beide Phänomene ein: die allgemeine Hörschwelle ist angehoben und die Schalleitungskurve liegt zusätzlich in einem höheren Frequenzbereich als die Schallempfindungskurve (Strutz & Mann, 2001).

5.3 BILDGEBENDE UNTERSUCHUNG

Bei einem weiteren Verfahren zur klinischen Untersuchung der eustachischen Röhre wird der Torus tubarius endonasal und mit einem Spiegel über die Mundhöhle untersucht. Fiberoptische Mikroendoskope mit einem geringeren Querschnitt als 1 mm (Ockermann & Sudhoff, 2009, p. 23) erlauben sogar eine direkte Untersuchung der Tuba Eustachii, allerdings mit dem Nachteil einer schlechten Bildauflösung. Dem lässt sich die videoendoskopische slow-motion-Aufnahme des Schließens und Öffnens der Tube gegenüberstellen (Mathew et al., 2007; D S Poe et al., 2000).

Ferner kann über eine Sonde im Nasen-Rachenraum die Strecke zwischen Nasopharynx und Tuba Eustachii mit einem Sinuston von 5 kHz bis 8 kHz akustisch abgetastet werden (Reiß, 2009). Diese Sonotubometrie ist sehr anfällig für Störgeräusche wie z. B. beim Schlucken, und ihre Werte sind schwer reproduzierbar. So sind vor und nach einem Eingriff mit einer Tympanoplastik die Messwerte unterschiedlich, zurückzuführen auf die veränderte Compliance des Trommelfells (Ockermann & Sudhoff, 2009).

Bildgebende Verfahren liefern eine Darstellung der knöchernen, knorpeligen und bindegewebigen Anteile der Otitis media. Sie dienen so einer Abklärung bezüglich einer Tuba aperta oder einer obstruktiven Tubendysfunktion (Smith et al., 2016). Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) lassen sich knorpeliges Gewebe und Weichteile abbilden und die funktionelle Morphologie eventueller Verschlüsse untersuchen (Alper et al., 1997). Speziell der T2-gewichtete Aufnahmemodus ist von Bedeutung, weil er die intraluminale Epithelschicht der Tube sowie die umliegenden muskulären Strukturen darstellt. Er dient auch zur Erkennung einer möglichen Einengung durch eine tumoröse Weichgewebsstruktur (Zhang & Sha, 2013). Dies ist als Vorteil gegenüber einer Computertomographie (CT) hervorzuheben. Allerdings sind ein knöcherner Verlauf und mögliche Veränderungen im Hinblick auf karzinogene Strukturen mit einer CT besser zu analysieren (Zhang & Sha, 2013). Der oftmals geringere zeitliche und apparative Aufwand bei der Durchführung spricht für die CT. Sie bringt allerdings eine gewisse Strahlenbelastung mit sich, während die MRT ohne ionisierende Strahlung auskommt (Zarnegar & Giulino-Roth, 2016). Ein weiterer Vorteil der MRT ist die Möglichkeit, die funktionelle Bewegung des Trommelfells während des Valsalva-Manövers sichtbar zu machen (Krombach et al., 2000). Die Zuverlässigkeit der bildgebenden Untersuchungen zur Verifizierung einer Tubendysfunktion wird in einem Beitrag zu neueren chirurgischen Verfahren kritisch betrachtet (Schröder et al., 2013).

Nuklearmedizinische Diagnostik kann in Verdachtsfällen von Tuba aperta ebenfalls herangezogen werden. Zur Abklärung wird entweder ¹³³Xenon oder ^{99m}Tc-Albumin über ein Paukenröhrchen während eines Valsalva-Manövers oder über den Nasopharynx in die Tube injiziert und szintigraphisch dargestellt (Smith et al., 2016). Mit dieser Untersuchung lässt sich die mukoziliäre Clearance bestimmen. Sie zählt allerdings nicht zu den Verfahren der Routineuntersuchung.

5.4 EINBEZIEHUNG VON PATIENTEN IN DIE STUDIE

Im Vorfeld der diagnostischen Untersuchung wurde bei den für eine Hyaluronsäurebehandlung in die nähere Auswahl genommenen Patienten eine Anamnese erhoben. Bei dieser systematischen Befragung konnten für die unmittelbare Behandlung relevante Vorerkrankungen festgestellt werden. Der Behandelnde erhielt ein umfassendes Bild der für die ärztliche Behandlung relevanten allgemeinmedizinischen und psychosozialen Aspekte. Der allgemeine Teil der Anamnese umfasste die vorher bestehenden bzw. durchlebten Erkrankungen, den Stand der Therapie bezüglich der relevant gewordenen Erkrankung und die derzeitige Medikation, aber auch soziale Aspekte aus dem engeren Familienkreis. Die Befragung bezog sich auf Krankheitsbilder sowie Verhaltensaspekte z. B. bezüglich eines Alkoholabusus.

Im speziellen Teil konzentrierte sich die Anamnese auf das Erscheinungsbild der Erkrankung und gliederte sich in Fragen bezüglich der Art der Beschwerden, Beginn und Verlauf, derzeit vorhandene Schmerzen, begünstigende Faktoren sowie andere Themenbereiche.

Ergaben sich bei der Anamnese Anhaltspunkte für eine akute Tubendysfunktion, erhöhtes Narbenrisiko oder mangelnde Bereitschaft zum Einverständnis, kam es bei diesen Patienten nicht zum Eingriff. Auch eine bei späterer Diagnostik nicht gegebene klinische Erfassbarkeit der Tubendysfunktion mittels Tubenmanometrie bildete ein Ausschlusskriterium für die Therapie mit Hyaluronsäure.

5.5 PATIENTENANAMNESE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNG

Um eine Tuba aperta bei der Anamnese zu erfassen, wurden symptombezogene Fragen zu den folgenden Themenkreisen gestellt:

- verstärkte und störende Wahrnehmung der eigenen Stimme und des Atmens
- flatterndes oder klapperndes atemsynchrones Geräusch
- unregelmäßig auftretender Schwindel
- dumpfes Druckgefühl im Ohr
- Linderung der Symptome beim Liegen bzw. Beschwerdebesserung morgens nach dem Aufstehen
- Verstärkung der Symptome bei anstrengender körperlicher Arbeit
- vorhandenes auslösendes Ereignis

Im Anschluss wurden zur Abklärung der Diagnose weitere Untersuchungen durchgeführt, wenn dies unmittelbar während der Zeit der Beschwerden angeraten schien. Die HNO-ärztliche Untersuchung umfasste die mikroskopische Endoskopie zur Befundung der Tube und des Ohres sowie ein Tonaudiogramm, ein Tympanogramm, die Tubenmanometrie und das Beratungsgespräch. Bei der endoskopischen Ohruntersuchung wurde das Trommelfell auf eventuelle Perforationen und Auffälligkeiten wie Retraktionstaschen oder einen stattgefundenen Adhäsivprozess abgesehen, da dieser im Widerspruch zur Diagnose einer klaffenden Tube stehen würde. Im Normalfall zeigt sich das Trommelfell bei dem Krankheitsbild regelrecht und gelegentlich atroph. Bei der transnasalen Spiegelendoskopie mit einer starren (30°) oder einer flexiblen Optik, je nach Vorgaben durch die Verwinkelung der Untersuchungsstrecke, war in der Regel ein weit offenes Tubenostium als atem- oder schlucksynchron zu sehen. Im Rahmen der Endoskopie wurden auch die Gaumensegel und der Pharynx begutachtet.

Das Tonaudiogramm, das standardmäßig zur Untersuchung gehörte, stellt das Hörvermögen über die Luftleitung und über die Knochenleitung getrennt voneinander frequenzabhängig grafisch dar. Dadurch lassen sich explizit Höreinschränkungen feststellen. Die Tympanometrie verdeutlicht die Druckverhältnisse im Mittelohr im Vergleich zum äußeren Gehörgang. Wenn das Maximum der Kurve einen kleineren Wert als -100 daPa ergibt, herrscht eine Tubenventilationsstörung vor (Typ C). Normalerweise liegt aber der Peak bei Patienten mit Tuba aperta höher als der Wert von -100 daPa und damit in der Norm. Die Kurve wird als Typ-A-Kurve bezeichnet. Bei Typ A gibt es die weiteren Untergruppen d und s. Typ A (d) liegt vor, wenn es atemabhängig zu einer hohen Trommelfellcompliance kommt, und Typ A (s), wenn die Compliance des Trommelfells reduziert oder gar nicht wahrnehmbar ist. Diese Untergruppen lassen sich mit der Reflex-Decay-Messung bestimmen. Dabei wird das Trommelfell mit einem Ton von 226 Hz beschallt und die Trommelfellcompliance im Ruhezustand sowie bei irregulärem Aus- und Einatmen aufgezeichnet. Beim Krankheitsbild der Tuba aperta zeigt sich eine typische sägezahnähnliche Atemkurve, wie im rechten Teil der Abbildung

17 erkennbar. Bei Gesunden verläuft diese Kurve geradlinig, wie im linken Teil der Abbildung zu sehen ist.

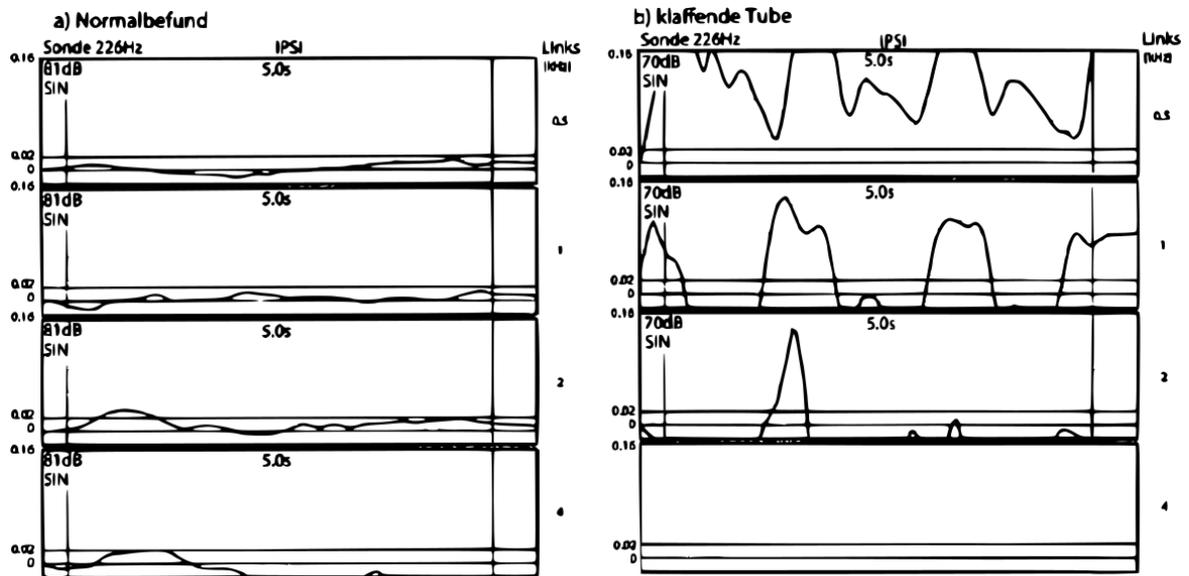


Abbildung 17: Reflex-Decay-Messung beim Gesunden (a) und beim Erkrankten (b) bei irregulärem Ein- und Ausatmen (Schröder et al., 2013, p. 1018)

Mithilfe der Tubomanometrie lässt sich ebenfalls eine klaffende Tube verifizieren. Dazu wird im Nasenrachenraum während des Schluckens ein Druck aufgebaut, der gleichzeitig über hochsensible Instrumente im äußeren Gehörgang und im Nasopharynx gemessen und in eine Grafik übertragen wird. Ein wichtiger Parameter ist dabei die zeitliche Latenz zwischen Druckapplikation und Tubenöffnung. Die Öffnung entspricht dem Zeitpunkt, in dem ein plötzlicher Druckanstieg im äußeren Gehörgang bzw. ein Druckabfall im Nasopharynx registriert wird.

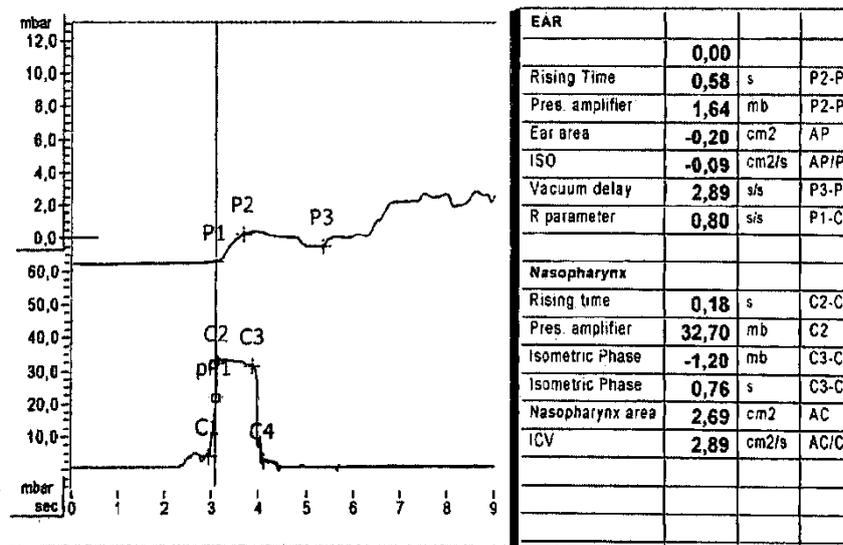


Abbildung 18: Beispielhaftes Ergebnis einer Tubomanometrie

Die Grafik in Abbildung 18 enthält zwei Kurven. Die obere stellt den Druckverlauf im äußeren Gehörgang und die untere den Druckverlauf im Nasopharynx dar. Die untere Kurve unterteilt sich in drei Phasen. Die erste repräsentiert den Druckanstieg im Nasopharynx mit der Strecke von Punkt C1 bis C2. Diese Strecke ist gleichzusetzen mit dem Reflex beim Schluckakt. Wenn C2 niedriger als C1 ist, deutet dies auf ein insuffizientes Gaumensegel hin. Die Latenz der Kurve ergibt im Regelfall einen Wert kleiner als 0,3 Sekunden.

Die darauffolgende Phase verläuft in der Abbildung horizontal. Sie zeigt einen gleichbleibenden Druck im Nasenrachenraum und endet mit der Öffnung der Tube bei C3. Der dritte Abschnitt erstreckt sich von C3 bis C4 und stellt die Erschlaffung der Gaumenmuskulatur dar, sodass es zu einer Drucksenkung im Nasenrachenraum kommt.

Die obere Kurve in der Grafik bezieht sich auf den Druckverlauf im äußeren Gehörgang und lässt Rückschlüsse auf die Beschaffenheit des Trommelfells zu. Ist das Trommelfell perforiert, so entweicht das komplette Gas aus dem Mittelohr in den äußeren Gehörgang. Physiologisch angemessen wäre demgegenüber eine geringe Druckamplitude. Die Druckkurve lässt sich in drei Abschnitte unterteilen: Der erste zeigt von P1 bis P2 einen ansteigenden Druck, der mit der seitlichen Trommelfellbewegung aufgrund des Druckanstiegs im Mittelohr zu erklären ist. Der zweite Abschnitt verläuft parallel zum Befüllen des Tympanons mit Gas aus dem Nasopharynx und bildet ein Plateau, das die maximale Bewegung der Membrana tympani bis P3 abbildet. Ab P3 beginnt der letzte Abschnitt. Es lässt sich ein Druckabfall im äußeren Gehörgang messen, der durch die Resorption des Gases innerhalb der Mukosa des Tympanons beziehungsweise durch die Pufferkapazität des Mittelohrs zu erklären ist.

Zur Feststellung einer Tubendysfunktion wird die Latenz der Tubenöffnung (P1-C1) im Verhältnis der verstrichenen Zeit bis zum maximalen Druckaufbau im Nasenrachenraum (C2-C1) berechnet und als Öffnungs-Latenz-Index R angegeben:

$$R = \frac{P1-C1}{C2-C1} = 0,87 \quad (\text{Ars \& Dirckx, 2003, p. 6})$$

Es wird demnach die Reaktion der Tuba Eustachii und des Velums auf den auslösenden Reiz, den ansteigenden Druck, dargestellt.

Ist $R < 1$, so öffnet sich die Tube zeitgerecht vor C2. Ist $R > 1$, so findet die Öffnung nach C2 statt, und bei einem Wert R ungefähr gleich Null ist von einer klaffenden Tube auszugehen. Wenn der Wert für R nicht berechnet werden konnte, wurde von einem dauerhaften Verschluss der Tube ausgegangen. Typisch für das Syndrom der klaffenden Tube sind auch die gemessenen Nachschwankungen des Druckes im äußeren Gehörgang beim Atmen. Sie deuten auf Druckvariationen im Mittelohr hin, die durch sich ändernde Drücke im Nasenrachenraum bei dauerhaft geöffneter Tube entstehen.

Mit der Computertomographie oder der digitalen Volumen-Tomographie lässt sich eine klaffende Tube nicht sicher abklären, und der Einsatz dieser Verfahren wurde deshalb kritisch gesehen. Generell wurden bei Unklarheiten in der Diagnostik die Untersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt, wenn die Beschwerden erneut auftraten. Zusätzlich wurden das Valsalva-Manöver und der Toynbee-Test durchgeführt sowie gleichzeitig die Bewegung des Trommelfells mikroskopisch beobachtet. Es galt die Empfehlung, das gegenseitige Nasenloch zu verschließen, um die Trommelfellauslenkung noch stärker sichtbar zu machen. Nach dem Valsalva-Manöver berichteten Patienten über eine kurzzeitige Linderung der Beschwerden. Weil das Manöver sowohl bei einer obstruktiven Tubendysfunktion als auch bei einer klaffenden Tube zu einer Linderung führt, besteht die Gefahr von Fehldiagnosen. Jeder Untersuchung schloss sich ein Beratungsgespräch über die Behandlungsdurchführung und Alternativen an. Die Patienten wurden ausführlich über die Behandlungsziele und die Risiken, den genauen Ablauf eines Eingriffs und den möglichen Nachbehandlungsbedarf sowie über Alternativen schriftlich und mündlich aufgeklärt. Wie bei allen operativen Eingriffen wurden die Gespräche mit den Patienten gemäß der ärztlichen Aufklärungs- und Informationspflicht dokumentiert.

5.6 BEHANDLUNGSDURCHFÜHRUNG

Sobald der Eingriff mit dem Patienten besprochen wurde und die Einwilligung gegeben war, erfolgte das Vorgespräch mit dem Anästhesisten.

Für den Eingriff wurde der Patient in Rückenlage gebracht und die Narkose über den venösen Zugang sowie die Beatmungsmaske eingeleitet. Die Atemwegsicherung erfolgte über eine Intubationsnarkose (ITN) oder über die Larynxmaskennarkose (LaMa). Bei der endotrachealen Intubation wird ein dünner flexibler Beatmungsschlauch als Tubus verwendet, der mit Hilfe eines speziellen Instruments, des Laryngoskops, unter Sicht durch den Mund in die Luftröhre geführt wird. Am betreffenden Ende des weichen Kunststoffschlauchs befindet sich eine aufblasbare Manschette, die mit Luft gefüllt wird und die Luftröhre abdichtet. Dadurch wird die Aspiration von Magensekret in die Luftröhre oder Lunge verhindert.

Bei der LaMa wird ein flexibler oder starrer Kunststoffschlauch mit einem endseitigen Öffnungswulst in den Pharynx bis zum Kehlkopf eingeführt, zur Abdichtung wird der Wulst aufgeblasen. Abhängig von den Gegebenheiten der Operation und der Verfassung des Patienten wurde die aufwendigere und mit einem höheren Nebenwirkungsrisiko behaftete Intubationsnarkose gewählt oder die einfachere, aber mit größerer Aspirationsgefahr verbundene LaMa. Ein Vorteil der LaMa besteht in der geringeren Komplikationsrate gegenüber der ITN. Die postoperative Heiserkeit sowie Schäden an Zähnen und Weichteilen werden vermieden, allerdings ist der Aspirationsschutz während des Eingriffs geringer.

Anschließend wurde der McIvor-Mundsperrer eingeführt und aufgespannt, um über die endoskopische transorale Kontrolle des Nasenrachenraumes und der Nase mit einer 70°-Optik die Tubenregion beidseits darzustellen. Abhängig von der Diagnose sind bei einseitiger Tuba aperta die Tubenostien asymmetrisch und bei beidseitiger Tuba aperta symmetrisch bzw. minimal seitenungleich. Bei der Tuba aperta ist der weit geöffnete Tubeneingang makroskopisch sichtbar. Nach der Inspektion des Epipharynx, der Choanen und der Tuben wurde Hyaluronsäure als 20mg/ml Restylane SubQ endonasal unter Sicht in den Bereich des Ostmann-Fettkörpers bzw. in den inferioren Teil des Tubenostiums nahe der lateralen Wand submukös durch mehrfache Punktion injiziert. Es resultierte eine deutliche Einengung des Tubenostiums mit Ballonierung der Schleimhaut.

Je nach Öffnungsgrad wurde die Menge an Hyaluronsäure nach Ermessen des Behandelnden variiert. Bei den Patienten der Fallstudie schwankte die Menge zwischen 0,5 ml und 4 ml. Das überschüssige Restylane wurde sorgfältig abgesaugt und ggfs. eine Blutung vorsichtig durch Aufbringen einer Einlage von Suprarenin (Privin) gestillt. Anschließend wurde der Mundsperrer entnommen. In Fällen, bei denen eine eitriges Sekretstraße im Nasenrachenraum sowie im Bereich der hinteren Nasenanteile erkennbar war, wurde postoperativ Cefuroxim intravenös 1,5 g verabreicht und eine antibiotische Behandlung empfohlen, z.B. Cefuroxim 500 mg als orale Gabe für sieben Tage mit täglich zwei bis drei Tabletten, um infektiöse Komplikationen zu verhindern. In der

Regel blieben die Patienten für drei Tage postoperativ zur Überwachung in der Klinik. So konnte für eine bestmögliche Nachsorge bezogen auf die bedarfsgerechte Analgesie, die intravenöse antibiotische Abschirmung und die mehrmalige Kontrolle durch einen diensthabenden Arzt gesorgt werden.

Eine Wiedervorstellung zur klinischen Kontrolle wurde für die Zeit von vier bis sechs Wochen nach der Operation empfohlen und der Patient über das Schnäuzverbot informiert, das die Tubenostien vor unnötigem Überdruck bewahrt. Die lokale Verlaufs- und Befundkontrolle oblag dem niedergelassenen HNO-Arzt.

6 ERGEBNISSE DER STUDIE

Für die Studie wurden aus dem Patientenpool der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf die Patienten ausgewählt, die im Zeitraum von 2010 bis 2015 gemäß 5.6 behandelt worden waren. Aus den zur Verfügung gestellten Unterlagen ergab sich eine Anzahl von 21 Patienten mit insgesamt 27 Fällen einer Tuba aperta und 35 durchgeführten Eingriffen, davon 14 Revisionseingriffen.

Tabelle 2: Studiendaten

Patientendaten				HA-Augmentation		1. Revision			2. Revision			3. Revision		
Patient	Geschlecht	Alter	Seite erkranktes Ohr	HA (ml)	Privin-Einlage	Dauer bis 1. Revision (Monate)	HA (ml)	Privin-Einlage	Dauer 1. bis 2. Revision (Monate)	HA (ml)	Privin-Einlage	Dauer 2. bis 3. Revision (Monate)	HA (ml)	Privin-Einlage
1	w	33	rechts	1	nein	32	2	ja						
2	w	61	links	1,5	ja	6	2	ja						
3	m	90	bds	re: 2, li: 2	nein	1	2	nein						
4	m	89	bds	re: 2, li: 2	ja	7	2	nein						
5	m	57	bds	re: 2, li: 2	ja									
6	m	57	rechts	2	nein									
7	w	43	links	0,5	nein	18	2	ja	4	4	nein	9	4	nein
8	w	38	rechts	2	ja									
9	w	50	links	1	nein	1	4	nein						
10	m	70	links	2	nein	1	6	nein						
11	m	53	links	2	nein	3	2	nein						
12	w	76	links	2	nein									
13	w	38	links	2	nein									
14	w	48	bds	re: 1.5, li: 2.5	nein									
15	w	73	links	4	ja									
16	m	75	bds	re: 2, li: 2	nein	5	2	nein	3	2	nein			
17	m	57	rechts	2	nein									
18	m	40	bds	re: 2, li: 2	nein									
19	w	20	links	2	nein									
20	m	81	links	2	ja									
21	m	40	links	2	ja	3	2	ja	3	2	nein			

Tabelle 2 zeigt die anonymisierten Patientendaten in einer Übersicht aus den detaillierteren Angaben im Anhang der vorliegenden Arbeit. So hatten die Patienten zur Zeit des Eingriffs ein Alter zwischen 20 und 90 Jahren, 10 Personen waren weiblich und 11 männlich. Die Tubenaugmentation mit Hyaluronsäure verlief bei allen Patienten komplikationslos. In 11 von 35 Fällen wurde während der Operation ein Privintupfer zur Blutstillung eingelegt. Bei Revisionseingriffen wurde bei fünf Patienten die Menge an injizierter Hyaluronsäure erhöht, bei vier Patienten war die Menge gleichbleibend, und für einen Patienten wurde die Hyaluronsäuremenge reduziert. Beim Vergleich der Hyaluronsäuremengen über den Zeitraum aller Behandlungen ließ sich eine allgemeine Dosissteigerung feststellen: Zu Beginn lag die Menge bei maximal 1ml Hyaluronsäure, zum Ende hin ergaben sich bei steigender Tendenz Werte von 2 ml bis 4 ml, mit einem Extremwert von 6 ml zur Verhinderung eines weiteren Revisionseingriffs.

Die einzige Nebenwirkung eines Eingriffs, die in den Patientenakten vermerkt wurde, betraf eine symptomlose Ballonierung im Nasenrachenraum nach einer linksseitigen Revisionsunterspritzung mit Hyaluronsäure in Form von 4 ml Restylane. Es ließ sich vermuten, dass diese Ballonierung durch das Herabsinken des Infiltrats entstand, zumal sie sich ohne weitere Therapie zurückbildete.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten 19 der 21 Patienten anhand der in den Akten vermerkten Telefonnummern kontaktiert und das subjektive Empfinden einer Änderung der Beschwerden zum aktuellen Zeitpunkt erfragt werden. Bei den Telefoninterviews lag der Eingriff bzw. die letzte Revision acht Monate bis maximal viereinhalb Jahre zurück. 2°Patienten waren nach Recherche bei in den Akten angegebenen Hausärzten bereits verstorben. Auf diese beiden Patienten entfielen drei Fälle von Tuba aperta.

Die Selbsteinschätzung zur Beschwerdebesserung für den Zeitraum von maximal drei Tagen nach dem Eingriff (sowohl Ersteingriff als auch Revisionseingriffe) konnte in 17 der 35 Fälle den Akten entnommen werden. Zur Auflistung in Tabelle 3 wurde die Besserung in 14 Fällen als positiv bewertet, weil die Beschwerden als behoben angegeben wurden. In 2 Fällen wurde die Besserung als bedingt positiv gewertet, weil eine erhebliche Verbesserung angegeben wurde. Lediglich ein Fall wurde als negativ gewertet, weil eine relevante Verbesserung nicht empfunden wurde.

Für den Zeitraum von drei Tagen nach dem Eingriff bis zu maximal einem Jahr danach waren bei 34 von 35 Eingriffen die Aussagen in den Akten angegeben. 6 Einschätzungen waren als positiv zu werten, 11 als bedingt positiv und 17 als negativ.

Zum Zeitpunkt des Telefoninterviews waren die Beschwerden bei vier Patienten (zwei Frauen, zwei Männer) vollständig behoben, bei sechs Patienten (drei Frauen, drei Männer) dauerhaft oder zumindest im ersten Jahr erheblich verbessert. Bei neun Patienten ergaben die Eingriffe keine relevante Verbesserung, es trat aber in den angegebenen Fällen mit Revisionseingriff eine erhebliche Besserung nach dem zweiten bzw. dritten Eingriff ein.

Tabelle 3: Selbsteinschätzung der Patienten

Patient	Besserung bis drei Tage nach dem ggf. 1./2./3./4. Eingriff	Besserung später als drei Tage nach dem ggf. 1./2./3./4. Eingriff	Besserung am Tag des Interviews
1	nicht dokumentiert	positiv/positiv	positiv
2	nicht dokumentiert	negativ/positiv	positiv
3	nicht dokumentiert/ bedingt positiv	negativ/negativ	entfällt (verstorben)
4	positiv/nicht dokumentiert	negativ/positiv	positiv
5	nicht dokumentiert	negativ	negativ
6	bedingt positiv	bedingt positiv	negativ
7	nicht dokumentiert	negativ/negativ/ bedingt positiv/ bedingt positiv	bedingt positiv
8	nicht dokumentiert	bedingt positiv	negativ
9	positiv/positiv	negativ/negativ	negativ
10	negativ/positiv	negativ/bedingt positiv	positiv
11	positiv/positiv	negativ/bedingt positiv	bedingt positiv
12	nicht dokumentiert	negativ	negativ
13	positiv	bedingt positiv	bedingt positiv
14	positiv	positiv	positiv
15	nicht dokumentiert	nicht dokumentiert	entfällt (verstorben)
16	positiv/positiv/positiv	bedingt positiv/ negativ/negativ	negativ
17	nicht dokumentiert	bedingt positiv	bedingt positiv
18	positiv	bedingt positiv	bedingt positiv
19	positiv	bedingt positiv	bedingt positiv
20	positiv	negativ	negativ
21	nicht dokumentiert	positiv/negativ/negativ	negativ

Bei allen Patienten, die im Telefoninterview eine Behebung der Beschwerden angaben, war die Einschätzung auch direkt nach dem Eingriff und innerhalb des ersten Jahres als positiv zu werten. Von den neun Patienten, die für den Zeitraum bis zu einem Jahr nach dem Eingriff eine erhebliche Besserung angegeben hatten, äußerten sechs diese bedingt positive Einschätzung auch für die Zeit des Telefoninterviews. Zwei Patienten hatten für den Zeitraum bis zu einem Jahr nach dem Eingriff eine erhebliche Besserung angegeben, schätzten ihre Beschwerden zum Zeitpunkt des Telefoninterviews aber als nicht relevant verbessert ein. In einem Fall fühlte sich der Patient mit zunächst nur erheblicher Besserung jedoch zum Zeitpunkt des Telefoninterviews vollständig von den Symptomen befreit.

Bei sieben Patienten war ein Revisionseingriff durchgeführt worden, bei zwei Patienten hatte es zwei Revisionen und bei einer Patientin drei Revisionseingriffe gegeben.

Von den Patienten mit nur einem Revisionseingriff gaben fünf eine Behebung der Beschwerden an, einer eine erhebliche Verbesserung und einer keine relevante Besserung. Bei den Patienten mit zwei Revisionseingriffen ergab sich in allen Fällen keine relevante Besserung. Die Patientin, bei der drei Revisionen durchgeführt wurden, gab eine erhebliche Linderung der Symptome an, die bei körperlichen Anstrengungen jedoch stärker hervortraten. Diese Einschätzung wurde noch als bedingt positiv gewertet.

Die subjektiven Einschätzungen konnten nicht oder nur zum Teil mit diagnostischen Ergebnissen wie Tubomanometrie und Tympanogramm verglichen werden. Die Führung dieser Daten war in den Akten unvollständig, sodass der Vergleich lückenhaft blieb. Bei vier Patienten lag eine klaffende Tube rechtsseitig und bei 11 Patienten linksseitig vor. Sechs Patienten wurden beidseitig therapiert, bei einem davon blieb der erste Eingriff auf das rechte Ohr beschränkt und wurde nach entsprechender Diagnose bei der ersten sowie zweiten Revision auf beide Ohren erweitert.

Da die diagnostischen Daten der Tubomanometrie und des Tympanogramms nicht hinreichend in den Akten protokolliert wurden, entfiel im Rahmen der vorliegenden Fallstudie die Möglichkeit, die Selbsteinschätzungen der Patienten durchgängig mit objektiven Daten zu korrelieren. Mit diesen Werten wäre eine Übereinstimmung bzw. Widersprüchlichkeit der Patientenaussagen bezüglich einer Änderung der Beschwerden zu überprüfen gewesen und damit die Frage nach der therapeutischen Bedeutung der Tubenaugmentation mit Hyaluronsäure in weitaus gesicherterer Weise beantwortbar.

Die mit Angaben aus den Patientenakten und in Interviewtechnik erhaltenen Ergebnisse der vorliegenden Fallstudie sind durch das subjektive Empfinden der Patienten geprägt und durch verschiedene Faktoren beeinflusst, zu denen die Tagesverfassung gehört, aber auch das allgemeine Wohlbefinden und die individuelle Selbstwahrnehmung. Die hohe Beeinflussbarkeit der Symptomatik durch subjektive Faktoren wird durch die Feststellung von Ikeda belegt, dass bei vielen Patienten bereits die genaue Aufklärung über das Krankheitsbild eine Besserung bewirken kann (Ikeda, 2011).

7 ALTERNATIVE BEHANDLUNGSMETHODEN

Die Therapie einer Tuba aperta ist sehr variabel, und einzelne Ansätze sind bereits im Rahmen von Studien untersucht worden. Das folgende Kapitel gibt einen Überblick über Verfahren zur Behandlung der Tuba aperta, die anschließend zum Vergleich mit der Tubenaugmentation durch Hyaluronsäure herangezogen werden.

7.1 MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG

Der konservative Therapieansatz der Medikamentengabe ist in vielen Fällen die erste Wahl zur Linderung der Symptome. Es handelt sich um eine nicht invasive und nebenwirkungsarme Therapie, die entweder in Salben- oder Gelform zum Einatmen, als Auftrag unter die Nase oder als Flüssigkeit zur Inhalation in Anwendung kommt. Diese Verfahren bewirken direkt oder indirekt über lokale Sekretionshemmung und Austrocknung der Schleimhaut eine Schwellung im Bereich der Tube.

Oshima zeigte, dass die Gabe von physiologischer Kochsalzlösung als Inhalation empfehlenswert ist (Oshima, 2010). In seiner Studie erhielt er innerhalb von 2 bis 8 Wochen nach Behandlungsbeginn bei 64% der Probanden eine Beschwerdebesserung. Sein Kollektiv umfasste 59 Patienten, denen als Inhalationsmenge dreimal täglich mindestens 1ml verabreicht wurde.

Ikeda et al. untersuchten an einer Kohorte von 414 Patienten mit dediziertem Syndrom der klaffenden Tube, wie sich die Symptome unter konservativer Therapie mit Kochsalzlösung als Inhalationsgabe veränderten. Die Beschwerdenbesserung wurde im Nachgang dazu genutzt, bei den Patienten den Verzicht auf das „sniffing“ zu erreichen. Beweggrund war die Erkenntnis, dass beim „sniffing“ ein erhöhtes Risiko der Bildung von Cholesteatomen oder epitympanalen Retraktionen besteht. Dieses scharfe Einatmen durch die Nase zu dem Zweck, einen Unterdruck im Nasenrachenraum und damit eine Symptomlinderung zu erzielen, war bei 23,4% der Patienten im Vorhinein gebräuchlich. Von diesen 23,4% hatten 53,6% bereits Trommelfellabnormitäten oder es waren bereits Operationen aufgrund von Cholesteatomen erfolgt. Eine Gruppe von 35 Patienten mit 63 klaffenden Tuben und der „sniffing“-Angewohnheit wurde auf die Effektivität einer konservativen Therapie mit Kochsalz-Spüllösung untersucht. 57,7% der Gruppe mit einem Patientenalter von über 20 Jahren und 88% aus der Gruppe mit einem

Patientenalter von unter 20 Jahren legten die „sniffing“-Angewohnheit ab (Ikeda et al., 2011).

Als weiteres Verfahren ist die intratubale Applikation einer Atropinlösung zu nennen. Dadurch wird die Bildung von Sekret unterbunden, die Schleimhaut der Tube trocknet aus und es kommt zu einer Anschwellung, wie Morita et al. berichten (Morita & Matsunaga, 1988).

7.2 CHIRURGISCHE UND INTERVENTIONELLE THERAPIEANSÄTZE

Studien zu chirurgischen und interventionellen Therapieansätzen sind relativ zahlreich. In jüngster Zeit geht es dabei vor allem um Verbesserungen und Weiterentwicklungen von bereits bekannten Ansätzen und Methoden, z. B. alternativen Operationsverfahren oder augmentativem Ersatzmaterial.

Erstmalig beschrieb Zöllner 1937 eine Injektion von Paraffin um die Tubenöffnung herum und stellte eine kurzzeitige Beschwerdebesserung fest (Zollner, 1963, pp. 287-298). In der Folgezeit wurde von Ogawara et al. ein resorbierbares Gel unter anderem mit dem Bestandteil Glycerin entwickelt (Ogawa et al., 1976). Es führte allerdings nur zu einem positiven Ergebnis, wenn nach einem Monat eine zweite Unterspritzung erfolgte.

Als weiterer Wirkstoff zur Injektion wurde von O'Connor und Shea 1981 eine Teflonpaste getestet (O'Connor & Shea, 1981, pp. 1427-1435). Später kamen Brookler und Pulec zu dem Ergebnis, dass eine Unterspritzung mit Teflonpaste im anterolateralen Tubenwulst direkt vor M. tensor veli palatini zu den besten Ergebnissen führt (Brookler & Pulec, 1969).

Kirsch et al. wiesen 2006 jedoch nach, dass eine 30 Jahre alte Injektion durch den Teflonaustritt ein parapharyngeales Granulom verursachte (Kirsch et al., 2007).

Als weiteres Verfahren wurde 2003 von Doherty et al. die Injektion von Eigenfett in den Torus tubarius beschrieben (Doherty & Slattery, 2003). Die Ergebnisse beruhten auf einer Fallzahl von zwei Patienten mit einem Kontrollzeitraum von einem Jahr. Es ergab sich eine allerdings nur kurzzeitige Besserung durch den Effekt der Resorption. Zu diesem Verfahren, das als sehr nebenwirkungsarm und einfach durchzuführen propagiert wurde, entwickelte sich die Variante der transnasalen Injektion in Lokalanästhesie oder unter Vollnarkose, bei der Körperfett in eine chirurgisch gebildete Tasche um das Ostium herum injiziert wird (Schröder et al., 2013).

Eine andere Methode zur Therapie einer Tuba aperta wurde von Olthoff et al. 2007 beschrieben. Sie zeigte einen neun Monate andauernden Erfolg bei der Unterspritzung mit Botulinumtoxin Typ A in die paratubale Muskulatur. Durch die Herabsetzung der

Muskelaktivität von M. levator veli palatini und M. tensor veli palatini wurde eine Verengung der Tube erzielt (Olthoff et al., 2007).

2006 beschrieben Takano et. al. die Therapie mit einer Ligatur an der pharyngealen Mündung der eustachischen Röhre (Takano et al., 2007, pp. 353-357). Die Ligatur bestand bei Takano aus einem Nylonfaden. Er wurde endoskopisch über den kontralateralen unteren Nasengang sowie transoral in Vollnarkose und unter Sicht inseriert. Dabei wurde der M. levator veli palatini vom unteren bis zum superolateralen Anteil der pharyngealen Tubenöffnung durchstoßen und der Faden superomedial am Torus tubarius in inferomedialer Richtung vernäht.

Die Studie umfasste 15 erkrankte Ohren und zeigte 13 bis 27 Monate später eine deutliche Verbesserung der Symptome ohne schwerwiegende Komplikationen.

Eine Publikation von Si et al. aus dem Jahr 2016 beschreibt ein Verfahren zur Wiederherstellung des durch die Tuba aperta geschädigten atrophierten Trommelfells und dadurch eine Linderung der Symptome (Si Y, 2016). Präoperativ wurde dabei eine in Glutaraldehyd getränkte Eihaut (äußere Schalenhaut) in kleinen Stücken auf das degenerierte Trommelfell gelegt, um die Regeneration zu bewirken. Diese Prozedur wurde wiederholt, bis die Trommelfellbewegung kaum noch eingeschränkt war. Operativ wurde dann unter Vollnarkose ein Tragusknorpeltransplantat zusammen mit einem angehobenen tympanomeatalen Lappen mit perichondralem Gewebe an die Innenseite des Trommelfells geheftet.

Die Studie umfasste 12 Patienten und 13 therapierte Ohren. Auch noch nach 6 Monaten konnte bei tiefer Einatmung eine Verbesserung der Trommelfellbewegung festgestellt werden. Die Patienten gaben entsprechend eine Linderung der Symptome an.

7.3 INNOVATIVE INVASIVE THERAPIEANSÄTZE

2011 propagierte Yanez mit seinem Team die „laser assisted curvature inversion technique“ (CIT) der medialen und lateralen Lamina der Tuba auditiva (Yanez et al., 2011). Die Studie umfasste 11 Patienten. Mit Hilfe eines Kaliumtitanylphosphat-Lasers wurden die mediale und laterale Lamina durchdrungen, um die Krümmung der Tubenöffnung mit mehreren Schnitten zu modifizieren. Eine veränderte Knorpelstruktur mit Annäherung der beiden Laminae initiierte einen Tubenverschluss, ohne dass die Muskeln involviert waren. Bei neun Patienten (82%) zeigte sich eine Beschwerdebesserung, das genaue Verfahren und die genaue Wirkung sind in der Veröffentlichung allerdings nicht näher beschrieben.

Poe publizierte 2007 ein Verfahren zur Rekonstruktion der Tuba aperta mit dem Kürzel PETR (patulous eustachian tube reconstruction) (D. S. Poe, 2007). Sein chirurgischer Ansatz bezieht sich auf die Erkenntnis, dass das Phänomen der Tuba aperta durch einen

konkaven Defekt in der Tubenklappe ein paar Millimeter hinter dem Tubenwulst ausgelöst wird. In Intubationsnarkose wurde von transoral und transnasal unter Sicht mit einem Kaliumtitanylphosphat- oder einem Argon-Plasma-Laser ein Schnitt am Torus tubarius gesetzt. Ein anterolateraler submuköser Lappen wurde bis zum Sphenoid mobilisiert. Er bildete eine Tasche, die mit einem 1x1 cm bis 1x2 cm großen autologen Knorpeltransplantat oder einem Alloderm-Implantat gefüllt wurde, sodass der submuköse Knorpellappen konvexe Form erhielt. Anschließend wurde der Lappen mit einer Naht wieder befestigt. Durch diese Technik ließ sich das Tubenlumen einengen, ohne ein Seromukotympanon hervorzurufen. Das Kollektiv umfasste 11 Patienten und insgesamt 14 erkrankte Ohren. Postoperativ gaben anfangs alle der Patienten an, nicht mehr unter Autophonie zu leiden, allerdings ergab sich im weiteren zeitlichen Abstand nur noch bezüglich sechs der behandelten Ohren (43%) eine Beschwerdebesserung. Der Therapieansatz von Poe besitzt damit gleichwohl eine hohe Effizienz, ist jedoch auch sehr zeitintensiv und erfordert operatives Geschick. Während zu Beginn die Operation 3,5 Stunden dauerte, konnte dies zum Ende allerdings auf 1,5 bis 2 Stunden reduziert werden (D. S. Poe, 2007, pp. 668-677).

Eine weitere Therapiemethode stellt das sog. Kobayashi-Plug dar. Es besteht aus einem Silikonpfropf, 23 bis 25 mm lang und 1 bis 2 mm dick, der transtympanal in die Tube eingebracht und im Tubenostium fixiert wird. Nach einer Studie von Sato et. al. aus dem Jahr 2005 führte diese Verengung bei 71% der Patienten zur vollständigen Behebung der Symptome (Sato et al., 2005, pp. 1158–1163). Allerdings sind vereinzelt Drainagen bei persistierendem Seromukotympanon beschrieben. Negativ zu bewerten sind auch das Risiko eines kompletten Verschlusses der Tuba auditiva sowie die Vernarbung oder Cholesteatombildung als Folgen des Eingriffs. Dagegen ist der technische Aufwand gering und die Durchführung in Lokalanästhesie möglich. Das Verfahren findet im asiatischen Raum häufige Verwendung.

2016 wurde eine Folgestudie zum Kobayashi-Plug durchgeführt, allerdings mit einem weiterentwickelten Plug. Die ursprüngliche Form barg nach Kikuchi und Ikeda et al. die Langzeitkomplikation eines Herabsinkens des Plugs in den Nasopharynx (Kikuchi et al., 2017). Um dies zu verhindern, wurde ein flügelähnlicher Überhang zu zwei Seiten an einem Ende des Silikonplugs angebracht, wie in Abbildung 19 zu sehen. Die Studie befasst sich mit dem Einsatz des weiterentwickelten Plugs in 137 Fällen bei 109 Patienten. Die vollständige Symptombefreiung gaben 74 Patienten (68%) an. Ein immerhin deutlicher Erfolg zeigte sich für 117 Ohren (85%). 93 Patienten gaben demnach einen verbesserten Zustand an. Bei 16 Patienten blieb die Therapiemethode erfolglos.



Abbildung 19: Weiterentwickelter Kobayashi Plug (Kikuchi et al., 2017)

Das Team Schröder und Lehmann befasste sich seit 2011 mit der Behandlung einer Tuba aperta durch Injektion von Vox-Implants in den Torus tubarius (Schröder et al., 2013). Vox-Implants sind feste, unregelmäßig strukturierte Polydimethylsiloxan-elastomer-Implantate mit einem Hydrogelträger aus Polyvinylpyrrolidon. Ziel war das Fixieren des Implantats am Injektionsort, indem der Hydrogelträger abgebaut und durch Eigengewebe ersetzt wurde. Das Implantat wurde transnasal unter Sicht in den Torus tubarius posterior und superoanterior eingebracht. Als Instrument diente entweder im gegenüberliegenden Meatus nasi inferior die starre 45°-Hopkins-Optik oder im gleichseitigen Meatus nasi inferior die starre 30°-Hopkins-Optik.

Die Aufteilung in zwei Applikationsorte sollte eine versehentliche Einspritzung in die A. carotis interna verhindern. Die Behandlung erforderte einen geringen technischen Aufwand, war aber mit Narkose verbunden. Postoperative Komplikationen, insbesondere ein Seromukotympanon, konnten nicht festgestellt werden.

Soweit die Patienten nach Implantierung nicht beschwerdefrei waren, wurde eine weitere Unterspritzung durchgeführt. Die Studie umfasste sieben Patienten. Nur bei einem Patienten genügte die einmalige Unterspritzung, bis eine deutliche Besserung eintrat. Bei drei weiteren fand nach der ersten Behandlung lediglich eine leichte Besserung statt, ein fünfter Patient benötigte eine weitere Applikation des Vox-Implants, und bei zwei Patienten kam es auch nach mehrmaliger Unterspritzung nicht zu einer Linderung der Symptome.

8 VERGLEICHENDES RESÜMEE UND DISKUSSION

In diesem Kapitel wird ein Vergleich zwischen der Behandlung mit Hyaluronsäure und den anderen Verfahren gezogen und das Gesamtbild der Ergebnisse diskutiert. Alle aufgeführten Therapieverfahren der Tuba aperta gehen im Grundverständnis von der Annahme aus, die Krankheitsursache liege innerhalb der Tuba Eustachii und könne durch das Lumen der Röhre beeinflusst werden. Bei Verdacht auf Tuba aperta wird diagnostisch von der chronisch obstruktiven Tubenventilationsstörung und der Dehiszenz des oberen Bogengangs abgegrenzt, die ein ähnliches Symptombild zeigen.

Die Therapie beginnt im Allgemeinen mit Bemühungen zur Verringerung kausaler Rahmenfaktoren wie Instabilität des Gewichts und des Hormonhaushalts, auch mit dem Faktor des Verzichts auf Diuretika. Bei der Aufklärung der Patienten über spezifische Risiken findet stets Erwähnung, dass etwa scharfes Einatmen durch die Nase die Entstehung von Cholesteatomen und epitympanale Retraktionen begünstigen kann.

Anschließend wird häufig konservativ therapiert, nebenwirkungsarm und nicht-invasiv. Zur Anwendung kommen NaCl-Spüllösungen und zusätzlich oder alternativ mit Atropin versetzte Salben, um ein Anschwellen der tubären Schleimhaut und damit die Verengung der Röhre zu erreichen. Die Ergebnisse von Oshima et al. lassen diese Therapieform erwähnenswert erscheinen (Oshima et al., 2010). Bleibt die konservative Therapie erfolglos und ist eine (minimal-) invasive Therapie gewünscht, folgt hierzu eine detaillierte Abwägung der Risiken und der Erfolgchancen.

Bei Injektionsverfahren, wie etwa nach Doherty et al. 2003 mit Eigenfett, ist laut Einschätzung der Autoren davon auszugehen, dass wegen der erheblichen Resorption nur ein kurzzeitiger Erfolg eintritt. Es wurden allerdings keine Studien angegeben, die diese Vermutung bestätigen (Doherty & Slattery, 2003).

In Abbildung 20 und Abbildung 21 sowie zusammenfassend in Tabelle 4 sind die innovativen invasiven Therapieansätze im Vergleich dargestellt. In der ersten Grafik wurde die Angabe des Therapieerfolgs in Teildiagramme unterteilt, um eine Differenzierung zwischen der vorübergehenden oder leichten Besserung einerseits und einer kompletten Linderung über den gemessenen Zeitraum hinweg andererseits zu erhalten. Die Diagramme der Abbildung 21 zeigen auf, wie sich die Patientenzahl mit kompletter bzw. leichter/temporärer Besserung zu der Anzahl ohne jede Besserung verhält. Tabelle 4 stellt eine zusammenfassende Übersicht aller Ergebnisse hinsichtlich der jeweiligen Personenzahlen und Prozentwerte dar.

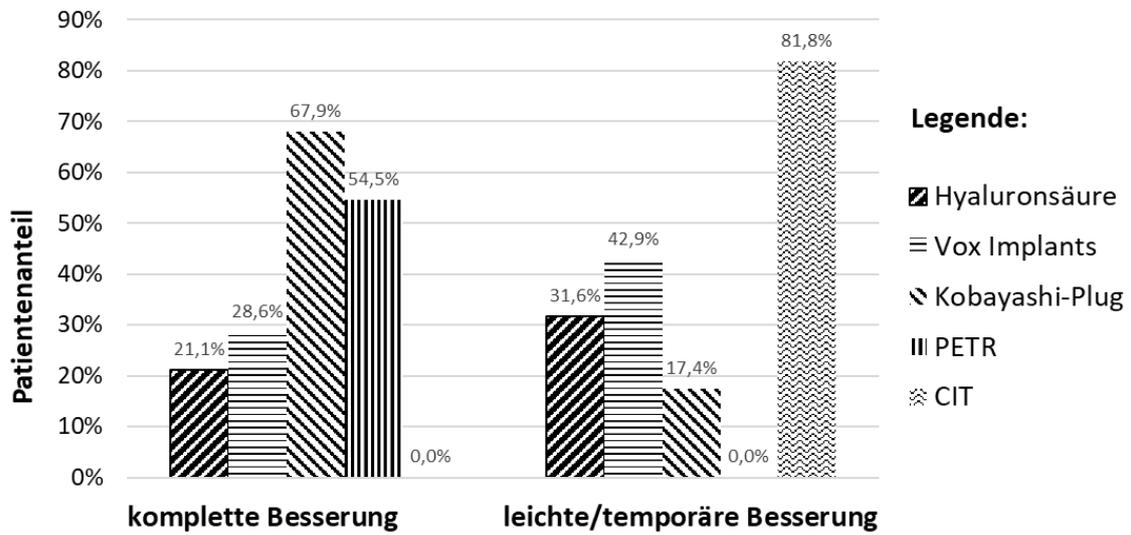


Abbildung 20: Vergleich des Behandlungserfolgs innovativer invasiver Therapieansätze

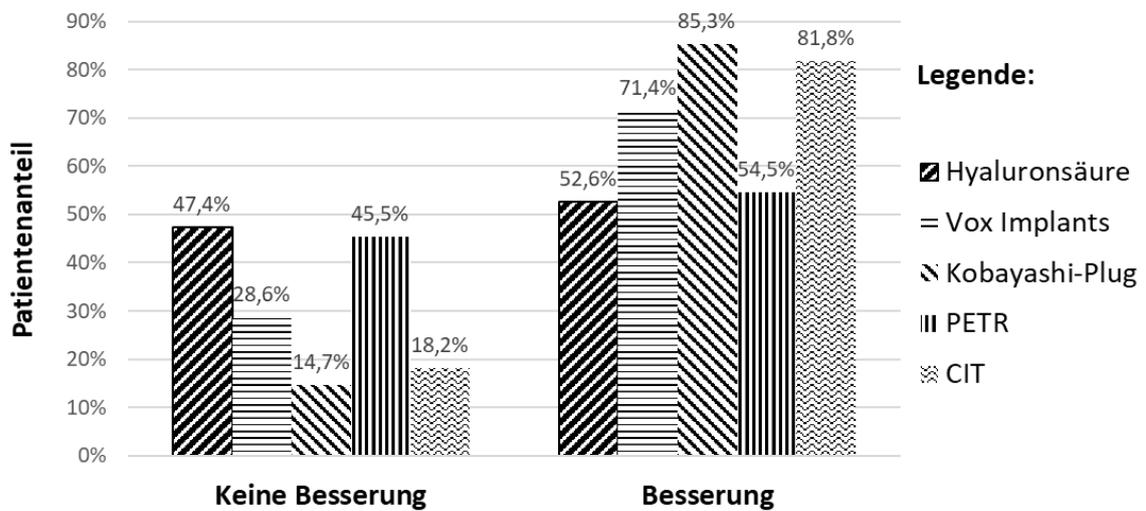


Abbildung 21: Vergleich der Therapieansätze hinsichtlich der Anteile mit und ohne Besserung

Tabelle 4: *Zusammengefasster Vergleich des Behandlungserfolgs innovativer invasiver Therapieansätze*

		Patienten gesamt	komplette Besserung	leichte/temporäre Besserung	Summe Besserung	ohne Besserung
Hyaluronsäure	absolut	19	4	6	10	9
	prozentual	100,0%	21,1%	31,6%	52,6%	47,4%
Vox-Implants	absolut	7	2	3	5	2
	prozentual	100,0%	28,6%	42,9%	71,4%	28,6%
Kobayashi-Plug	absolut	109	74	19	93	16
	prozentual	100,0%	67,9%	17,4%	85,3%	14,7%
PETR	absolut	11	6	0	6	5
	prozentual	100,0%	54,5%	0,0%	54,5%	45,5%
CIT	absolut	11	0	9	9	2
	prozentual	100,0%	0,0%	81,8%	81,8%	18,2%

Abbildung 20 und Tabelle 4 geben den Höchstwert von 81,8% für die CIT-Studie von Yanez und seiner Arbeitsgruppe an (Yanez et al., 2011). Allerdings sind die Ergebnisse dieser Studie hinsichtlich einer allgemeinen Erfolgsprognose eingeschränkt aussagekräftig, da das Kollektiv mit 11 Patienten nur eine geringe Größe besitzt und Langzeitwerte fehlen. Bedeutsamer erscheint der Erfolg des Kobayashi-Plugs von Kikuchi und Ikeda et al. (Kikuchi et al., 2017) mit 109 Patienten und einem Anteil von 67,9% bezüglich vollständiger Beschwerdefreiheit im gemessenen Zeitraum. Einschränkend ist hier jedoch zu berücksichtigen, dass der vollständige Verschluss der Tube mit dauerhafter Paukendrainage langfristig zu Vernarbungen und Cholesteatomentstehung führen kann. Das PETR-Verfahren von Poe beschränkte sich wie das CIT-Verfahren auf die geringe Fallzahl von 11 Patienten (D. S. Poe, 2007). Der Autor stellte eine langfristige vollständige Beschwerdefreiheit von 45,5% fest, ohne allerdings ein eindeutiges Langzeitintervall anzugeben.

Die Methode der Vox-Implants (Schröder et al., 2013) bezieht sich auf die Unterspritzung eines Augmentats mit Eigenfett. Die Ergebnisse beruhen auf einem Kollektiv von 7 Patienten und ordnen sich in Tabelle 4 mit einer Erfolgsquote von 71,4% ein. Da jedoch hierzu keine Langzeitmessungen vorliegen, sind die Ergebnisse nicht als ausreichend belastbar einzustufen.

Das in der vorliegenden Arbeit betrachtete Verfahren mit der Unterspritzung von Hyaluronsäure reiht sich in die bereits vorhandenen Injektionsverfahren ein. In Tabelle 4 sind die vor Befragungsbeginn verstorbenen zwei Patienten nicht in der Fallzahl berücksichtigt, so dass sich eine Gesamtzahl von 19 Patienten ergibt. Die allgemeine Beschwerdebesserung, sowohl temporär als auch langfristig, liegt bei 52,6% und somit auf gleicher Höhe wie beim PETR-Verfahren von Poe. Im Vergleich zum PETR-Verfahren hat die Unterspritzung mit Hyaluronsäure jedoch den Vorteil der leichteren operativen Handhabung und des wesentlich geringeren zeitlichen Aufwands von etwa 20 Minuten gegenüber 1,5 bis 2 Stunden. Dem Hyaluronsäureaugmentat kommt zudem im Vergleich mit anderen Augmentaten ein geringeres Nebenwirkungsrisiko zu, da eine fast

identische Struktur bereits bei einer körpereigenen Substanz existiert und im Falle einer Deplatziierung oder Überkontur ein Abbau im Körper erfolgt.

Revisionseingriffe wurden bei den in der vorliegenden Arbeit betrachteten Patienten zwischen einem Monat und fast drei Jahren nach dem ersten Eingriff vorgenommen. Die Patientenangaben hinsichtlich der Beschwerden fielen unterschiedlich aus und lassen keine Schlussfolgerung zu, dass bei einem Revisionseingriff häufiger ein positives Ergebnis zu erwarten ist als nach nur einem einzigen vorgenommenen Eingriff.

Für Injektionsverfahren gilt, wie Poe 2007 feststellte, allgemein ein erhöhtes Risiko einer Komplikation (D. S. Poe, 2007). So kann es intraoperativ zu rezidivierenden und persistierenden Paukenergüssen oder sogar zur versehentlichen Injektion in die A. carotis interna und dadurch zu zerebralen Thrombosen kommen.

Um über die Wirkungsdauer bis zur vollständigen Resorption abschließend diskutieren zu können, bedarf es noch eines weiteren Forschungsaufwands. Khabarov et al. halten bei stabilisierter Hyaluronsäure einen Wert von 15-18 Monaten für plausibel (Khabarov et al., 2015). Der Hersteller des Produkts Restylane SubQ gibt eine noch längere Verweildauer in der Haut im Vergleich mit anderen Produkten wie etwa Restylane Perlane an, ebenfalls aus dem Hause Galderma ("Galderma Laboratorium GmbH," 2017).

9 ZUSAMMENFASSUNG

Die Tuba Eustachii ist das Verbindungsglied zwischen dem Nasenrachenraum und dem Mittelohr und reguliert die Belüftung des Mittelohres und des Mastoids. Sie sorgt für einen Druckausgleich zwischen Paukenhöhle und Außendruck und drainiert das Mittelohrsekret. Das in dieser Arbeit betrachtete Syndrom der Tuba aperta zählt zu den Tubenventilationsstörungen und bringt für erkrankte Personen große physische und psychische Belastungen mit sich.

Die Tuba aperta lässt sich als chronisch geöffnete Tube mit dem Hauptsymptom der Autophonie beschreiben. Bisherige Therapieansätze umfassen medikamentöse Behandlungen, operative Eingriffe oder die minimal-invasive Verwendung von Substanzen mit dem Ziel einer Einengung. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte minimal-invasive Augmentation mit Hyaluronsäure zeigt in ihren Ergebnissen, dass dem Verfahren ein hoher Stellenwert als Alternative zu anderen Verfahren zukommt. Dies scheint auch unter der Einschränkung zutreffend, dass die Validität der erhaltenen Ergebnisse nicht mit solchen für größere Patientenkollektive vergleichbar ist.

Die Fallstudie von 21 Patienten mit insgesamt 27 Erkrankungen einer klaffenden Tube und 35 Eingriffen einschließlich Revisionseingriffen im Zeitraum von 2010 bis 2015 bezieht sich auf die Erfassung von Behandlungserfolgen nach Augmentation mit Hyaluronsäure in das Tubenostium und einer resultierenden Verengung der Tube. Weiteren klinischen Studien wird es überlassen bleiben, mit größeren Patientenzahlen und auch mit längeren Untersuchungszeiträumen zu noch stärker belastbaren evidenzbasierten Aussagen über den Therapieerfolg zu kommen.

Die Grundlage der Ermittlung bildeten zunächst die den bereitgestellten Patientenakten entnommenen Anamnese-, Diagnostik- und Operationsdaten. Im Rahmen der Arbeit wurden dazu Telefoninterviews mit den Patienten durchgeführt. Bei den Ermittlungen zu den Kontaktdaten ergab sich, dass zwei Patienten bereits verstorben waren. Zur Auswertung gelangten die in den Interviews gegebenen persönlichen Rückmeldungen zur Befindlichkeit sowie ggf. vorliegende Angaben in den Akten zu individuellen Beschwerden. Die Interviews fanden zwischen acht Monaten und viereinhalb Jahren nach der letzten Vornahme des Eingriffs statt. Die Symptome der Erkrankung waren zu diesem Zeitpunkt bei vier Patienten (zwei Frauen, zwei Männer) vollständig behoben, bei sechs Patienten (drei Frauen, drei Männer) dauerhaft oder zumindest ein Jahr lang verbessert. Bei neun Patienten zeigte sich kein andauernder Therapieerfolg, in Einzelfällen trat allerdings eine Besserung nach dem zweiten bzw. dritten Eingriff ein.

Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass eine Tubenaugmentation mit Hyaluronsäure ein geeignetes Therapieverfahren darstellt. Die untersuchte Fallzahl von 35 Eingriffen ermöglicht es nicht, belastbare statistische Auswertungen vorzunehmen, doch scheint es wegen der erhaltenen Ergebnisse nach Aktenlage und nach den Rückmeldungen der Patienten gut begründet, die prognostizierte Eignung der Tubenunterspritzung mit Hyaluronsäure als eine mögliche Standardtherapie bei Tuba aperta in größerem Umfang zu überprüfen. Allerdings ergibt die durchgeführte Literaturrecherche, dass hier ebenso wie bei den dargestellten alternativen Verfahren ein sog. Goldstandard für die Behandlung der Tuba aperta noch nicht in greifbare Nähe gerückt ist.

10 SUMMARY

The tuba Eustachii is the connecting link between the nasopharynx and the middle ear and regulates the ventilation of the middle ear and mastoid. It compensates the pressure between the cavity and the external pressure and drains the middle ear secretion. The syndrome of the tuba aperta considered in this study is one of the tube ventilation disorders that cause severe physical and psychological stress for the sick.

The tuba aperta can be described as a chronically opened tube with the main symptom of autophony. Previous therapeutic approaches include drug treatments, surgical interventions or the minimally invasive use of substances that cause constriction. The results of the minimally invasive augmentation with hyaluronic acid examined in the present study show that this procedure is highly valued as an alternative to other procedures. This also seems to be true under the restriction that the validity of the obtained results is not comparable with those for larger patient groups.

The case study of 21 patients with a total of 27 diseases of a gaping tube and 35 interventions including revision surgery in the period from 2010 to 2015 refers to the recording of treatment successes with regard to a special minimally invasive form of therapy, the augmentation with hyaluronic acid in the tube ostium and the resulting constriction of the tube. It will be left to further clinical studies to come up with evidence-based statements on the success of the therapy based on larger patient numbers and longer examination periods.

Initially, the basis for the determination was formed by the anamnesis, diagnostic and surgical data taken from the files provided. Telephone interviews with patients were conducted as part of the work. In the investigation of the contact data. It turned out at the beginning that two patients had already died. The evaluation was based on the personal feedback given in the interviews on the patient's state of health and, if applicable, on written information on individual complaints. The interviews took place between eight

months and four and a half years after the last intervention. The symptoms of the disease were completely repaired in four patients (two women, two men) and improved in six patients (three women, three men) permanently or for at least one year. Nine patients showed no lasting therapeutic success, but in individual cases an improvement occurred after the second or third revision.

The results suggest that tube augmentation with hyaluronic acid is a suitable therapy method. The number of cases of 35 interventions does not allow reliable statistical evaluations to be carried out, but the results obtained in accordance with the medical records and the positive feedback from the patients seem to justify a more extensive examination of the predicted suitability of tuba injection with hyaluronic acid as a possible standard therapy for tuba aperta. However, the literature research carried out reveals that a so-called gold standard for the treatment of tuba aperta will not be achieved, and so it is with the alternative methods described above.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Anatomie des Nasopharynx mit der Tuba Eustachii (Matthews, 2011)	4
Abbildung 2:	Das Mittelohr mit der Tuba auditiva (Bürkle, 2017)	5
Abbildung 3:	Schematische Darstellung der Tuba Eustachii mit dem knöchernen und dem knorpeligen Anteil (Schünke, 2009)	6
Abbildung 4:	Skizzierung des rechten Tubenostiums (Ajusarma, 2014)	7
Abbildung 5:	Endoskopie des linken Tubenostiums (Key, 2016).....	7
Abbildung 6:	Anteriore Sicht auf die linke Tuba auditiva (Key, 2016)	8
Abbildung 7:	Querschnitt der rechten Tuba auditiva mit Darstellung der elastischen Fasern in Resorcin-Fuchsinfärbung nach Weigert (Key, 2016)	8
Abbildung 8:	Muskelzusammenspiel der knorpeligen Tube (Strutz & Mann, 2001, p. 12)	9
Abbildung 9:	Embryologie des Mittelohres (Sadler, 2008).....	11
Abbildung 10:	Schematischer Vergleich der Tuba auditiva zwischen Kind und Erwachsenen (Ajusarma, 2014).....	12
Abbildung 11:	Endoskopisches Bild einer klaffenden Tube	14
Abbildung 12:	HA-Polymer (Fakhari & Berkland, 2013)	16
Abbildung 13:	Hyaluronsäuresynthese (Sinowatz & Ebid, 2012)	17
Abbildung 14:	Hauptangriffspunkte im HA-Molekül für Reagenzien (Khabarov et al., 2015, p. 144)	22
Abbildung 15:	Intramolekulare (A) und intermolekulare (B) Vernetzung (Khabarov et al., 2015, p. 145)	22
Abbildung 16:	Durchführung der Tympanometrie (Strutz & Mann, 2001, p. 14).....	26
Abbildung 17:	Reflex-Decay Messung beim Gesunden (a) und beim Erkrankten (b) bei irregulärem Ein- und Ausatmen (Schröder et al., 2013, p. 1018).....	31

Abbildung 18:	Beispielhaftes Ergebnis einer Tubomanometrie	32
Abbildung 19:	Weiterentwickelter Kobayashi Plug (Kikuchi et al., 2017)	44
Abbildung 20:	Vergleich des Behandlungserfolgs innovativer invasiver Therapieansätze	46
Abbildung 21:	Vergleich der Therapieansätze hinsichtlich der Anteile mit und ohne Besserung	46

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria (spezifisch)
ABC	ATP binding cassette
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
bds.	beidseitig
CIT	Laser assisted curvature inversion technique
CT	Computertomographie
Da	Dalton
daPa	Dekapascal
ggf.	gegebenenfalls
HA	Hyaluronsäure
HAS#	Hyaluronsäure-Synthetase (spezifisch)
HYAL#	Hyaluronidase (spezifisch)
HYALP#	Hyaluronidase (spezifisch)
Hz	Hertz
ITN	Intubationsnarkose
kHz	Kilohertz
LaMa	Larynxmaskennarkose
mbar	Millibar
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
µm	Mikrometer
M.	Musculus (spezifisch)
N.	Nervus (spezifisch)
PETR	patulous eustachian tube reconstruction
sog.	sogenannte, sogenannten
SPAM#	Hyaluronidase (spezifisch)

SSTV	Sprengung-Schlucken-Toynbee-Valsalva
T2	Querrelaxationszeit in der MRT
TMM	Tubomanometrie
WS	Wassersäule
z. B.	zum Beispiel

LITERATURVERZEICHNIS

- Ajusarma (2014) Anatomy and physiology of the Eustachian tube with mention on its disfunction. Health & Medicine. URL: <https://www.slideshare.net/ajusarma/anatomy-and-physiology-of-eustachian-tube> [Stand: 15.12.2017, 14:15]
- Alpen, A. P., und Arlen D, M. (2017). Patulous Eustachian Tube. Otolaryngology and Facial Plastic Surgery. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/858909-overview#a5> [Stand: 15.12.2017, 14:15]
- Alper, C. M., Tabari, R., Seroky, J. T., & Doyle, W. J. (1997). Magnetic resonance imaging of the development of otitis media with effusion caused by functional obstruction of the eustachian tube. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 106(5), 422-431.
- Ars, B., & Dirckx, J. (2003). *Fibrocartilaginous Eustachian Tube - Middle Ear Cleft*. Kugler Publications, Den Haag. 151-158
- Asari, A., Miyauchi, S., Sekiguchi, T., Machida, A., Kuriyama, S., Miyazaki, K., & Namiki, O. (1994). Hyaluronan, cartilage destruction and hydrarthrosis in traumatic arthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2(2), 79-89.
- Atkins, E. D., & Sheehan, J. K. (1971). The molecular structure of hyaluronic acid. *Biochem J*, 125(4), 92
- Balazs, E. A., Watson, D., Duff, I. F., & Roseman, S. (1967). Hyaluronic acid in synovial fluid. I. Molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritis human fluids. *Arthritis Rheum*, 10(4), 357-376.
- Böckers, A. (2013). *Anatomie der Tuba Eustachii*. HNO. Springer, Berlin. 61(6), 462–466
- Boenninghaus, H., Lenarz, T. (2012). *HNO*. 14. Aufl. Springer, Berlin.
- Brookler, K. H., & Pulec, J. L. (1969). Auditory tube patency after injection of Teflon paste. An investigation in dogs. *Arch Otolaryngol*, 90(3), 296-300.
- Bürkle, S., Gärtner, J., Hinkelbein, J., Koch, S., Schwarz, M., (2017). *Retten. Rettungssanitäter*. Thieme, Stuttgart. 115.
- Campo, G. M., Avenoso, A., D'Ascola, A., Prestipino, V., Scuruchi, M., Nastasi, G., Campo, S. (2012). Inhibition of hyaluronan synthesis reduced inflammatory response in mouse synovial fibroblasts subjected to collagen-induced arthritis. *Arch Biochem Biophys*, 518(1), 42-52.
- Csoka, A. B., Scherer, S. W., & Stern, R. (1999). Expression analysis of six paralogous human hyaluronidase genes clustered on chromosomes 3p21 and 7q31. *Genomics*, 60(3), 356-361.

- Delpech, B., Girard, N., Bertrand, P., Courel, M. N., Chauzy, C., & Delpech, A. (1997). Hyaluronan: fundamental principles and applications in cancer. *J Intern Med*, 242(1), 41-48.
- DiBartolomeo, J. R., & Henry, D. F. (1992). A new medication to control patulous eustachian tube disorders. *Am J Otol*, 13(4), 323-327.
- Dick, H. B., & Selvitopu, A. (2008). Vergleich der Viskoelastika DisCoVisc® und Healon 5® hinsichtlich des postoperativen Augeninnendruckanstieges nach Kataraktchirurgie Med. Dissertation. Universität Bochum.
- Doherty, J. K., & Slattery, W. H., 3rd. (2003). Autologous fat grafting for the refractory patulous eustachian tube. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 128(1), 88-91.
- Edsman, K., Nord, L. I., Ohrlund, A., Larkner, H., & Kenne, A. H. (2012). Gel properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg*, 38(7 Pt 2), 1170-1179.
- Fakhari, A., & Berkland, C. (2013). Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment. *Acta Biomater*, 9(7), 7081-7092.
- Filion, M. C., Menard, S., & Filion, B. (2002). Anti-cancer activity of hyaluronan. Hyaluronan. Woodhead Publishing, Cambridge. pp.419-427
- Fischer-Szafarz, B., Litynska, A., & Zou, L. (2000). Human hyaluronidases: electrophoretic multiple forms in somatic tissues and body fluids. Evidence for conserved hyaluronidase potential N-glycosylation sites in different mammalian species. *J Biochem Biophys Methods*, 45(2), 103-116.
- Forrester, J. V., & Balazs, E. A. (1980). Inhibition of phagocytosis by high molecular weight hyaluronate. *Immunology*, 40(3), 435-446.
- Galderma Laboratorium GmbH. (2017). URL: <http://www.galderma.de/medizinische-loesungen/produkte-von-a-z/aesthetische-medizin/restylane-hyaluron-filler/> [Stand: 15.12.2017, 14:15]
- Goldman, J. L., Martinez, S. A., & Ganzel, T. M. (1993). Eustachian tube dysfunction and its sequelae in patients with cleft palate. *South Med J*, 86(11), 1236-1237.
- Goldman, J. M., & Karp, C. L. (2007). Adjunct devices for managing challenging cases in cataract surgery: capsular staining and ophthalmic viscosurgical devices. *Curr Opin Ophthalmol*, 18(1), 52-57.
- Hänsel R, & Sticher, O. (2009). Pharmakognosie-Phytopharmazie. 9. Aufl. Springer, Heidelberg
- Heikki Virtanen, M., & Tauno Palva, M. (1982). Surgical Treatment of Patulous Eustachian Tube. *Jama - Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 10(20):2191-2194.
- Hubbard, C., McNamara, J. T., Azumaya, C., Patel, M. S., & Zimmer, J. (2012). The hyaluronan synthase catalyzes the synthesis and membrane translocation of hyaluronan. *J Mol Biol*, 418(1-2), 21-31.
- Ikeda, R., Oshima, T., Oshima, H., Miyazaki, M., Kikuchi, T., Kawase, T., & Kobayashi, T. (2011). Management of patulous eustachian tube with habitual sniffing. *Otol Neurotol*, 32(5), 790-793.

- Itano, N., Sawai, T., Yoshida, M., Lenas, P., Yamada, Y., Imagawa, M., Kimata, K. (1999). Three isoforms of mammalian hyaluronan synthases have distinct enzymatic properties. *J Biol Chem*, 274(35), 25085-25092.
- Jha, A. K., Hule, R. A., Jiao, T., Teller, S. S., Clifton, R. J., Duncan, R. L., Jia, X. (2009). Structural Analysis and Mechanical Characterization of Hyaluronic Acid-Based Doubly Cross-Linked Networks. *Macromolecules*, 42(2), 537-546.
- Key, K. (May 2016). Anatomy and Physiology of the Eustachian Tube. *Fastest Otolaryngology & Ophthamology Inside Engine*. URL: <http://entokey.com/anatomy-and-physiology-of-the-eustachian-tube/> [Stand: 15.12.2017, 14:15]
- Khabarov, V. N., Boykov, P. Y., & Selyanin, M. A. (2015). *Hyaluronic acid: preparation, properties, application in biology and medicine*. Chichester, West Sussex. John Wiley & Sons, Inc. 143-192
- Kierzek, A. (2006). The dilatation of auditive tube (Bougirage tubaire) by dilators in XIX century. *Ann Acad Med Stetin*, 52(1), 105-110.
- Kikuchi, T., Ikeda, R., Oshima, H., Takata, I., Kawase, T., Oshima, T., Kobayashi, T. (2017). Effectiveness of Kobayashi plug for 252 ears with chronic patulous Eustachian tube. *Acta Otolaryngol*, 137(3), 253-258.
- Kirsch, C. F., Suh, J. D., Lufkin, R. B., & Canalis, R. F. (2007). False-positive positron-emission tomography-CT of a Teflon granuloma in the parapharyngeal space occurring after treatment for a patulous eustachian tube. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28(7), 1371-1372.
- Kreiner, T., & Moore, H. P. (1990). Membrane traffic between secretory compartments is differentially affected during mitosis. *Cell Regul*, 1(5), 415-424.
- Krombach, G. A., Di Martino, E., Nolte-Ernsting, C., Schmitz-Rode, T., Prescher, A., Westhofen, M., & Gunther, R. W. (2000). Nuclear magnetic resonance tomography imaging and functional diagnosis of the eustachian auditory tube. *Rofo*. 172(9), 748-752.
- Lai, H. Y., Chen, Y. C., Chen, T. J., Chou, L. F., Chen, L. K., & Hwang, S. J. (2008). Intra-articular hyaluronic acid for treatment of osteoarthritis: a nationwide study among the older population of Taiwan. *BMC Health Serv Res*. 8, 24.
- Luke, H. J., & Prehm, P. (1999). Synthesis and shedding of hyaluronan from plasma membranes of human fibroblasts and metastatic and non-metastatic melanoma cells. *Biochem J*. 343(1), 71-75.
- Lynn, B. D., Turley, E. A., & Nagy, J. I. (2001). Subcellular distribution, calmodulin interaction, and mitochondrial association of the hyaluronan-binding protein RHAMM in rat brain. *J Neurosci Res*, 65(1), 6-16.
- Mathew, G. A., Kuruvilla, G., & Job, A. (2007). Dynamic slow motion video endoscopy in eustachian tube assessment. *Am J Otolaryngol*, 28(2), 91-97.
- Matthews, L., (2016). *Nasopharynx*. Enford WordPress Theme. URL: <http://www.painneck.com/nasopharynx> [Stand: 15.12.2017, 14:15]
- Matveeva, E. L. (2007). Study of age-related changes and gender features of the biochemical composition of human knee joint synovial fluid. *Klin Lab Diagn*(5), 15-17.

- Maytin, E. V., Chung, H. H., & Seetharaman, V. M. (2004). Hyaluronan participates in the epidermal response to disruption of the permeability barrier in vivo. *Am J Pathol*, 165(4), 1331-1341.
- McNeil, J. D., Wiebkin, O. W., Cleland, L. G., & Skosey, J. L. (1989). The effects of hyaluronic acid on macrophage Fc receptor binding and phagocytosis are independent of the mode of depolymerization. *Free Radic Res Commun*, 6(4), 227-233.
- Meyer, K., & Palmer, J. (1934). The polysaccharide of the vitreous humor. *J Biol Chem*, 107, 629-634.
- Morita, M., & Matsunaga, T. (1988). Effects of an anti-cholinergic on the function of patulous eustachian tube. *Acta Otolaryngol Suppl*, 458, 63-66.
- O'Connor, A. F., & Shea, J. J. (1981). Autophony and the patulous eustachian tube. *Laryngoscope*, 91(9 Pt 1), 1427-1435.
- Ockermann, T. (2009). Die Ballondilatation der Eustachischen Röhre zur Behandlung der obstruktiven Tubendysfunktion. Med. Dissertation. Universität Bochum.
- Ogawa, S., Satoh, I., & Hiroaki, T. (1976). Patulous Eustachian Tube. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Arch Otolaryngol* 102, 276-280.
- Olthoff, A., Laskawi, R., & Kruse, E. (2007). Successful treatment of autophonia with botulinum toxin. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 116(8), 594-598.
- Ong, K. L., Anderson, A. F., Niazi, F., Fierlinger, A. L., Kurtz, S. M., & Altman, R. D. (2016). Hyaluronic Acid Injections in Medicare Knee Osteoarthritis Patients Are Associated With Longer Time to Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*, 31(8), 1667-1673.
- Oshima, T., Kikuchi, T., Kawase, T., & Kobayashi, T. (2010). Nasal instillation of physiological saline for patulous eustachian tube. *Acta Otolaryngol*, 130(5), 550-553.
- Park, M. S., Chang, J. Y., Kang, J. H., Park, K. P., & Kho, H. S. (2010). Rheological properties of hyaluronic acid and its effects on salivary enzymes and candida. *Oral Dis*, 16(4), 382-387.
- Pau, H., & Koch, U. (1978). Tympanometrische Untersuchungen an Mittelohrmodellen. *Arch Otorhinolaryngol*, 221(4), 261-267.
- Poe, D. S. (2007). Diagnosis and management of the patulous eustachian tube. *Otol Neurotol*, 28(5), 668-677.
- Poe, D. S., Pyykko, I., Valtonen, H., & Silvola, J. (2000). Analysis of eustachian tube function by video endoscopy. *Am J Otol*, 21(5), 602-607.
- Probst, R., Grevers, G., Heinrich, I. (2008). Hals-Nasen-Ohrenheilkunde 3. Aufl. Thieme, Stuttgart.
- Proctor, B. (1967). Embryology and anatomy of the eustachian tube. *Arch Otolaryngol*, 86(5), 503-514.
- Radaeva, F., & Kostina, G. A. (1998). Use of hyaluronic acid for the treatment of various pathologic states. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 32(9), 38-40.
- Ragan, C., & Meyer, K. (1949). The Hyaluronic Acid of Synovial Fluid in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Invest*, 28(1), 56-59.

- Reiß, M. (2009). *Facharztwissen HNO-Heilkunde. Differenzierte Diagnostik und Therapie*, 1. Aufl. Springer, Berlin. 181-183
- Rilla, K., Tiihonen, R., Kultti, A., Tammi, M., & Tammi, R. (2008). Pericellular hyaluronan coat visualized in live cells with a fluorescent probe is scaffolded by plasma membrane protrusions. *J Histochem Cytochem*, 56(10), 901-910.
- Sadler, T. (2008). *Medizinische Embryologie*. 11. Aufl. Thieme, Stuttgart.
- Sato, T., Kawase, T., Yano, H., Suetake, M., & Kobayashi, T. (2005). Trans-tympanic silicone plug insertion for chronic patulous Eustachian tube. *Acta Otol*, 125(11), 1158-1163.
- Scheibner, K. A., Lutz, M. A., Boodoo, S., Fenton, M. J., Powell, J. D., & Horton, M. R. (2006). Hyaluronan fragments act as an endogenous danger signal by engaging TLR2. *J Immunol*, 177(2), 1272-1281.
- Schröder, S., Lehmann, M., Sudhoff, H., & Ebmeyer, J. (2013). *Das Syndrom der klaffenden Tube - neue chirurgische Therapieansätze*. Berlin. 61, 1017–1025.
- Schünke M., S. U., Voll M. (2009). *Kopf, Hals und Neuroanatomie. Prometheus - LernAtlas*. Thieme, Stuttgart. URL: <https://eref.thieme.de/GRYDA> [Stand: 15.12.2017, 14:15]
- Si Y, C. Y., Li P, Jiang H, Xu G, Li Z, Zhang Z. (2016). Eur Arch Otorhinolaryngol. Eardrum thickening approach for the treatment of patulous Eustachian tube. *Eur Arch Otol*, 273(11), 2673-2678.
- Sinowatz, F., & Ebid, R. (2012). *Die regulatorische Funktion der Hyaluronsäure - eine Studie mit primären Mesangialzellen*. Med. Dissertation. Universität München.
- Smith, M. E., Scoffings, D. J., & Tysome, J. R. (2016). Imaging of the Eustachian tube and its function: a systematic review. *Neuroradiol*, 58(6), 543-556.
- Smith, T. J., Murata, Y., Horwitz, A. L., Philipson, L., & Refetoff, S. (1982). Regulation of glycosaminoglycan synthesis by thyroid hormone in vitro. *J Clin Invest*, 70(5), 1066-1073.
- Stern, R., Asari, A. A., & Sugahara, K. N. (2006). Hyaluronan fragments: an information-rich system. *Eur J Cell Biol*, 85(8), 699-715.
- Strutz, J., & Mann, W. (2001). *Praxis der HNO-Heilkunde. Kopf- und Halschirurgie* 1. Aufl. Thieme, Stuttgart.
- Sundaram, H., & Cassuto, D. (2013). Biophysical characteristics of hyaluronic acid soft-tissue fillers and their relevance to aesthetic applications. *Plast Reconstr Surg*, 132(4), 5-21.
- Takano, A., Takahashi, H., Hatachi, K., Yoshida, H., Kaieda, S., Adachi, T., Tsukasaki, N. (2007). Ligation of eustachian tube for intractable patulous eustachian tube: a preliminary report. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264(4), 353-357.
- Tezel, A., & Fredrickson, G. H. (2008). The science of hyaluronic acid dermal fillers. *J Cosmet Laser Ther*, 10(1), 35-42.
- Triggs-Raine, B., Salo, T. J., Zhang, H., Wicklow, B. A., & Natowicz, M. R. (1999). Mutations in HYAL1, a member of a tandemly distributed multigene family encoding disparate hyaluronidase activities, cause a newly described lysosomal disorder, mucopolysaccharidosis IX. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96(11), 6296-6300.

- Turley, E. A., Austen, L., Vandeligt, K., & Clary, C. (1991). Hyaluronan and a cell-associated hyaluronan binding protein regulate the locomotion of ras-transformed cells. *J Cell Biol*, 112(5), 1041-1047.
- van Gijn, J., & Gijssels, J. P. (2010). Antonio Maria Valsalva (1666-1723) and his manoeuvre. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 154, A1803.
- Van Roeyen, S., Van de Heyning, P., Van Rompaey, V. (2015). Value and discriminative power of the seven-item Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire. *Laryngoscope*. 125(11),2553-2556.
- Virtanen, H., & Marttila, T. (1982). Middle-ear pressure and eustachian tube function. *Arch Otol*, 108(12), 766-768.
- West, D. C., Hampson, I. N., Arnold, F., & Kumar, S. (1985). Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid. *Science*, 228(4705), 1324-1326.
- Yale, S. H. (2005). Antonio Maria Valsalva (1666 - 1723). *Clin Med Res*, 3(1), 35-38.
- Yanez, C., Pirron, J. A., & Mora, N. (2011). Curvature inversion technique: a novel tuboplastic technique for patulous Eustachian tube--a preliminary report. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 145(3), 446-451.
- Zarnegar, S., & Giulino-Roth, L. (2016). Reducing radiation exposure in children with febrile neutropenia: can pulmonary MRI replace CT? *Leuk Lymphoma*, 57(1), 4-5.
- Zhang, F., & Sha, Y. (2013). Computed tomography and magnetic resonance imaging findings for primary middle-ear carcinoma. *J Laryngol Otol*, 127(6), 578-583.
- Zollner, F. (1963). Therapy of the Eustachian Tube. *Arch Otol*, 78, 394-399.

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Tubenanatomie Erwachsener versus Kind (Ajusarma, 2014)	12
Tabelle 2:	Studiendaten	36
Tabelle 3:	Selbsteinschätzung der Patienten.....	38
Tabelle 4:	Zusammengefasster Vergleich des Behandlungserfolgs innovativer invasiver Therapieansätze.....	47

ANHANG

Der Anhang zur vorliegenden Arbeit enthält zunächst die Eckdaten der Patienten aus dem Patientenpool der Klinik für Hals-Nasen- Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Diese Daten sind wie in Kap. 5.1 beschrieben anonymisiert.

Nach den Daten zum Krankheitsverlauf folgen die Angaben zur Hyaluronsäure-Therapie, ggf. auch einschließlich der Revisionseingriffe.

Den Schluss des Anhangs bilden die Daten zur Tubomanometrie (TMM) und zu den Tympanogrammen der untersuchten Patienten.

DATEN ZU DEN PATIENTEN, ANAMNESE UND DIAGNOSE

Patient	Geschlecht	Alter (Jahr)	Autophonie vor dem Eingriff (Monate)	Voroperationen im Kopf-/ Halsbereich	Seite des erkrankten Ohres
1	w	33	6	nein	rechts
2	w	61	12	nein	links
3	m	90	6	nein	bds
4	m	89	6	nein	bds
5	m	57	6	nein	bds
6	m	57	4	Septumplastik	rechts
7	w	43	6	Paukendrainage (M. Meniere)	links
8	w	38	14	Tonsillektomie	rechts
9	w	50	12	Adenotomie, Tonsillektomie, Otoplastik	links
10	m	70	24	Septumplastik, inferiore Muschelreduktion	links
11	m	53	9	nein	links
12	w	76	6	Tubendilatation	links
13	w	38	24	nein	links
14	w	48	36	nein	bds
15	w	73	6	nein	links
16	m	75	36	nein	bds
17	m	57	7	nein	rechts
18	m	40	12	Tonsillektomie, Septumbegradigung, Adenektomie	bds
19	w	20	4	nein	links
20	m	81	24	nein	links
21	m	40	3	nein	links

DATEN ZUR HYALURONSÄURE-AUGMENTATION

Patient	HA-Augmentation (Datum)	Dauer (Minuten)	zusätzliche parallele Eingriffe	Narkoseform	HA (ml)	Privin Einlage
1	Dez 2010	23		ITN	1	nein
2	Mai 2011	20		ITN	1,5	ja
3	Aug 2011	17 (bds)		ITN	2	nein
4	Nov 2011	23 (bds)		ITN	2	ja
5	Jul 2012	22 (bds)		ITN	2	ja
6	Feb 2012	29		ITN	2	nein
7	Jan 2011	24		ITN	0,5	nein
8	Jul 2012	25		ITN	2	ja
9	Jan 2012	23		ITN	1	nein
10	Okt 2012	24		ITN	2	nein
11	Okt 2012	17		ITN	2	nein
12	Nov 2013	24		ITN	2	nein
13	Feb 2013	40		LaMa	2	nein
14	Okt 2013	36 (bds)	Korrektur der Nasenseptum deviation	ITN	re: 1,5 li: 2,5	nein
15	Dez 2014	20		LaMa	4	ja
16	Dez 2014	27 (rechts)		LaMa	2	nein
17	Jan 2014	24		LaMa	2	nein
18	Jun 2014	22 (bds)		LaMa	2	nein
19	Sep 2014	36		ITN	2	nein
20	Nov 2014	23		LaMa	2	ja
21	Apr 2015	35		LaMa	2	ja

DATEN ZUR 1. REVISION

Patient	1. Revision (Datum)	Dauer (Minuten)	zusätzliche parallele Eingriffe	Narkoseform	HA (ml)	Privin Einlage
1	Aug 2013	20	transorale Resektion Raumforderung rechte Tonsille	LaMa	2	ja
2	Nov 2011	15		ITN	2	ja
3	Sep 2011	26 (bds)		ITN	2	nein
4	Jun 2012	29 (bds)		ITN	2	nein
5						
6						
7	Jul 2012	26	Parazentese: Paukendrainage links	ITN	2	ja
8						
9	Feb 2012	25		ITN	4	nein
10	Nov 2012	31		LaMa	6	nein
11	Jan 2013	31	endoskopische endonasale Tubendilatation rechts	ITN	2	nein
12						
13						
14						
15						
16	Mai 2015	50 (bds)	Septumplastik, Exzision hinteres Septum	ITN	2	nein
17						
18						
19						
20						
21	Jul 2015	28		LaMa	2	ja

DATEN ZUR 2. REVISION

Patient	2. Revision (Datum)	Dauer (Minuten)	zusätzliche parallele Eingriffe	Narkoseform	HA (ml)	Privin Einlage
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7	Nov 2012	25		LaMa	4	nein
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16	Aug 2015	40 (bds)	Exzision hinteres Septum	ITN	2	nein
17						
18						
19						
20						
21	Okt 2015	31		ITN	2	nein

DATEN ZUR 3. REVISION

Patient	3. Revision (Datum)	3. Revision (Minuten)	Narkoseform	HA (ml)	Privin Einlage
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7	Aug 2013	22	LaMa	4	nein
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					

DATEN ZUR TMM UND ZUM TYMPANOGRAMM HA-AUGMENTATION, PRÄOPERATIV

Patient, Ohr	TMM 30 mbar	TMM 40 mbar	TMM 50 mbar	Tympanogramm
1 rechts (erkrankt)	0,84	0,53	0,78	Typ A
1 links	1,85	2,61	0,88	Typ A
2 rechts				Typ A
2 links (erkrankt)				Typ A(d)
3 rechts (erkrankt)				Typ A(d)
3 links (erkrankt)	-5,83	-1,67	-7,08	Typ A(d)
4 rechts (erkrankt)	0,07	0,00	-0,37	Typ A
4 links (erkrankt)	-0,05	0,38	0,08	Typ A
5 rechts (erkrankt)	-0,10	0,00	-0,34	Typ A(d)
5 links (erkrankt)	-0,09	-0,07	-0,09	Typ A(d)
6 rechts (erkrankt)	0,78	0,71	0,75	Typ A(d)
6 links	0,77	0,67	0,67	Typ A(s)
7 rechts	0,25	0,59	0,38	Typ A(s)
7 links (erkrankt)	1,08	0,31	0,07	Typ A(d)
8 rechts (erkrankt)	0,34	0,38	0,11	Typ A (d)
8 links	0,07	0,15	0,20	Typ A (d)
9 rechts	0,74	0,55	0,55	Typ A
9 links (erkrankt)	-0,37	-0,04	0,05	Typ A
10 rechts	1,27	0,91	0,85	Typ A (s)
10 links (erkrankt)	1,31	1,00	0,31	Typ A (d)
11 rechts	0,21	1,29	0,06	Typ A (d)
11 links (erkrankt)	0,50	0,36	0,06	Typ A (d)
12 rechts				Typ A (s)
12 links (erkrankt)	0,07	0,00	0,06	Typ A (d)
13 rechts	0,19	0,15	0,44	Typ A (s)
13 links (erkrankt)	0,18	0,05	0,00	Typ A (d)
14 rechts (erkrankt)	0,68	0,72	0,74	Typ A (s)
14 links (erkrankt)	0,95	0,50	0,78	Typ A (d)
15 rechts				Typ A (s)
15 links (erkrankt)				Typ A (d)
16 rechts (erkrankt)	0,00	0,00	0,38	Typ A (d)
16 links	0,07	-4,57	2,17	Typ A (d)
17 rechts (erkrankt)	0,89	1,84	0,71	Typ A
17 links	0,30	1,11	1,22	Typ A
18 rechts (erkrankt)			0,13	Typ A
18 links (erkrankt)			0,38	Typ C
19 rechts			0,50	Typ A (s)
19 links (erkrankt)			0,67	Typ A (d)
20 rechts			0,63	Typ A
20 links (erkrankt)			0,70	Typ A
21 rechts		0,57		Typ A (s)
21 links (erkrankt)		0,60		Typ A (d)

DATEN ZUR TMM UND ZUM TYMPANOGRAMM HA-AUGMENTATION, POSTOPERATIV

Patient, Ohr	TMM 30 mbar	TMM 40 mbar	TMM 50 mbar	Tympanogramm	Subjektive Besserung
1 rechts (erkrankt) 1 links					positiv
2 rechts					
2 links (erkrankt)		0,75	0,91	Typ A(s)	negativ
3 rechts (erkrankt)	0,26	1,00	1,22	Typ A(d)	negativ
3 links (erkrankt)	-3,43	0,01	1,76	Typ A(d)	negativ
4 rechts (erkrankt)	-1,50	0,81	0,13	Typ A	negativ
4 links (erkrankt)	0,00	0,40	0,05	Typ C	negativ
5 rechts (erkrankt) 5 links (erkrankt)					negativ negativ
6 rechts (erkrankt)	1,64	1,36	1,44	Typ A	bedingt positiv
6 links	1,15	0,90	0,83	Typ A	
7 rechts				Typ A	
7 links (erkrankt)	0,20	0,83	0,45	Typ A	negativ
8 rechts (erkrankt)	0,13	0,40	0,00	Typ C	bedingt positiv
8 links				Typ A	
9 rechts				Typ A	
9 links (erkrankt)	0,98	0,84	0,28	Typ A	negativ
10 rechts	0,81	0,81	0,62	Typ A (s)	
10 links (erkrankt)	1,29	0,40	0,75	Typ A (d)	negativ
11 rechts 11 links (erkrankt)					negativ
12 rechts				Typ A	
12 links (erkrankt)				Typ A	negativ
13 rechts 13 links (erkrankt)					bedingt positiv
14 rechts (erkrankt)	-3,87	0,39	0,44		positiv
14 links (erkrankt)	0,69	0,63	0,27		positiv
15 rechts			0,59	Typ A (s)	
15 links (erkrankt)			0,24	Typ A (d)	
16 rechts (erkrankt)		0,73		Typ A (d)	bedingt positiv
16 links		0,78		Typ A (s)	bedingt positiv
17 rechts (erkrankt) 17 links					bedingt positiv
18 rechts (erkrankt) 18 links (erkrankt)					bedingt positiv bedingt positiv
19 rechts 19 links (erkrankt)					bedingt positiv
20 rechts 20 links (erkrankt)					negativ
21 rechts 21 links (erkrankt)					positiv

DATEN ZUR TMM UND ZUM TYMPANOGRAMM

1. REVISION, PRÄOPERATIV

Patient, Ohr	TMM 30 mbar	TMM 40 mbar	TMM 50 mbar	Tympanogramm
1 rechts (erkrankt) 1 links				
2 rechts 2 links (erkrankt)				Typ A(s)
3 rechts (erkrankt) 3 links (erkrankt)				Typ A(d) Typ A(d)
4 rechts (erkrankt) 4 links (erkrankt)	-3,11 0,71	-3,11 0,56	-3,11 0,56	Typ C Typ C
5 rechts (erkrankt) 5 links (erkrankt)				
6 rechts (erkrankt) 6 links				
7 rechts 7 links (erkrankt)	0,11 0,17	0,27 0,17	0,40 0,56	Typ A Typ A
8 rechts (erkrankt) 8 links	0,12 0,43	1,20 0,20	0,10 0,10	Typ C Typ A
9 rechts 9 links (erkrankt)				Typ A Typ A
10 rechts 10 links (erkrankt)				
11 rechts 11 links (erkrankt)	0,53 0,58	0,79 0,63	0,63 0,42	Typ A Typ A
12 rechts 12 links (erkrankt)				
13 rechts 13 links (erkrankt)				
14 rechts (erkrankt) 14 links (erkrankt)				
15 rechts 15 links (erkrankt)				
16 rechts (erkrankt) 16 links (erkrankt)				Typ C Typ A
17 rechts (erkrankt) 17 links				
18 rechts (erkrankt) 18 links (erkrankt)				
19 rechts 19 links (erkrankt)				
20 rechts 20 links (erkrankt)				
21 rechts 21 links (erkrankt)			0,39 0,49	Typ A (s) Typ A (d)

DATEN ZUR TMM UND ZUM TYMPANOGRAMM

1. REVISION, POSTOPERATIV

Patient, Ohr	TMM 30 mbar	TMM 40 mbar	TMM 50 mbar	Tympanogramm	Subjektive Besserung
1 rechts (erkrankt) 1 links					positiv
2 rechts 2 links (erkrankt)					positiv
3 rechts (erkrankt) 3 links (erkrankt)	-4,12 -4,00	0,44 0,18	0,27 0,43	Typ A(d) Typ A(d)	negativ negativ
4 rechts (erkrankt) 4 links (erkrankt)	-7,66 -5,95	-1,68 -1,94	0,03 0,56		positiv positiv
5 rechts (erkrankt) 5 links (erkrankt)					
6 rechts (erkrankt) 6 links					
7 rechts 7 links (erkrankt)					negativ
8 rechts (erkrankt) 8 links					
9 rechts 9 links (erkrankt)	0,80 0,69	0,89 0,67	0,60 0,60	Typ A(s) Typ A(d)	negativ
10 rechts 10 links (erkrankt)	0,86 1,33	1,06 0,73	0,78 0,55	Typ A Typ A	bedingt positiv
11 rechts 11 links (erkrankt)	0,70 0,22	0,68 0,43	0,73 0,52	Typ A Typ A	bedingt positiv
12 rechts 12 links (erkrankt)					
13 rechts 13 links (erkrankt)					
14 rechts (erkrankt) 14 links (erkrankt)					
15 rechts 15 links (erkrankt)					
16 rechts (erkrankt) 16 links (erkrankt)					negativ negativ
17 rechts (erkrankt) 17 links					
18 rechts (erkrankt) 18 links (erkrankt)					
19 rechts 19 links (erkrankt)					
20 rechts 20 links (erkrankt)					
21 rechts 21 links (erkrankt)					negativ

DATEN ZUR TMM UND ZUM TYMPANOGRAMM

2. REVISION, PRÄOPERATIV

Patient, Ohr	TMM 30 mbar	TMM 40 mbar	TMM 50 mbar	Tympanogramm
1 rechts (erkrankt) 1 links				
2 rechts 2 links (erkrankt)				
3 rechts (erkrankt) 3 links (erkrankt)				
4 rechts (erkrankt) 4 links (erkrankt)				
5 rechts (erkrankt) 5 links (erkrankt)				
6 rechts (erkrankt) 6 links				
7 rechts 7 links (erkrankt)	0,02 0,58	0,92	0,90	Typ A Typ A
8 rechts (erkrankt) 8 links				
9 rechts 9 links (erkrankt)				
10 rechts 10 links (erkrankt)				
11 rechts 11 links (erkrankt)				
12 rechts 12 links (erkrankt)				
13 rechts 13 links (erkrankt)				
14 rechts (erkrankt) 14 links (erkrankt)				
15 rechts 15 links (erkrankt)				
16 rechts (erkrankt) 16 links (erkrankt)			0,43 0,53	Typ A (s) Typ A (s)
17 rechts (erkrankt) 17 links				
18 rechts (erkrankt) 18 links (erkrankt)				
19 rechts 19 links (erkrankt)				
20 rechts 20 links (erkrankt)				
21 rechts 21 links (erkrankt)				Typ A (s) Typ A (s)

DATEN ZUR TMM UND ZUM TYMPANOGRAMM

2. REVISION, POSTOPERATIV

Patient, Ohr	TMM 30 mbar	TMM 40 mbar	TMM 50 mbar	Tympanogramm	Subjektive Besserung
1 rechts (erkrankt) 1 links					
2 rechts 2 links (erkrankt)					
3 rechts (erkrankt) 3 links (erkrankt)					
4 rechts (erkrankt) 4 links (erkrankt)					
5 rechts (erkrankt) 5 links (erkrankt)					
6 rechts (erkrankt) 6 links					
7 rechts 7 links (erkrankt)	0,70	0,13	0,13	Typ A Typ A	bedingt positiv
8 rechts (erkrankt) 8 links					
9 rechts 9 links (erkrankt)					
10 rechts 10 links (erkrankt)					
11 rechts 11 links (erkrankt)					
12 rechts 12 links (erkrankt)					
13 rechts 13 links (erkrankt)					
14 rechts (erkrankt) 14 links (erkrankt)					
15 rechts 15 links (erkrankt)					
16 rechts (erkrankt) 16 links (erkrankt)					negativ negativ
17 rechts (erkrankt) 17 links					
18 rechts (erkrankt) 18 links (erkrankt)					
19 rechts 19 links (erkrankt)					
20 rechts 20 links (erkrankt)					
21 rechts 21 links (erkrankt)					negativ

DATEN ZUR TMM UND ZUM TYMPANOGRAMM

3. REVISION, PRÄOPERATIV

Patient, Ohr	TMM 30 mbar	TMM 40 mbar	TMM 50 mbar	Tympanogramm
1 rechts (erkrankt)				
1 links				
2 rechts				
2 links (erkrankt)				
3 rechts (erkrankt)				
3 links (erkrankt)				
4 rechts (erkrankt)				
4 links (erkrankt)				
5 rechts (erkrankt)				
5 links (erkrankt)				
6 rechts (erkrankt)				
6 links				
7 rechts	-0,17	-0,10	0,60	Typ A(d)
7 links (erkrankt)	0,63	0,67	0,96	Typ A(d)
8 rechts (erkrankt)				
8 links				
9 rechts				
9 links (erkrankt)				
10 rechts				
10 links (erkrankt)				
11 rechts				
11 links (erkrankt)				
12 rechts				
12 links (erkrankt)				
13 rechts				
13 links (erkrankt)				
14 rechts (erkrankt)				
14 links (erkrankt)				
15 rechts				
15 links (erkrankt)				
16 rechts (erkrankt)				
16 links (erkrankt)				
17 rechts (erkrankt)				
17 links				
18 rechts (erkrankt)				
18 links (erkrankt)				
19 rechts				
19 links (erkrankt)				
20 rechts				
20 links (erkrankt)				
21 rechts				
21 links (erkrankt)				

DATEN ZUR TMM UND ZUM TYMPANOGRAMM

3. REVISION, POSTOPERATIV

Patient, Ohr	TMM 30 mbar	TMM 40 mbar	TMM 50 mbar	Tympanogramm	Subjektive Besserung
1 rechts (erkrankt) 1 links					
2 rechts 2 links (erkrankt)					
3 rechts (erkrankt) 3 links (erkrankt)					
4 rechts (erkrankt) 4 links (erkrankt)					
5 rechts (erkrankt) 5 links (erkrankt)					
6 rechts (erkrankt) 6 links					
7 rechts 7 links (erkrankt)	0,05 0,45	0,04 0,28	0,00 0,59	Typ A Typ C	bedingt positiv
8 rechts (erkrankt) 8 links					
9 rechts 9 links (erkrankt)					
10 rechts 10 links (erkrankt)					
11 rechts 11 links (erkrankt)					
12 rechts 12 links (erkrankt)					
13 rechts 13 links (erkrankt)					
14 rechts (erkrankt) 14 links (erkrankt)					
15 rechts 15 links (erkrankt)					
16 rechts (erkrankt) 16 links (erkrankt)					
17 rechts (erkrankt) 17 links					
18 rechts (erkrankt) 18 links (erkrankt)					
19 rechts 19 links (erkrankt)					
20 rechts 20 links (erkrankt)					
21 rechts 21 links (erkrankt)					

DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein Dank gilt insbesondere meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Carsten Dalchow, der mich während der Dissertationsanfertigung stets begleitet und beraten hat.

Weiterhin danke ich der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf dafür, dass ich im Rahmen der Arbeit Einblick in Patientenakten nehmen konnte.

Meinen Eltern und meinem Freund danke ich für die große Hilfsbereitschaft und den unermüdlichen Beistand, die mir in der Zeit der Abfassung viel Kraft gaben.

EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Braunschweig, 14. Juni 2018

(Franziska Juliane Hartog)