

**Aus dem Funktionsbereich für Phoniatrie und Pädaudiologie
(Leiter: Univ.-Prof. Dr. W. Angerstein)
der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. U. Ganzer)
im Universitätsklinikum
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**Häufigkeit von Hörstörungen bei Langerhans-Zell-Histiozytose
im Kindes- und Jugendalter**

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Tina Kürten

2005

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	4
1.1 Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH) – Definition, Ätiologie, Pathogenese, Klinik und Inzidenz	4
1.2 Historischer Rückblick – Entwicklung der Nomenklatur	5
1.3 Klinische, krankheitsbezogene und apparative Untersuchungen bei Patienten mit LCH	8
1.4 Strategien zur Behandlung der LCH	9
1.5 Prognose der LCH	10
1.6 Fragestellung	12
1.7 Akute lymphatische Leukämie (ALL) – Kontrollgruppe	13
1.8 Audiologische Standarduntersuchungen und topodiagnostische Einteilung von Hörstörungen	15
2. Patienten und Methodik	17
2.1 Patienten	17
2.1.1 Rekrutierung der Patienten	17
2.1.1.1 Rekrutierung der LCH-Patienten	17
2.1.1.2 Rekrutierung der ALL-Patienten	17
2.1.2 Einteilung der Patienten hinsichtlich des Risikos für eine krankheitsbedingte Hörstörung	18
2.2 Untersuchungsmethoden	19
2.2.1 Internistisch-onkologische Untersuchungen bei LCH- und ALL-Patienten	19
2.2.2 Audiologische Untersuchungen bei LCH- und ALL-Patienten	20
2.3 Audiologische Definitionen	21
2.4 Statistische Methoden	22
3. Kasuistiken von LCH-Patienten mit signifikanten Hörstörungen	24
3.1 Patient 1	24
3.2 Patient 2	26
3.3 Patient 3	29
4. Ergebnisse	31
4.1 Aktenauswertung der zwischen 1977 und 2002 in der Kinderklinik Düsseldorf behandelten LCH-Patienten	31
4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	31
4.1.2 Initiale Manifestation der Erkrankung	32
4.2 Ergebnisse der 30 LCH-Patienten dieser Studie zum Hörvermögen	33
4.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	33
4.2.2 Initiale Manifestation und Therapie	34
4.2.3 Auswertung retrospektiver audiometrischer Daten	41
4.2.4 Eigene audiometrische Untersuchungen	44

4.2.5 Vergleich der retrospektiven und aktuellen audiometrischen Messungen	47
4.2.6 Ausgefallene Stapediusreflexe bzw. erhöhte Stapediusreflexschwellen bei normalem Hörvermögen	49
4.2.7 Zusammenfassung der audiometrischen Befunde der 30 LCH-Patienten	49
4.3 Untersuchungsergebnisse bei 21 ALL-Patienten als Vergleichsgruppe	51
4.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	51
4.3.2 Therapie- und Krankheitsverlauf	52
4.3.3 Retrospektive audiometrische Daten	53
4.3.4 Eigene audiometrische Untersuchungen	54
4.3.5 Vergleich der retrospektiven und aktuellen audiometrischen Messungen	57
4.3.6 Zusammenfassung der audiometrischen Befunde der 21 ALL-Patienten	58
	59
5. Diskussion	
5.1 Weisen Kinder mit einer LCH ein erhöhtes Risiko für eine Hörstörung auf?	60
5.1.1 Prävalenz von signifikanten Hörstörungen bei LCH-Patienten	60
5.1.2 Häufigkeit von Schwerhörigkeiten in der Bevölkerung	67
5.1.3 Vergleich der Prävalenz von Hörstörungen bei LCH mit der Prävalenz von Hörstörungen in der deutschen Bevölkerung	70
5.2 Mögliche Risikofaktoren für Hörstörungen bei LCH	72
5.2.1 Stellt der Schädelbefall bei LCH einen krankheitsbedingten Risikofaktor für eine Hörstörung dar?	72
5.2.2 Stellen Chemotherapie und Schädelbestrahlung therapiebedingte Risikofaktoren für eine Hörstörung bei LCH dar?	82
5.2.2.1 Chemotherapie als Risikofaktor	82
5.2.2.2 Schädelbestrahlung als Risikofaktor	84
6. Zusammenfassung	86
7. Literaturverzeichnis	87
8. Anlagen	99
9. Danksagung	102
10. Lebenslauf	103

1. Einleitung

1.1 Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH) - Definition, Ätiologie, Pathogenese, Klinik und Inzidenz

Die Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH) ist definiert als „reaktive Proliferation dendritischer Zellen, die phänomenologisch mit den Langerhans-Zellen der Haut übereinstimmen“ (23). Sie ist „überwiegend ein benigner, reaktiver Prozess mit klonaler und zytokinvermittelter Proliferation abnormer Histiozyten aus der Langerhans-/dendritischen Zellreihe“ (62).

Die Ätiologie der LCH ist bis heute ungeklärt (23, 61). Die Pathogenese ist ebenfalls unklar. Es wird jedoch ein interzellulärer Kommunikationsdefekt mit Zytokinimbalance zwischen T-Zellen und Langerhans-Zellen vermutet (23).

Es werden, prognostisch entscheidend, zwei Formen der LCH unterschieden: Zum einen treten lokalisierte Formen auf, bei denen nur ein Organ bzw. ein Organsystem betroffen ist. Zum anderen kommen multifokale bzw. systemische Verlaufsformen vor, bei denen mehrere Organe involviert sind (23). Die am häufigsten im Rahmen einer LCH betroffenen Organe sind das Skelettsystem (ca. 80% aller Patienten), die Lymphknoten (LK) (ca. 60%), die Haut (ca. 60%) sowie die Leber (ca. 51%) (23, 112). Bei multifokalem Befall nimmt die Skelettbeteiligung mit ca. 81% nur unwesentlich zu (62).

Das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung ist sehr vielfältig und reicht von völliger Symptomlosigkeit bis hin zu multiplen Organdysfunktionen von Leber, Lunge, Knochenmark und Milz, die schließlich zum Tod des Patienten führen können (23, 62). Die Diagnose kann also das Ergebnis eines Zufallsbefundes oder gezielter Untersuchungen sein.

Die LCH ist eine seltene Erkrankung, deren Inzidenz stark mit dem Alter variiert. In Deutschland beträgt die jährliche Inzidenz für Säuglinge (0 bis 12 Monate) 2,3 pro 100.000 Kinder (56). In der Gruppe der ein- bis vierjährigen Kinder liegt die Inzidenz dagegen bei 0,6 pro 100.000, bei den fünf- bis neunjährigen Kindern sowie den zehn- bis 14jährigen Kindern jeweils bei 0,3 pro 100.000 Kinder (56). Es ist ein Überwiegen des männlichen Geschlechts zu beobachten (1,7:1) (56). Seltener tritt eine LCH auch im Erwachsenenalter auf (6).

1.2 Historischer Rückblick – Entwicklung der Nomenklatur

Das große Spektrum der Symptome hatte früher zu der Annahme geführt, dass die Letterer-Siwe-Erkrankung (LSE, Synonym: Abt-Letterer-Siwe-Erkrankung), die Schüller-Christian-Erkrankung (SCE, Synonym: Hand-Schüller-Christian-Erkrankung) und das Eosinophile Granulom (EG) eigenständige Erkrankungen seien. 1953 hat Lichtenstein (67) erstmals die Ansicht vertreten, dass es sich bei diesen drei Krankheitsbegriffen lediglich um verschiedene Ausprägungen ein und derselben Krankheit handelt. Die Nomenklatur LSE, SCE sowie EG ist somit seit langem als überholt anzusehen, obwohl sie bis heute noch im Krankenhausalltag Verwendung findet. Im Folgenden wird die geschichtliche Entwicklung der Erforschung der Erkrankung zusammengefasst:

1893 beschrieb Hand (37) erstmals die Trias Polyurie, Exophthalmus und Zerstörung des Schädelknochens. Schüller (93) berichtete 1915 von drei Kindern mit „eigenartigen Schädeldefekten“. Diese Schädeldefekte traten teilweise kombiniert mit Zwergwuchs, Fettsucht, Genitalhypoplasie, Exophthalmus, Diabetes insipidus sowie einem Knochendefekt im „Darmbeinteller“ auf. Christian (12) veröffentlichte 1920 den Fall eines fünfjährigen Mädchens mit einem Diabetes insipidus, einem Exophthalmus beidseits sowie einer Hörstörung („Her hearing has gradually become poorer.“). Röntgenaufnahmen des Schädels zeigten Destruktionen des knöchernen Schädels, die vom Aspekt her den von Schüller beschriebenen Läsionen entsprachen.

In den folgenden Jahren etablierte sich für die Trias Exophthalmus, Diabetes insipidus und Skelettveränderungen insbesondere des Schädels der Begriff Hand-Schüller-Christian-Erkrankung.

1924 veröffentlichte Letterer (65) die Fallbeschreibung eines zehn Monate alten Säuglings. Das bis dahin gesunde Kind erkrankte akut an Purpura, purulenter Otitis media beidseits, einem Abszess am Hinterkopf, Sepsis sowie an einer Bronchopneumonie. Desweiteren bestanden Fieber, generalisierte Lymphknotenschwellungen sowie eine Hepatosplenomegalie. Das Kind verstarb nur zehn Wochen nach dem Auftreten der ersten Krankheitszeichen.

Siwe (96) verglich 1933 einen von ihm beobachteten Krankheitsfall mit fünf weiteren ähnlichen Fällen aus der Literatur. Er stellte bei vier dieser Fallbeschreibungen, darunter auch der Artikel von Letterer aus dem Jahre 1924, eine überraschende

Gleichförmigkeit des klinischen Bildes und des Krankheitsverlaufes fest und schloss daraus, dass es sich um eine eigenständige Erkrankung handele. Bei der Charakterisierung dieser unklaren Erkrankungsgenese übernahm er die bereits von Letterer beschriebenen Symptome: Splenomegalie, Hepatomegalie, starke Blutungsneigung vor allem in Form einer Purpura und Lymphknotenschwellungen. Außerdem fügte er als typische Zeichen zystische Herde im Skelettsystem sowie eine leichte bis mäßige Anämie hinzu.

Die Erkrankung erhielt 1936 von Abt und Denenholz (1) schließlich den Namen „Letterer-Siwe-Erkrankung“. Sie bezogen sich dabei auf den Erstbeschreiber sowie auf den Autor, der mehrere Krankheitsfälle zu einer gut definierten, klinisch-pathologischen Entität zusammengefügt hatte.

Im Jahre 1940 widersprach der Schwede Wallgren (107) der allgemeinen Ansicht, dass die Schüller-Christian- und die Letterer-Siwe-Erkrankung zwei unabhängige Krankheiten seien. Mit diversen Fallbeispielen untermauerte er seine These, dass verschiedene Ausprägungen ein und der selben Erkrankung zu den unterschiedlich bezeichneten Krankheitsbildern führen.

Seit 1940 wurden mehrere Fälle von lokalisierten Knochenbefunden beschrieben (68, 81), die von Green et al. 1942 (29) unter der Bezeichnung Eosinophiles bzw. Solitäres Granulom zusammengefasst wurden. Hierfür charakteristisch waren solitäre oder multiple Knochenläsionen, die sich häufig durch Schmerz und Schwellung bemerkbar machten. Mitunter wurden auch Zufallsbefunde beobachtet, die keinerlei Beschwerden verursachten (35). Im Gegensatz zur Letterer-Siwe-Erkrankung war der Allgemeinzustand der Patienten bei Erstdiagnose meist nur leicht reduziert (29). Weiterhin kamen die Autoren (29) zu dem Schluss, dass das Eosinophile Granulom keine eigenständige Erkrankung sei, sondern zum klinischen Bild der Schüller-Christian- und Letterer-Siwe-Erkrankung gehöre. Diese These stützte sich auf die röntgenologischen sowie histologischen Ähnlichkeiten der Erkrankungen.

1953 schlug Lichtenstein (67) erstmals vor, die Hand-Schüller-Christian-Erkrankung, Letterer-Siwe-Erkrankung sowie das Eosinophile Granulom unter dem Begriff Histiozytosis X zusammenzufassen. Er bezog sich dabei auf diverse Veröffentlichungen der Jahre 1940 bis 1953 (19, 29, 69, 107), die zunehmend die Vermutung äußerten, dass bei diesen drei Krankheitsbildern trotz der erheblichen

Unterschiede in der klinischen Symptomatik ein einheitlicher Krankheitsprozess zu Grunde liegt.

1973 beschrieben Nezelof et al. (78) einen elektronenmikroskopisch nachweisbaren ultrastrukturellen Marker im Zytoplasma der Zellen, die für die Histiozytose typisch sind. Sie bezeichneten diesen Marker als X-Körper. Außerdem zeigten sie, dass diese X-Körper große Ähnlichkeit mit Langerhans-Körpern aufwiesen (Langerhans-Körper gelten als strukturelle Marker im Zytoplasma der Langerhans-Zelle der Epidermis). Die Autoren schlossen daraus, dass es sich bei der Histiozytosis X um eine Proliferation und Dissemination pathologischer Langerhans-Zellen handelt. Heute werden diese X-Körper als Birbeck-Granula bezeichnet (14).

1987 wurde die „Histiocyte Society“ gegründet. Deren Mitglieder beschlossen aufgrund der phänotypischen Ähnlichkeit zwischen Histiozyten bei LCH und denen der Langerhans-Zellen der Haut, die Erkrankung „Langerhans-Zell-Histiozytose“ zu nennen. Bis heute führt die Histiocyte Society Studien zur stetigen Verbesserung von Therapie und Prognose der LCH durch.

1.3 Klinische, krankheitsbezogene und apparative Untersuchungen bei Patienten mit LCH

Folgende diagnostische Verfahren gelten heute als Standard bei der Diagnostik einer LCH (23, 32, 97, 98):

- Anamnese sowie klinische Untersuchung (insbesondere Beurteilung der Haut, Palpation von Leber und Milz, Lymphknotenstatus, neurologische Untersuchung)
- Labor mit Blutbild, Differenzialblutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Leberwerte, Gerinnungswerte
- Bestimmung des spezifischen Gewichts des Urins
- Röntgen des Thorax sowie Röntgenübersicht des gesamten Skeletts

Besteht der Verdacht auf eine multisystemische Ausbreitung der Erkrankung bzw. auf eine bestimmte Organmanifestation wie z.B. Osteolysen des Schädels oder ZNS-Befall, sind weitere Untersuchungen wie z.B. die Magnetresonanztomografie (MRT) zusätzlich indiziert.

Für die definitive Diagnose einer LCH ist eine histologische Sicherung obligat (32, 62): Entweder müssen sich im läsionalen Gewebe Birbeck-Granula (siehe Kapitel 1.2) in der Elektronenmikroskopie oder aber CD1a-Antigen auf der Zelloberfläche nachweisen lassen.

Gemäß den Richtlinien der Histiocyte Society (47) werden zum einen axial T2-gewichtete MRT-Sequenzen angefertigt. Zum anderen werden für die Beurteilung der Hypophysenregion sagittale und coronare T1-gewichtete MRT-Sequenzen durchgeführt. Die coronaren Sequenzen werden zusätzlich nach der Gabe von Gadolinium-DTPA (Gd-DTPA) beurteilt. Dieses Kontrastmittel steigert die Sensitivität der Untersuchung, insbesondere die Beurteilung der Hypothalamus- und Hypophysenregion wird verbessert (91).

1.4 Strategien zur Behandlung der LCH

Die Behandlung der LCH ist im Laufe der letzten 20 Jahre im Rahmen von Studien immer wieder überprüft und neuen Erkenntnissen angepasst worden. Historisch gesehen war die Behandlung der LCH zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts fast ausschließlich symptomatisch (100, 107). Sehr früh waren jedoch die Wirksamkeit lokaler Therapien wie die Strahlentherapie sowie die partielle Exzision und Kürretage bei Osteolysen, insbesondere beim Eosinophilen Granulom, bekannt (29). Im Laufe der Zeit wurden die lokaltherapeutischen Maßnahmen weiter modifiziert. Kühl et al. (62) empfehlen 1999 bei unifokalem Knochenbefall eine intraläsionale Steroidgabe, eine Spongiosaauffüllung bei Frakturgefahr oder eine Bestrahlung mit niedriger Strahlendosis bei Wirbelkörperbefall.

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten wurden nach den Therapieprotokollen DAL-HX-83 (25), DAL-HX-90 (73), LCH-I (24, 64), LCH-II (48) sowie LCH-III (32) behandelt. Die Protokolle basieren auf einer Therapie mit folgenden Medikamenten: Prednison (PDN) bzw. hochdosiertes Methylprednisolon (HDMP), VP 16 (Etoposide), Vinblastin (VBL) sowie 6-Mercaptopurin (6-MP). Eine Chemotherapie ist nach den Studienprotokollen bei Patienten mit multifokalem Knochen- bzw. bei multisystemischem Befall indiziert. Bei unifokalen (Knochen-) Läsionen werden dagegen auch lokaltherapeutische Maßnahmen wie Operationen, Bestrahlung und Steroidinjektionen angewendet (32, 101).

Da die LCH in sehr unterschiedlichen Verlaufsformen auftreten kann (z.B. chronische, in Schüben verlaufende Form, spontan ausheilende Form etc.), ist bei der Beurteilung des Therapieerfolges ein Gebrauch der Begriffe „Remission“ oder „Rezidiv“ nicht sinnvoll. Die Histiocyte Society (32) empfiehlt folgende Klassifikation zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs der LCH bzw. zur Beurteilung des aktuellen Aktivitätszustandes der Erkrankung:

- Nicht aktive Erkrankung (NAE): Resolution aller Krankheitszeichen
- Aktive Erkrankung (AE), die in vier Untergruppen unterteilt wird:
 - ◇ Regression von Krankheitszeichen
 - ◇ Persistenz von Krankheitszeichen, keine neuen Herde
 - ◇ Regression von Krankheitszeichen an einer Stelle, neue Herde (an anderer Stelle)

- ◇ Progression von Krankheitszeichen, neue Herde

1.5 Prognose der Langerhans-Zell-Histiozytose

Die Prognose der LCH ist auch heute noch trotz protokollgemäßer Therapie im Einzelfall nicht vorhersehbar. Es kommen Verläufe mit spontaner Regression ebenso wie mit letalem Ausgang vor. Im Laufe der Zeit konnten im Rahmen von Studien jedoch bestimmte Risikofaktoren erarbeitet werden, die mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Zu diesen Risikofaktoren gehören der Befall bestimmter Organe (32) und die Ausdehnung der Erkrankung, sowie das initial schlechte Ansprechen auf die verabreichte Chemotherapie (24). Daher erfolgt im Rahmen des LCH-II-Protokolls erstmals eine Unterteilung der Patienten in eine Niedrig-Risikogruppe („low risk group“) und eine Risikogruppe („risk group“). Die Risikogruppe erhält eine intensivere Chemotherapie (48).

Nach den aktuellen Empfehlungen (32) werden heute als Risikoorgane das Knochenmark, die Milz, die Leber sowie die Lunge angesehen, nicht jedoch die Haut, Lymphknoten und das Skelettsystem. Gemäß dem LCH-III-Protokoll (48) kommen sog. „CNS risk lesions“ als neue Risikofaktoren hinzu. Dazu gehören Orbita, Mastoid, Os sphenoidale, Os zygomaticum, Os ethmoidale, Maxilla, Nasennebenhöhlen sowie die vordere oder mittlere Schädelgrube mit intrakranialer WeichteilAusdehnung. Gemäß den Risikofaktoren werden die Patienten in drei Gruppen unterteilt:

Der Gruppe 1 werden Patienten mit einer multisystemischen Ausbreitung der Erkrankung mit Befall von einem oder mehreren Risikoorganen zugeordnet. Diese Patienten weisen die schlechteste Prognose auf und erhalten daher die intensivste Therapie.

Gruppe 2 besteht aus Patienten mit multisystemischer Ausbreitung, es sind jedoch keine Risikoorgane betroffen.

Gruppe 3 bilden Patienten mit multifokaler Knochenbeteiligung. Hier wird von der günstigsten Prognose ausgegangen.

Die Patienten mit lokalem Befall eines Organsystems sind nicht notwendigerweise Gruppe 3 zuzuordnen, da bei diesen Patienten statt einer Chemotherapie auch lokale Maßnahmen wie z.B. eine Operation ausreichend sein können.

Die prognostisch besonders ungünstige Beteiligung des Zentralnervensystems wird nach klinischen und morphologischen Kriterien beurteilt. Nach Grois et al. (32) werden neurodegenerative Veränderungen wie Tremor, Gangstörungen, Ataxie, intellektuelle Behinderungen oder psychische Auffälligkeiten als LCH-assoziiert angesehen. Die häufigste Manifestation im ZNS betrifft die Hypothalamus-Hypophysen-Region und ist das Resultat einer direkten Infiltration durch granulomatöses Gewebe, die bei etwa 50% der Patienten mit multisystemischer Erkrankung besteht (76). Klinisch leiden diese Patienten an einem Diabetes insipidus.

In der Literatur werden verschiedene Einteilungen der ZNS-Läsionen beschrieben, da es aktuell keine allgemein akzeptierte Definition des ZNS-Befalls gibt (76). Für diese Studie wird die Einteilung der Histiocyte Society gemäß Grois et al. (30) verwendet, weil diese im Gegensatz zu anderen Autoren (8, 61) eine sehr detaillierte Unterteilung der Läsionen vorsieht. Die Untersuchungsmethode der Wahl ist die Magnetresonanztomografie (MRT), mit deren Hilfe sechs Typen von ZNS-Läsionen unterschieden werden (17, 31):

- Typ I: Läsionen der weißen Substanz
- Typ II: Läsionen der grauen Substanz
- Typ III: extraparenchymal gelegene Läsionen, inklusive Veränderungen der Glandula pinealis
- Typ IV: Veränderungen der Hypophyse bzw. des Hypothalamus
- Typ V: Atrophie des ZNS
- Typ VI: Therapieassoziierte Läsionen im Sinne von veränderter Kontrastmittelspeicherung, die jedoch nicht typisch für LCH-Veränderungen des ZNS sind.

Unsere Patienten wurden gemäß den Studienprotokollen der Histiocyte Society behandelt.

Für den ZNS-Befall, insbesondere für die neurodegenerativen Veränderungen, gibt es noch immer keine befriedigenden Therapieansätze (31). In einer aktuellen Veröffentlichung wird die Wirksamkeit von Imatinib Mesylate diskutiert (74).

1.6 Fragestellung

Im Rahmen der LCH werden häufig otologische Manifestationen (z.B. Otitis externa, Otitis media) beschrieben. Angaben über die Inzidenz schwanken zwischen 15% und 61% (16, 52). Für diese Studie sind insbesondere die Verweise der Autoren wichtig, die gezielt über das Auftreten von Hörstörungen berichtet haben. Gardner et al. (25) beobachten bei fünf (4,7%) von 106 LCH-Patienten Hörstörungen. Nach Cunningham et al. (16) traten bei 39% von 62 Patienten Hörstörungen auf. In der Untersuchung von McCaffrey und McDonald (72) litten 23% von insgesamt 147 Patienten an Hörstörungen. Klinisch wurden vor allem Otitis externa (61% bzw. 45% der Patienten mit otologischer Manifestation) und Otitis media (39% bzw. 59% der Patienten mit otologischer Manifestation) beobachtet (16, 72). Gemäß Hadjigeorgi et al. (36) sind Destruktionen des knöchernen Labyrinths ursächlich für sensorineurale Hörstörungen (Definition der sensorineuralen Hörstörung siehe Kapitel 2.3). Gewebeeinfiltration oder Obstruktion des äußeren Gehörgangs im Rahmen der Grunderkrankung bedingen dagegen Schalleitungsstörungen (36). 1992 beschrieben Poe et al. (84) pathologische zentrale Reizleitzeiten bei Patienten mit ZNS-Befall, die wahrscheinlich als retrokochleäre Schallempfindungsstörungen zu deuten sind.

Diese Mitteilungen und drei selbst beobachtete Patienten mit Schwerhörigkeit motivieren zu folgender Frage, die im Rahmen dieser Arbeit erarbeitet werden sollen:

Weisen Kinder mit LCH ein erhöhtes Risiko für eine Schwerhörigkeit auf?

Generell wird in der Literatur die Inzidenz des Schädelbefalls mit 34% aller Skelettmanifestationen angegeben (23). Andere Autoren sprechen von einer Kopf- und Halsbeteiligung bei 50-67% der Patienten (18, 55, 88). Eine für diese Studie bedeutende Manifestation der LCH, ist der Befall des ZNS, die Angaben der Inzidenz variieren zwischen 1% und 4% (8, 46).

Daraus resultieren zwei weitere Frage dieser Studie:

Sind Kinder mit einem Schädelbefall bei LCH häufiger von einer Schwerhörigkeit betroffen als Kinder ohne Schädelbefall ?

Ist das Risiko für eine Hörstörung bei LCH-Manifestation im Bereich der Schädelkalotte, der Schädelbasis oder des Gehirns unterschiedlich?

Um diese Fragen zu prüfen, werden Patienten mit LCH pädaudiologisch und pädiatrisch untersucht. Das Ziel der Untersuchung ist es, eine eventuell bestehende Schwerhörigkeit zu erkennen und den Schweregrad sowie die genaue Lokalisation zu bestimmen.

Eine Hörstörung bei LCH kann zum einen durch die Erkrankung selbst, zum anderen durch die verabreichte Therapie entstehen. Um diese beiden Ursachen voneinander abzugrenzen, ist der Vergleich mit einer Kontrollgruppe sinnvoll. Es werden als Kontrollgruppe Patienten mit einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) gewählt, da diese eine vergleichbar lange Therapie mit den gleichen Medikamenten erhalten wie LCH-Patienten. Zusätzlich kann der mögliche Einfluss der Strahlentherapie abgeschätzt werden.

1.7 Akute lymphatische Leukämie (ALL) – Kontrollgruppe

Die ALL-Patienten dieser Studie fungieren als Kontrollgruppe. Leukämien sind maligne Erkrankungen des hämatopoetischen Systems. In über 80% der Fälle handelt es sich dabei um akute lymphatische Leukämien (ALL) (79). Epidemiologisch macht die ALL 27,8% aller malignen Erkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren in Deutschland aus (Daten von 1992 bis 2001) (56). Die Inzidenz beträgt in Deutschland 3,9 Erkrankungen auf 100.000 Kinder (56). Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen (1,2:1) (11, 56). Der Erkrankungsgipfel liegt bei einem Alter von einem bis vier Jahren. In diesem Alter ist eine Erkrankungshäufigkeit von 7,9 auf 100.000 Kinder (56) zu beobachten.

Folgende Verfahren sind für die Verlaufsbeurteilung bzw. für Nachsorgeuntersuchungen bei ALL von Bedeutung (26):

- Anamnese sowie klinische Untersuchung (insbesondere Leber-, Milz- und Hodengröße, Lymphknotenstatus)
- Blutbildkontrolle

Die ALL-Patienten, welche für diese Arbeit erneut untersucht wurden, erhielten eine Therapie gemäß den Protokollen COALL-85 (39, 41, 54), ALL/NHL-BFM-86 (89), COALL-89 (39), COALL-92 (39, 59) sowie COALL-97 (71). Diese Protokolle setzten folgende Medikamente ein: Prednison (PDN), Vincristin (VCR), Daunorubicin (DNR), Cyclophosphamid (CYC), mittelhochdosiertes MTX i.v. sowie MTX intrathekal (i.th.), Asparaginase (ASP), Teniposid (VM 26®), Cytosinarabinosid (ARA-C), 6-Mercaptopurin (6-MP), 6-Thioguanin (6-TG), Adriamycin (ADR), Erwinia-Asparaginase (E-ASP), Dexamethason (DEXA).

Desweiteren erhalten ALL-Patienten abhängig von den Kriterien „initiale Leukozytenzahl“ sowie „immunologische Klassifizierung der Erkrankung“ teilweise eine Bestrahlung des Schädels (39, 41). Diese soll das Auftreten von ZNS-Rezidiven bei ALL verhindern. Die Indikation für eine prophylaktische Schädelbestrahlung im Rahmen der ALL konnte im Laufe der Jahre immer weiter eingeschränkt (siehe Kapitel 4.3) sowie die Strahlendosis vermindert werden (39, 41).

Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes der ALL wird zwischen Remission und Rezidiv unterschieden. Der Begriff Remission beinhaltet, dass Leukämiezellen im Knochenmark mit morphologischen Methoden nicht mehr nachweisbar sind (<5%) und das Wiedereinsetzen einer normalen Blutbildung erkennbar ist (41).

Ein Rezidiv liegt vor, wenn nach einmal erreichter kompletter Remission ein sicherer Nachweis von Leukämiezellen im Blut, Knochenmark oder Liquor besteht, bzw. ein sicherer anderer extramedullärer Befall nachgewiesen ist (26).

Die Prognose des rezidivfreien Überlebens für Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie liegt heute bei 70% bezogen auf fünf Jahre (79). Im Gegensatz dazu konnten in den 1970er Jahren lediglich 30% der Patienten mit einer ALL langfristig überleben (53).

1.8 Audiologische Standarduntersuchungen und topodiagnostische Einteilung von Hörstörungen

Folgende audiologische Standarduntersuchungen werden zur Bestimmung des Hörvermögens durchgeführt (9, 110):

- getrennt-ohrige Tonaudiometrie über Kopfhörer bei älteren Kindern und Erwachsenen
- beid-ohrige Freifeldaudiometrie bei jüngeren Kindern
- Impedanzaudiometrie mit Bestimmung der ipsi- und kontralateralen Stapediusreflexschwellen beider Ohren
- Ableitung der transitorisch evozierten otoakustischen Emissionen (TEOAE) beider Ohren
- Ableitung der Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE) von beiden Ohren
- brainstem evoked response audiometry (BERA)
 - ◇ Schwellen-BERA: Als Maß für die Hörschwelle wird der minimale Pegel des Reizes herangezogen, bei dem die Welle V gerade noch nachgewiesen werden kann (9).
 - ◇ überschwellige Latenz-BERA: Sie ist ein Verfahren zur Topodiagnostik der zentralen Hörbahn bis zum Hirnstamm. „Quantitativ ausgewertet wird die Differenz der Latenzen zwischen den Wellen V (Hirnstamm) und I (Beginn der des Hörnervs)“ (75). Sie wird als „überschwellig“ bezeichnet, da die Untersuchung bei Reizpegeln von 80 dB normal Hearing Level (nHL) durchgeführt wird. Denn „die Welle I ist nur bei laut gehörten Klickreizen eindeutig auswertbar.“ (75).

Die Ton- und Freifeldaudiometrie sind subjektive Hörprüfverfahren. Das Ergebnis ist somit von der Mitarbeit des Patienten abhängig. Die übrigen Untersuchungen wie die Impedanzaudiometrie, die TEOAE, die DPOAE sowie die BERA sind objektive Hörprüfverfahren. Das Ergebnis ist hier weitgehend unabhängig von der Mitarbeit des Patienten (9, 110).

Bei der Beurteilung der TEOAE's sind Response sowie Stimulus (Definition siehe 110) von Bedeutung. Es gibt keine allgemein gültige Grenze, ab wann TEOAE's als

vorhanden bzw. fehlend gewertet werden: Nach Wendler et al. (110) sind ab einer Schwerhörigkeit von 25 dB keine TEOAE's mehr nachweisbar, der Responsewert ist dann 65% oder kleiner. Nach Böhme et al. (9) sind Responsewerte von 50% bis 70% als Grenzen für vorhandene TEOAE's gebräuchlich.

Wendler et al. (110) teilen bei der Auswertung einer Schwellen-BERA den Grad einer Schwerhörigkeit nach Pegelbereichen ein, in denen die Welle V gerade noch nachgewiesen werden kann:

- Bei einer Hörschwelle von 0 bis 20 dB Hearing Level (HL) liegt ein normales Hörvermögen vor.
- Leicht schwerhörig sind Patienten mit einer Hörschwelle von über 20 bis 40 dB HL.
- Als mittelgradige Schwerhörigkeit gilt eine Hörschwelle von über 40 bis 60 dB HL.
- Eine hochgradige Schwerhörigkeit liegt bei einer Hörschwelle von über 60 bis 80 dB HL.
- Sprechen die Autoren von einer an Taubheit grenzenden Hörstörung, so besteht eine Hörschwelle von über 80 dB HL.

Gemäß einer topodiagnostischen Einteilung von Hörstörungen (86) werden Schallleitungsstörungen (SLS) und Schallempfindungsstörungen (SES) unterschieden. SLS sind entweder durch Veränderungen im äußeren Gehörgang oder durch Veränderungen im Mittelohr bedingt. SES werden zusätzlich in kochleäre (das Innenohr betreffende), neurale (=retrokokleäre, den Hörnerven betreffende) und zentrale Hörstörungen unterteilt. Die zentralen Hörstörungen können im Hirnstamm oder aber in höheren Zentren lokalisiert sein (86).

Der Begriff sensorineurale Hörstörung, der vor allem in der englischsprachigen Literatur (15, 28, 51, 72) verwendet wird, umfasst kochleäre und retrokokleäre Hörstörungen.

2. Patienten und Methodik

2.1 Patienten

2.1.1 Rekrutierung der Patienten

2.1.1.1 Rekrutierung der LCH-Patienten

Das klinische Tumorregister der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf erfasst alle onkologischen Neudiagnosen sowie alle Patienten, die in der Kinderklinik aufgrund onkologischer Erkrankungen behandelt werden. Mit Hilfe dieses Registers sind alle Patienten ermittelt worden, die von Mai 1977 bis April 2002 in der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf mit der Diagnose LCH behandelt worden sind. Insgesamt finden sich in diesem Zeitraum 51 Patienten.

Die 51 Patienten werden zu einer audiologischen und internistisch-onkologischen Kontrolluntersuchung in das Universitätsklinikum Düsseldorf eingeladen. Alle audiologischen Untersuchungen erfolgen im Funktionsbereich für Phoniatrie und Pädaudiologie der Hals-Nasen-Ohren-Klinik, während die internistischen Untersuchungen in der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie durchgeführt werden.

2.1.1.2 Rekrutierung der ALL-Patienten

Wie bereits in Kapitel 1.6 dargestellt, ist der Vergleich der LCH-Patienten mit einer Kontrollgruppe sinnvoll. Als Kontrollgruppe werden Patienten mit der Diagnose ALL untersucht. Die Kontrollgruppe besteht aus 21 ALL-Patienten, die hinsichtlich des Geschlechts, dem Zeitpunkt der Diagnose (\pm 2 Jahre), des Alters (\pm 2 Jahre) sowie einer eventuell erforderlichen Schädelbestrahlung mit der Verumgruppe vergleichbar sind. Diese 21 ALL-Patienten wurden ebenfalls mit Hilfe des klinischen Tumorregisters ermittelt.

Die Hörbefunde der beiden Gruppen werden ausgewertet und den Literaturangaben über die Prävalenz von Hörstörungen in der Normalbevölkerung gegenübergestellt.

2.1.2 Einteilung der Patienten hinsichtlich des Risikos für eine krankheitsbedingte Hörstörung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, das Risiko bzw. die Risikofaktoren für eine Hörstörung bei LCH zu eruieren. Um dieses Risiko genauer zu verifizieren, werden die Patienten diesbezüglich in Gruppen unterteilt:

- Gruppe 1: Patienten mit einer LCH
 - ◇ Gruppe 1.1: Patienten ohne Beteiligung des knöchernen Schädels oder des Gehirns
 - ◇ Gruppe 1.2: Patienten mit Befall des knöchernen Schädels oder des Gehirns
 - Gruppe 1.2.1: Patienten mit Befall der Schädelkalotte und/oder der Schädelbasis (inklusive Gesichtsschädelknochen wie z.B. Jochbein, Ober- und Unterkiefer, Gaumen sowie Orbita, Keil- und Siebbein)
 - Gruppe 1.2.2: Patienten mit Befall des Felsenbeins (Pars petrosa des Os temporale)
 - Gruppe 1.2.3: Patienten mit Befall bzw. mit Veränderungen des Gehirns

- Gruppe 2: Patienten mit einer ALL (Kontrollgruppe)

Außerdem werden die Therapie sowie der Verlauf der Erkrankung unserer LCH-Patienten beurteilt. Da diese beiden Faktoren mit der Ausdehnung der Erkrankung bei Initialmanifestation korrelieren, werden die Patienten zusätzlich hinsichtlich der Anzahl der betroffenen Organsysteme bei Erstmanifestation analysiert. Bei Patienten mit Befall eines Organsystems wird der unilokuläre (z.B. eine Osteolyse bei Skelettmanifestation) vom multilokulären Befall (z.B. mehrere Osteolysen bei Skelettmanifestation) unterschieden.

Die obigen Gruppen beinhalten u.a. Kinder, die eine Schädelbestrahlung erhalten haben. Diese Kinder werden hinsichtlich des Auftretens von Hörstörungen gesondert betrachtet (Kapitel 5.2.2.2).

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Internistisch-onkologische Untersuchungen bei LCH- und ALL-Patienten

Die LCH- sowie die ALL-Patienten, die an dieser Studie teilnehmen, wurden nach dem jeweiligen Stand der Technik und des Wissens zum Zeitpunkt der Erkrankung diagnostiziert. Liegen chronische Verläufe vor, so haben sich die Untersuchungsmethoden gemäß den jeweils aktuellen Erkenntnissen verändert. Unsere Studienpatienten (sowohl LCH- als auch ALL-Patienten) sind bereits zum Diagnosezeitpunkt und therapiebegleitend entsprechend den in der Einleitung genannten Kriterien untersucht worden, so dass die Daten des initialen Befalls sowie des Krankheitsverlaufes aus den Krankenakten übernommen werden können.

Im Rahmen der aktuellen Untersuchungen erfolgen bei jedem Patienten der Verum- und Kontrollgruppe eine internistische Untersuchung sowie eine Hördiagnostik.

Die internistische Untersuchung wird in der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie durchgeführt und dient in erster Linie dem Ausschluss einer Progredienz bzw. eines Rezidivs der Grunderkrankung. Dazu werden eine Anamnese erhoben sowie eine körperliche Untersuchung und eine Blutentnahme durchgeführt.

Die standardisierte Anamneseerhebung und klinische Untersuchung richtet sich nach dem Anamnesebogen für internistische Untersuchungen der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf (siehe Anlage 1) und dient in erster Linie der Rezidiverkennung. Die körperliche Untersuchung umfasst neben der Größen- und Gewichtsbestimmung die auskultatorische Beurteilung des Herzens und der Lunge, die palpatorische Bestimmung der Leber- und Milzgröße sowie die Bewertung von Lymphknotenstatus, Haut- und Skelettzustand. Im Rahmen der Blutuntersuchung werden regelmäßig ein kleines Blutbild und in größeren Intervallen die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie Leber- und Nierenwerte (GOT, GPT, alkalische Phosphatase, gamma-GT, LDH, Gesamt-Bilirubin, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin) bestimmt. Zusätzlich wird das spezifische Gewicht des Urins gemessen.

Bei den ALL-Patienten ist außerdem die Anfertigung eines Differenzialblutbildes erforderlich, wohingegen auf die Bestimmungen der BSG sowie des spezifischen Gewichts des Urins verzichtet werden kann, da keine nephrotoxischen Medikamente verabfolgt werden bzw. ein Diabetes insipidus erfahrungsgemäß nicht zu erwarten ist.

2.2.2 Audiologische Untersuchungen bei LCH- und ALL-Patienten

Mit einem speziell angefertigten Fragebogen (siehe Anlage 2) wird eine Anamnese erhoben, die sich vor allem auf Vorerkrankungen der Ohren bezieht (z.B. rezidivierende Mittelohrentzündungen, Operationen). Danach erfolgt die Erhebung des Hals-Nasen-Ohren-Status inklusive mikroskopischer Ohruntersuchung.

Die Hördiagnostik umfasst die Standarduntersuchungen für die Bestimmung des Hörvermögens (siehe Kapitel 1.8). Bestehen im Rahmen der Grunderkrankung oder der Therapie zerebrale Veränderungen bzw. liegt der Verdacht auf eine ZNS-Beteiligung vor, so wird zur Beurteilung der zentralen akustischen Hörbahn eine überschwellige Latenz-BERA durchgeführt.

2.3 Audiologische Definitionen

Für die Beurteilung der Ergebnisse der audiometrischen Untersuchungen sind die folgenden Definitionen des Funktionsbereich für Phoniatrie und Pädaudiologie der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf zugrunde gelegt worden:

- Stapediusreflexschwellen gelten als normal, wenn die Reflexe bei 70-90 dB auslösbar sind.
- Erhöhte Stapediusreflexschwellen liegen vor, wenn sich die Reflexe erst bei 100-120 dB auslösen lassen.
- Wenn sich bei einem Schallpegel von 120 dB keine Reflexe provozieren lassen, so wird dies als nicht auslösbare Stapediusreflexe bewertet.
- TEOAE's gelten als ausreichend reproduzierbar, wenn „Response“-Rate und Stabilität des Stimulus jeweils mindestens 70% betragen. Sind einer oder beide Werte kleiner als 70%, werden die TEOAE's als nicht ausreichend reproduzierbar eingestuft.
- Ausreichend reproduzierbare DPOAE's müssen sich in ihrer frequenzabhängigen graphischen Darstellung deutlich von den frequenzabhängigen graphischen Darstellungen der Hintergrundgeräusche unterscheiden.
- Hinsichtlich der topodiagnostische Einteilung der Hörstörungen, ist die in der Einleitung genannte Gliederung verwendet worden (siehe Kapitel 1.8).
- Die ebenfalls in der Einleitung beschriebene Definition eines normalen Hörvermögens sowie die Differenzierung des Schweregrades einer Hörstörung in gering-, mittel- und hochgradige Hörstörung bzw. eine an Taubheit grenzende Hörstörung wurden von Wendler et al. (110) übernommen (siehe Kapitel 1.8). Zusätzlich wird von uns Taubheit als eine Hörschwelle von über 100 dB definiert.
- Ein signifikanter Hörverlust beeinträchtigt die Sprachentwicklung eines Kindes. Definitionsgemäß besteht ein signifikanter Hörverlust bei beidseitigen Schallleitungs- und/oder Schallempfindungsstörungen von jeweils mindestens mittelgradiger Ausprägung im mittelfrequenten Hauptsprachbereich (1-4 kHz). Auch beidseits verlängerte zentrale akustische Reizleitzeiten (zentrale Hörstörungen) werden als signifikanter Hörverlust gewertet, da diese Kinder

neben der Beeinträchtigung der Sprachentwicklung ein erhöhtes Risiko für zentrale Sprachverarbeitungsstörungen aufweisen.

- Eine ein- oder beidseitige geringgradige Schalleitungs- und/oder Schallempfindungsstörung beeinträchtigt die Sprachentwicklung eines Kindes nicht und ist somit kein signifikanter Hörverlust.

2.4 Statistische Methoden

Zur Auswertung der Ergebnisse werden folgende statistische Verfahren angewendet (43, 49, 108):

Arithmetisches Mittel (Mittelwert), Standardabweichung, Median, Range (Spannweite): Diese vier Parameter werden jeweils für das Alter der LCH- sowie der ALL-Patienten bei Erstdiagnose, für das Alter bei der aktuellen Untersuchung sowie für das Intervall zwischen Erstdiagnose und aktueller Untersuchung berechnet.

Die statistische Auswertung der erhobenen Messdaten hat das Ziel, die Prävalenzen von Hörstörungen bei LCH- und ALL-Patienten zu ermitteln.

Mau (70) beschreibt die Berechnung der Prävalenz wie folgt:

„Die Interpretation der Prävalenz im Hinblick auf eine erwartete Häufigkeit muß sich auf eine *konkrete Population* beziehen: Zum Beispiel auf die Gesamtbevölkerung eines Landes, die Einwohner einer Gemeinde oder die Klientel einer Klinik oder Praxis. Die *empirische Prävalenz* ist dann die relative Häufigkeit der *Fälle* (d.h. von Erkrankten) in dem untersuchten Kollektiv:

$$\text{Empirische Prävalenz} = \frac{\text{Erkrankter}}{\text{untersuchter Personen}} .“$$

Im Rahmen dieser Studie entsprechen „Erkrankte“ den Patienten mit signifikanten Hörstörungen. Die „konkrete Population“ bzw. „untersuchte Personen“ bilden in der vorliegenden Arbeit die von uns untersuchten LCH-Patienten bzw. ALL-Patienten.

Hingegen ist die Inzidenz nach Weiß (109) definiert als

„...die Neuerkrankungsrate, also die Wahrscheinlichkeit $P(k)$ für eine beliebige Person, während der Beobachtungszeit zu erkranken... Dabei wird davon ausgegangen, dass alle Mitglieder der Population zu Beginn des Beobachtungszeitraumes nicht erkrankt sind.“

Da in unserem Patientenkollektiv bei Studienbeginn einige Patienten bereits erkrankt waren (d.h. signifikante Hörstörungen aufwiesen), kann in der vorliegenden Arbeit keine Inzidenz von Hörstörungen ermittelt werden.

Ferner erfolgt die Berechnung eines 95%-Konfidenzintervalls für die Prävalenz von Hörstörungen bei LCH-Patienten sowie für die Prävalenz von Hörstörungen in der deutschen Bevölkerung gemäß Trampisch (104). Ein Konfidenzintervall wird ermittelt, da von einem bestimmten Parameter (z.B. Prävalenz von Hörstörungen) einer Stichprobe (z.B. die in dieser Studie untersuchten LCH-Patienten) auf den entsprechenden Parameter einer Grundgesamtheit (z.B. alle an LCH erkrankten Patienten bundes- oder europaweit) geschlossen wird (44).

Außerdem wurde den LCH-Patienten dieser Studie eine Kontrollgruppe von ALL-Patienten gegenübergestellt. Es handelt sich somit um eine gepaarte Stichprobe. Die Ergebnisse werden in Form einer 4-Felder-Tafel gemäß Hüsler (50) dargestellt.

Um die Häufigkeit von Hörstörungen in dieser gepaarten Stichprobe mit kleinem Stichprobenumfang vergleichen zu können, wird der McNemar-Test verwendet (50):

„Beim Vergleich von kategoriellen zweiwertigen Daten (ja/nein oder besser/nicht besser), die aus gepaarten Stichproben stammen, wird der McNemar-Test verwendet, der im Unterschied zum ungepaarten Fall zwei gepaarte Summen-Häufigkeiten untersucht.“

Das Signifikanzniveau gibt die Irrtumswahrscheinlichkeit an (45). In unserer Studie wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% angewendet. Das bedeutet, dass ein statistisch signifikantes Ergebnis besteht, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner/ gleich 5% ist ($p = 0,05$). Das Ergebnis ist nicht signifikant, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit p größer als 5% ist ($p > 0,05$).

3. Kasuistiken von LCH-Patienten mit signifikanten Hörstörungen

In den folgenden Kasuistiken werden die Krankheitsverläufe von drei LCH-Patienten dargestellt, die im Verlauf ihrer Erkrankung signifikante Hörstörungen entwickelt haben. Somit wird zum einen das klinische Spektrum der LCH verdeutlicht. Zum anderen wird auf die differierenden Manifestationszeitpunkte der signifikanten Hörstörungen in Bezug auf die Grunderkrankung sowie auf die in zwei Fällen bestehenden sprachlichen Defizite der Kinder eingegangen.

3.1 Patient 1

Krankheitsverlauf:

Der Patient wurde im Alter von 3,1 Jahren (05/96) erstmalig im Funktionsbereich für Phoniatrie und Pädaudiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf vorgestellt. Anamnestisch bestanden rezidivierende Otorrhoe bei Otitis externa beidseits, rezidivierende Infekte der oberen Luftwege, verzögerte Sprachentwicklung und der Verdacht auf eine Hörminderung. Die kinderaudiologische Untersuchung ergab eine polypöse Otitis externa bei chronischer Otitis media beidseits. Außerdem bestätigte sich der Verdacht auf eine hochgradige Hörminderung beidseits. Es bestand eine deutliche Sprachentwicklungsverzögerung. Im Rahmen der weiteren Diagnostik zeigte ein Dünnschicht-CT der Felsenbeine (08/96) ausgedehnte osteodestruktive Raumforderungen im Bereich beider Felsenbeine. Eine Probeexzision (08/96) des linken Mastoids ergab die Diagnose einer LCH. Der Junge wurde zur weiteren Diagnostik und Therapie in die Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie verlegt. Es bestand der Befall eines Organsystems mit Osteolysen im Bereich beider Felsenbeine sowie der temporalen Occipitalschuppen beidseits (links > rechts).

Bei Erstdiagnose wurde eine Chemotherapie gemäß dem LCH-II-Protokoll (low-risk-group) für sechs Monate (09/96-02/97) begonnen. Unter Chemotherapie kam es zu einer deutlichen Größenreduktion der Läsionen. Zwölf Monate nach Erstdiagnose (08/97) ließen sich radiologisch lediglich residuelle Läsionen in den Felsenbeinspitzen und im Mastoid beidseits darstellen, die als Narben- bzw. Granulationsgewebe gewertet wurden.

3,5 Jahre nach Erstdiagnose (02/00) stellten sich bei einer Verlaufs-MRT-Untersuchung erstmalig Läsionen im Bereich der Basalganglien sowie beginnende Veränderungen im Zerebellum (Nucleus dentatus) dar. Das Infundibulum der Hypophyse war dünn. Im weiteren Verlauf (08/00) kam es zu einer Verdickung des Hypophysenstiels auf 3,3 mm. Der Durstversuch fiel unauffällig aus. Eine neurologische Untersuchung ergab leichte Unsicherheiten von z.B. Stand mit geschlossenen Beinen bei offenen bzw. geschlossenen Augen sowie Finger-Nase-Versuch. Deutliche Einschränkungen von Sprachfluss und Artikulation waren bereits bekannt. Gemäß der Einteilung der ZNS-Läsionen (siehe Kapitel 1.5) kann dieser Patient den Gruppen II (Läsionen der grauen Substanz) und IV (Veränderungen der Hypophyse bzw. des Hypothalamus) zugeordnet werden.

Bis zu unserer Untersuchung im September 2001 kam es zu keiner weiteren Zunahme der zentralen Veränderungen. Es ist nach Abschluss der initialen Behandlung auch bei Auftreten der zentralen Veränderungen keine weitere Therapie durchgeführt worden. Zum Zeitpunkt unserer Untersuchung besteht klinisch kein Anhalt für eine Krankheitsaktivität, das Kind befindet sich in gutem Allgemeinzustand.

Entwicklung des Hörvermögens:

Der pädaudiologische Befund unserer Untersuchung vom September 2001 bestätigt die seit August 1996 vermutete Diagnose einer an Taubheit grenzenden kochleären Schwerhörigkeit links sowie einer geringgradigen kombinierten Schwerhörigkeit mit deutlichem Hochtonabfall und einer Schalleitungskomponente von bis zu 20 dB rechts. Die zentralen Reizleitzeiten sind nach wie vor verlängert, wie bereits seit der BERA von Dezember 1996. Ohrmikroskopisch zeigt sich ein unauffälliger Befund, die Trommelfelle sind beidseits intakt und reizlos, die Paukenhöhlen sind beidseits frei. Das rechte Ohr ist seit Februar 1997 mit einem Hörgerät versorgt.

Die Sprachentwicklung ist seit Erstdiagnose hinsichtlich Wortschatz, Satzbau, Artikulation sowie Sprachverständnis verzögert. Es besteht eine orofaziale Dysfunktion.

3.2 Patient 2

Kranheitsverlauf:

Dieser Patient konnte aufgrund von Schmerzen in Beinen und Kiefer im Alter von 1,8 Jahren (01/93) zunehmend weniger laufen und kauen. Zusätzlich waren die Milchmolaren teilweise gelockert. Anamnestisch bestanden außerdem rezidivierende Infekte der oberen Luftwege sowie Otitiden der Mittelohren. Im Rahmen der Abklärung der Symptomatik wurde eine CT des Gesichtsschädels in Remscheid durchgeführt. Diese Untersuchung zeigte einen Weichteilprozess, der den Oberkiefer und die Kieferhöhlen beidseits durchsetzte. Zur weiteren Abklärung erfolgte die Einweisung in die Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Dort konnte die Diagnose einer multisystemischen LCH, mit Befall der Haut (Kopf- und Bauchhaut) und des Skelettsystems, gesichert werden. Bei Hepatomegalie und interstitieller Strukturvermehrung der Lunge bestand der Verdacht eines Leber- und Lungenbefalls. Neben diversen extrakraniellen ossären Manifestationen (Humerus beidseits, Femur beidseits, Tibia rechts; fragliche Osteolysen der Tibia links, des Os ilium links sowie der Skapula links) waren die Schädelkalotte (keine genaue Angabe zur Lokalisation), der Oberkiefer beidseits und der Unterkiefer (keine Seitenangabe) betroffen. Eine CT des Schädels zeigte einen großen, symmetrischen Weichteilprozess im mittleren Anteil des Gesichtsschädels (Kieferhöhle) mit Destruktion des Nasenskeletts, des Orbitabodens beidseits sowie der ventralen und lateralen Wandung des Oberkieferknochens. Zusätzlich wurden größere osteolytische Herde im Bereich der Schädelbasis (v.a. im Keilbein und den schädelbasisnahen Anteilen der Schläfenbeine beidseits) festgestellt.

Bei Diagnosestellung wurde eine Chemotherapie (01/93 bis 01/94) gemäß dem LCH-I-Protokoll (Arm B) für die Dauer von einem Jahr begonnen. Bereits sieben Monate nach Therapieende (08/94) kam es zu einer erneuten Aktivierung der Erkrankung, so dass eine achtmonatige Rezidiv-Chemotherapie (8/94-3/95) mit Prednison und Etoposid eingeleitet wurde. Zusätzlich begann der Junge zu diesem Zeitpunkt (ab 08/94) mit einer Cyclosporin A- (CSA-)Therapie. Da nach drei Jahren (08/97) erstmalig keine Krankheitsaktivität mehr nachweisbar war, wurde die CSA-Therapie beendet.

Aufgrund eines Wachstumshormonmangels wurde 08/97 eine Wachstumshormonsubstitution eingeleitet. Im Rahmen der diagnostischen Abklärung des Hormonmangels erfolgte 09/97 (4,7 Jahre nach Erstdiagnose) ein MRT des Schädels. Es wurden beginnende Läsionen des Nucleus dentatus beidseits, eine Hypophysenstielverdickung sowie eine zystische Läsion der Glandula pinealis beschrieben. Ein „bright spot“ der Hypophyse war nicht nachweisbar. Die Mastoidzellen rechts und die Siebbeinzellen links waren radiologisch verschattet. Da der Allgemeinzustand des Jungen nicht eingeschränkt war, erfolgte keine erneute Behandlung. Außerdem wurde auf eine invasive Diagnostik und Therapie der Nasennebenhöhlen- und zerebralen Veränderungen verzichtet.

Im Juni 1999 entwickelte der Patient schließlich einen latenten Diabetes insipidus. Im MRT zeigte sich eine Größenzunahme der Pinealiszyste, die Läsionen im Nucleus dentatus hatten etwas zugenommen. Die Dicke des Hypophysenstiels war rückläufig, aber noch immer pathologisch.

Im September 1999 kam es zu einer erneuten Krankheitsaktivität. Es bestanden zum einen Osteolysen der Schädelkalotte (links frontal), zum anderen war eine weitere Größenzunahme der Glandula pinealis zu verzeichnen. Der Hypophysenstiel war weiterhin verdickt. Es wurde eine Therapie mit 6-Mercaptopurin (6-MP) und Methotrexat (MTX) begonnen, die bis zu unserer Untersuchung (08/01) kontinuierlich weiter geführt wurde. Unter dieser Behandlung war nach drei Monaten (12/99) radiologisch bzw. klinisch ein Rückgang der Schädelläsionen sowie des Diabetes insipidus zu beobachten.

Im April 2000 hatten sich radiologisch die Nasennebenhöhlenläsionen zurückgebildet. In der MRT-Aufnahme des Schädels war die Größe der Glandula pinealis rückläufig. Es zeigten sich T2-gewichtete hyperintense Läsionen im Nucleus dentatus sowie Signalveränderungen im dorsalen Ponsabschnitt, die auch schon in der Voraufnahme (12/99) bestanden hatten. Das Infundibulum war 3,3 mm dick, ein „bright spot“ fehlte.

Im August 2000 waren die Größe der Glandula pinealis sowie die Dicke des Infundibulums weiter rückläufig. Die Veränderungen im Nucleus dentatus stellten sich dagegen unverändert dar. Gemäß der Einteilung der ZNS-Läsionen (siehe Kapitel 1.5) kann dieser Patient den Gruppen II (Läsionen der grauen Substanz), III

(extraparenchymal gelegene Läsionen, inklusive Veränderungen der Glandula pinealis) und IV (Veränderungen der Hypophyse bzw. des Hypothalamus) zugeordnet werden.

Im Februar 2001 lag bei der MRT-Untersuchung des Schädels ein stabiler, im Vergleich zum Vorbefund von August 2000 unveränderter Befund vor.

Zum Zeitpunkt unserer Untersuchung im August 2001 ist der Junge in gutem Allgemeinzustand. Klinisch besteht kein Anhalt für eine Krankheitsaktivität. Er erhält 6-MP, MTX und Wachstumshormon.

Entwicklung des Hörvermögens:

Im Rahmen der weiteren Abklärung des Diabetes insipidus wurde im Juli 1999 im Funktionsbereich für Phoniatrie und Pädaudiologie eine überschwellige Latenz-BERA durchgeführt, die beidseits verlängerte zentrale akustische Reizleitzeiten ergab.

Bei unserer pädaudiologischen Untersuchung im August 2001 liegt ein normales peripheres Hörvermögen vor. Ohrmikroskopisch zeigt sich links ein im Trommelfell liegendes, durch zähes Sekret verlegtes Paukenröhrchen. Rechts ist das Paukenröhrchen nicht sicher einsehbar, wahrscheinlich ist es durchgängig. Die Paukenröhrchen waren im März 2000 in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorfs eingelegt worden. Die Indikation zur Operation bestand aufgrund von Paukenergüssen mit daraus resultierender Schalleitungsschwerhörigkeit beider Ohren, die bereits seit mehreren Monaten bestanden. Aktuell ist das Trommelfell beidseits matt, sowie die Paukenhöhle lufthaltig. Es ist jedoch beidseits zu einer weiteren Verlängerung der zentralen akustischen Reizleitzeiten im Vergleich zum Vorbefund von Juli 1999 gekommen.

Die Sprachentwicklung des Kindes ist hinsichtlich Wortschatz, Satzbau, Artikulation, und Sprachverständnis altersentsprechend. Es besteht eine Zungenfehlfunktion.

3.3 Patient 3

Krankheitsverlauf:

Dieser Patient wurde aufgrund rezidivierenden Hautausschlags im Alter von fünf Monaten (11/98) in die Hautklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf eingewiesen. Mittels einer Hautbiopsie konnte die Diagnose einer LCH gesichert werden. Für die weitere Diagnostik sowie Behandlung erfolgte die Verlegung in die Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und –Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Es bestand eine multisystemische LCH mit einem Befall der Haut (im Bereich des gesamten Integuments) und des Skelettsystems. Im Rahmen des Knochenbefalls ließen sich radiologisch gesicherte Osteolysen des Os temporale und Os occipitale beidseits, des Orbitadachs links sowie im Bereich der lateralen Orbitawand rechts nachweisen.

Der Junge erhielt ab dem Diagnosedatum für acht Monate (11/98 bis 06/99) eine Chemotherapie gemäß dem LCH-II-Protokoll (Arm B). Zunächst bildeten sich die Hautveränderungen prompt zurück. In der sechsten Woche nach Therapiebeginn kam es zu einer Exazerbation der Hautläsionen, so dass zusätzliche Chemotherapiezyklen (Vinblastin, Etoposide, Prednison) verabreicht wurden.

Sechs Monate nach Therapieende (12/99) wurde bei einem MRT des Schädels ein Tumorprogress im Bereich der Frontobasis beidseits, vor allem rechts lateral, festgestellt. Aufgrund der anhaltenden Krankheitsaktivität wurde daher eine Therapie mit 6-MP und MTX eingeleitet.

Erstmalig wurden bei einer Verlaufs-MRT-Untersuchung des Schädels im Oktober 2000 (23 Monate nach Erstdiagnose) unspezifische Signalanhebungen im Zerebellum (rechts > links) sowie in den Kleinhirnschenkeln beschrieben. Außerdem zeigte sich eine Hyperintensität der ventralen Pons. Laut Prof. Gadner/Wien entsprachen diese Veränderungen nicht den „klassischen“ zentralen Veränderungen bei LCH.

Diese zentralen Befunde waren in den folgenden neun Monaten (07/01) progredient. Es wurde daher der Verdacht einer Leukenzephalopathie geäußert. Weil die oben genannten Hirnläsionen als potentiell therapieassoziiert galten, wurden 6-MP und MTX abgesetzt. Gemäß der Einteilung von ZNS-Läsionen (siehe Kapitel 1.5) entsprechen diese Veränderung der Gruppe VI (therapieassoziierte

Läsionen im Sinne von veränderter Kontrastmittelspeicherung, die jedoch nicht typisch für LCH-Veränderungen des ZNS sind).

Bei unserer Untersuchung im August 2001 befindet sich der Junge in gutem Allgemeinzustand. Klinisch besteht keine Krankheitsaktivität, insbesondere besteht kein Hautausschlag bzw. kein Anhalt für Osteolysen.

Entwicklung des Hörvermögens:

Bei unserer pädaudiologischen Untersuchung im August 2001 liegt ein normales peripheres Hörvermögen bei unauffälligem ohrmikroskopischem Befund vor. Aufgrund der radiologisch gesicherten ZNS-Veränderungen wird eine überschwellige Latenz-BERA durchgeführt. Es werden erstmals beidseits verlängerte zentrale akustische Reizleitzeiten festgestellt.

Die Sprachentwicklung ist seit dem zweiten Lebensjahr hinsichtlich Wortschatz, Satzbau, Artikulation, sowie Sprachverständnis verzögert, es besteht eine orofaziale Dysfunktion mit Salivation.

4. Ergebnisse

4.1 Aktenauswertung der zwischen 1977 und 2002 in der Kinderklinik Düsseldorf behandelten LCH-Patienten

4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Im Zeitraum von 1977 bis 2002 sind 51 Patienten in der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf mit der Diagnose Langerhans-Zell-Histiozytose behandelt worden. 28 Patienten (55%) haben ein männliches und 23 Patienten (45%) ein weibliches Geschlecht.

Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose liegt bei den männlichen Patienten zwischen zwei Monaten und 15,7 Jahren (arithmetisches Mittel: 5,0 Jahre, Standardabweichung: 4,6 Jahre, Median: 3 Jahre, Range: 15,5 Jahre). Die weiblichen Patienten sind zwischen einem Monat und 20,8 Jahre alt (arithmetisches Mittel: 6,9 Jahre, Standardabweichung: 5,8 Jahre, Median: 7 Jahre, Range: 20,7 Jahre).

Von diesen 51 Patienten nehmen 30 Patienten teil, wohingegen 21 Patienten sich aus den folgenden Gründen nicht an den Untersuchungen beteiligen:

- elf Patienten sind unbekannt verzogen
- zehn Patienten wollen aufgrund von Zeitmangel oder großer räumlicher Entfernung wie z.B. Auslandsaufenthalt nicht an der Untersuchung teilnehmen

Von den 21 Patienten, die nicht an der Studie teilnehmen, sind zehn Patienten männlich und elf Patienten weiblich. Das Alter bei Erstdiagnose variiert bei den zehn männlichen Patienten zwischen fünf Monaten und 15,7 Jahren (arithmetisches Mittel: 5,3 Jahre, Standardabweichung: 4,9 Jahre, Median: 3 Jahre, Range: 15,3 Jahre), bei den elf weiblichen Patienten zwischen einem Monat und 20,8 Jahren (arithmetisches Mittel: 6,7 Jahre, Standardabweichung: 5,9 Jahre, Median: 4,3 Jahre, Range: 20,7 Jahre).

4.1.2 Initiale Manifestation der Erkrankung

Die Patienten lassen sich gemäß den in Kapitel 2.1.2 beschriebenen Kriterien wie folgt einteilen:

Von den 51 LCH-Patienten ist bei 35 Patienten (68,6%) ein Organsystem von der Langerhans-Zell-Histiozytose betroffen („single system disease“). Davon sind 16 Patienten weiblich und 19 Patienten männlich. Es sind folgende Systeme betroffen: Knochen (bei 27 Patienten), Haut (bei fünf Patienten), Lymphknoten (LK) (bei zwei Patienten) sowie Weichteile des Mediastinums (bei einem Patient). Von den 27 Patienten mit Knochenmanifestation zeigen nur vier Patienten ein multilokuläres Auftreten der Knochenherde in Form von Osteolysen.

Wird zwischen Kindern mit und ohne Schädelbeteiligung unterschieden, so haben elf von 35 Kindern eine Beteiligung des Schädels. Eines dieser elf Kinder weist bei Diagnosestellung einen Felsenbeinbefall beidseits auf (siehe Kapitel 3.1: Patient 1).

Bei 16 der 51 LCH-Patienten (31,4%) wird initial ein multisystemischer Befall diagnostiziert. Sieben dieser 16 Patienten sind weiblich, neun männlich. Folgende Systeme sind betroffen: Knochen (13 Patienten), Haut (12 Patienten), Lymphknoten (vier Patienten), Knochenmark (vier Patienten, davon bei zwei Patienten fraglicher Befall), Lunge (vier Patienten, davon bei einer Patientin fraglicher Befall), (Mund- und Genital-)Schleimhaut (zwei Patienten), Hypophyse (bei zwei Patienten, davon bei einer Patientin fraglicher Befall) sowie Thymus (bei einer Patientin). In dieser Gruppe zeigen drei Kinder keinen Befall des Schädels. Zwei der 13 Patienten mit Schädelbefall weisen eine Infiltration des Felsenbeins bzw. der Schädelbasis auf.

4.2 Ergebnisse der 30 LCH-Patienten dieser Studie zum Hörvermögen

4.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

30 der 51 angeschriebenen LCH-Patienten nehmen die Untersuchungen im Rahmen der Studie in der Zeit vom 27.07.2001 bis zum 30.07.2002 wahr. Das Alter der 30 Patienten liegt zum Untersuchungszeitpunkt zwischen vier Monaten und 33,7 Jahren (arithmetisches Mittel: 14,4 Jahre, Standardabweichung: 7,9 Jahre, Median: 14 Jahre, Range: 33,4 Jahre). Das Alter bei Erstdiagnose variiert zwischen einem Monat und 17,1 Jahren (arithmetisches Mittel: 5,7 Jahre, Standardabweichung: 5,1 Jahre, Median: 3,3 Jahre, Range: 17 Jahre). Das Intervall zwischen Erstdiagnose und unserer Untersuchung beträgt minimal einen Monat und maximal 19,5 Jahre (arithmetisches Mittel: 8,4 Jahre, Standardabweichung: 5,5 Jahre, Median: 8 Jahre, Range: 19,4 Jahre).

Um die Vergleichbarkeit zwischen männlichen und weiblichen Patienten zu ermöglichen, werden die LCH-Patienten hinsichtlich des Geschlechts differenziert:

18 Patienten (60%) haben ein männliches und zwölf Patienten (40%) ein weibliches Geschlecht. Das Alter der männlichen Patienten beträgt bei unserer Untersuchung vier Monate bis 29,5 Jahre (arithmetisches Mittel: 14,1 Jahre, Standardabweichung: 8,0 Jahre, Median: 14,5 Jahre, Range: 29,2 Jahre), das der weiblichen Patienten 3,3 bis 33,7 Jahre (arithmetisches Mittel: 14,8 Jahre, Standardabweichung: 7,7 Jahre, Median: 12,7 Jahre, Range: 30,5 Jahre).

Das Alter bei Erstdiagnose variiert bei den männlichen Patienten zwischen zwei Monaten und 13,6 Jahren (arithmetisches Mittel: 4,8 Jahre, Standardabweichung: 4,5 Jahre, Median: 3,1 Jahre, Range: 13,4 Jahre), bei den weiblichen Patienten zwischen einem Monat und 17,1 Jahren (arithmetisches Mittel: 7,1 Jahre, Standardabweichung: 5,6 Jahre, Median: 7,3 Jahre, Range: 17 Jahre).

Das Intervall zwischen Erstdiagnose und der aktuellen Untersuchung liegt bei den männlichen Patienten zwischen einem Monat und 18,3 Jahren (arithmetisches Mittel: 8,8 Jahre, Standardabweichung: 4,8 Jahre, Median: 9,3 Jahre, Range: 18,2 Jahre), bei den weiblichen Patienten zwischen 10 Monaten und 19,5 Jahren (arithmetisches Mittel: 7,8 Jahre, Standardabweichung: 6,2 Jahre, Median: 5,7 Jahre, Range: 18,7 Jahre).

4.2.2 Initiale Manifestation und Therapie

Im Folgenden werden die Patienten gemäß der in Kapitel 2.1.2 dargestellten Einteilung hinsichtlich des Risikos für eine Hörstörung bzw. hinsichtlich der Anzahl initial betroffener Organsysteme den Untergruppen zugeordnet.

Von den 30 untersuchten LCH-Patienten zeigen 20 Patienten (66,7%) bei der initialen Manifestation den Befall eines Organsystems. Davon besteht bei zwei Patientinnen ein multilokulärer Befall des Skelettsystems (siehe Tab. 1.2). Von diesen beiden zeigt eine Patientin eine Beteiligung des knöchernen Schädels. Die übrigen 18 Patienten (siehe Tab. 1.1) weisen unilokuläre Manifestationen auf. Folgende Organsysteme sind betroffen:

- Skelettsystem bei 12 Patienten: Davon zeigen vier Patienten einen Befall des Schädels sowie acht Patienten einen Befall des übrigen Skelettsystems mit Ausnahme des knöchernen Schädels. Bei den vier Patienten mit Befall des Schädels ist in einem Fall die Schädelkalotte involviert sowie in einem Fall die Orbita, in einem weiteren Fall das Keil- und Siebbein beidseits und schließlich in einem Fall das Felsenbein beidseits mit Beteiligung der Schädelbasis.
- Haut bei drei Patienten
- Lymphknoten bei zwei Patientinnen
- Mediastinum bei einem Patienten

Bezüglich der Verlaufsbeurteilung der Erkrankung zeigen 18 der 20 Patienten mit Befall eines Organsystems zum Untersuchungszeitpunkt eine nicht aktive Erkrankung (NAE) (siehe Tab. 1.1 und 1.2). Bei einem weiteren Patienten kommt es fünfmal zu erneuter Krankheitsaktivität, die sich immer wieder als unilokulär auftretende Osteolyse des Knochens bemerkbar macht. Da es unmittelbar vor der aktuellen Untersuchung zu einer erneuten Krankheitsaktivität gekommen ist, liegt eine Progredienz der LCH vor. Weil die Schmerzsymptomatik ohne spezifische Therapie rückläufig ist und deshalb eine Rückbildung des Herdes für möglich erscheint, wird in diesem Fall keine Therapie eingeleitet. Der Patient mit initialem Felsenbeinbefall entwickelt trotz Rückbildung des Tumors ZNS-Veränderungen, so dass hier von einer Progredienz ausgegangen werden muss (siehe Kapitel 3.1).

Ein Befall des Gehirns wird initial bei keinem der 20 Patienten beschrieben. Der einzige Patient, bei dem im Verlauf ZNS-Veränderungen beobachtet werden, ist der Patient mit initialem Befall der Felsenbeine (siehe oben).

In den Tabellen 1.1 und 1.2 bezieht sich der Begriff „Therapie“ auf die Behandlung, die bei Erstdiagnose eingeleitet worden ist. Sie ist zum Zeitpunkt der Untersuchung in den meisten Fällen abgeschlossen. Ist dies bei einigen Patienten nicht der Fall, so wird darauf gesondert hingewiesen (siehe Fußnoten). Bei zwei Patienten ist auch bei Erstdiagnose keine Therapie eingeleitet worden. Sie wiesen einen Befall der Haut auf, der sich spontan wieder zurück gebildet hat.

Bei drei der 30 LCH-Patienten wurde eine Strahlentherapie durchgeführt. Dabei erfolgte bei zwei der Patienten eine Schädel- sowie bei einem Patienten eine mediastinale Bestrahlung. Auf diese Patienten wird gesondert in Kapitel 5.2.2.2 eingegangen.

Tab. 1.1: Patienten mit unilokulärem Befall eines Organsystems und Therapiemaßnahmen

unilokulärer Befall eines Organsystems		Beteiligung des knöchernen Schädels oder des Gehirns?		
		nein	ja	
			Felsenbein involviert?	
		Skelettsystem ohne Beteiligung des knöchernen Schädels, Haut, Lymphknoten, Weichteile des Mediastinums (Gruppe 1.1)	nein (Gruppe 1.2.1)	ja (Gruppe 1.2.2)
Anzahl der Patienten		14	3	1
Therapie	keine Therapie	2		
	Operation (Ausräumung, Teilexzision)	4	1	
	Chemotherapie	3	1	1
	Operation und Chemotherapie	5 (davon 1 Patient zusätzliche Bestrahlung des Mediastinums)	1	
Status der Erkrankung	nicht aktive Erkrankung	11	3	
	rezidivierende Krankheitsaktivität mit anschließend nicht aktive Erkrankung	2		
	Progressive Erkrankung	1		1 mit ZNS-Veränderungen

Tab. 1.2: Patienten mit multilokulärem Befall eines Organsystems und Therapiemaßnahmen

multilokulärer Befall eines Organsystems		Beteiligung des knöchernen Schädels oder des Gehirns?		
		nein	ja	
			Felsenbein involviert?	
		Skelettsystem ohne Beteiligung des knöchernen Schädels (Gruppe 1.1)	nein (Gruppe 1.2.1)	ja (Gruppe 1.2.2)
Anzahl der Patienten		1	1	0
Therapie	keine Therapie			
	Operation (Ausräumung, Teilexzision)			
	Chemotherapie	1	1	
	Operation und Chemotherapie			
Status der Erkrankung	nicht aktive Erkrankung	1	1	

Weitere zehn Patienten (33,3%) weisen bei initialer Diagnose einen multisystemischen Befall auf (siehe Tab. 2.1 bis 2.3). Die betroffenen Organsysteme sind:

- Das Skelettsystem ist bei neun Patienten erkrankt: Acht dieser neun Patienten zeigen eine Beteiligung des knöchernen Schädels. Sieben der acht Patienten mit Schädelbeteiligung weisen Osteolysen der Schädelkalotte auf. Bei drei Patienten sind Maxilla und Mandibula betroffen. Einer dieser drei Patienten ist ebenfalls von einem Befall der Schädelkalotte, ein weiterer Patient von einem Befall der Schädelkalotte sowie des Keilbeins betroffen. Ein Patient dieser Gruppe zeigt neben dem Befall der Schädelkalotte eine Manifestation im Felsenbein, dieser Patient wird daher der Gruppe 1.2.2 zugeordnet.
- Haut bei acht Patienten
- Lymphknotenbefall bei zwei Patienten
- Knochenmark bei vier Patienten, davon bei zwei Patienten nur fraglich
- Lunge bei drei Patienten
- Mundschleimhaut und Thymus bei je einem Patienten

Zwei der zehn Patienten zeigen keine Beteiligung des Schädels, obwohl bei beiden Manifestationen an zwei Organsystemen diagnostiziert worden sind. Bei einem Patient sind Lunge und Haut, bei dem zweiten Patient das Skelettsystem außerhalb des Schädels und die Haut betroffen gewesen.

Ein Befall des Gehirns wird initial bei keinem der zehn Patienten beschrieben. Erst im Verlauf entwickeln zwei Patienten Veränderungen des ZNS (siehe Kapitel 3.2 und 3.3).

Von den zehn Patienten mit multisystemischem Befall zeigen vier Patienten eine nicht aktive Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung im Rahmen der Studie. Eine Therapie ist nicht mehr erforderlich.

Sechs der zehn Patienten stehen dagegen noch unter Therapie. Einer dieser sechs Patienten erhält die initiale Chemotherapie nach Erstdiagnose und zeigt ein gutes Ansprechen. Die fünf anderen Patienten erhalten wegen wiederholter Aktivierung der Grunderkrankung eine erneute Chemotherapie. Zwei dieser fünf Patienten zeigen zum Zeitpunkt der aktuellen Untersuchung ZNS-Veränderungen (siehe

Kapitel 3.2 und 3.3), so dass von einer progressiven Erkrankung ausgegangen werden muss. Bei drei der fünf Patienten hat sich anlässlich der aktuellen Untersuchung keine Aktivität der Erkrankung nachweisen lassen.

Tab. 2.1: Patienten mit multisystemischem Befall (zwei betroffene Organsysteme) und Therapiemaßnahmen

multisystemischer Befall, da zwei Organsysteme betroffen sind		Befall des knöchernen Schädels oder des Gehirns?		
		nein	ja	
			Felsenbein involviert?	
		Lunge und Haut, Skelettsystem ohne Beteiligung des knöchernen Schädels und Haut (Gruppe 1.1)	nein (Gruppe 1.2.1)	ja (Gruppe 1.2.2)
Anzahl der Patienten		2	1	1
Therapie	keine Therapie			
	Operation (Ausräumung, Teilexzision)			
	Chemo- therapie	2	1*	
	Chemotherapie und Bestrahlung			1 mit Schädel- bestrahlung
Status der Erkrankung	nicht aktive Erkrankung	2		1
	progressive Erkrankung unter laufender Therapie		1 mit ZNS- Beteiligung	

★ Therapie noch nicht beendet

Tab. 2.2: Patienten mit multisystemischem Befall (drei Organsysteme betroffen) und Therapiemaßnahmen

multisystemischer Befall, da drei Organsysteme betroffen sind		Beteiligung des knöchernen Schädels oder des Gehirns?		
		nein	ja	
			Felsenbein involviert?	
			nein (Gruppe 1.2.1)	ja (Gruppe 1.2.2)
Anzahl der Patienten		0	4	
Therapie	keine Therapie			
	Operation (Ausräumung, Teilexzision)			
	Chemo- therapie		3*	
	Chemotherapie und Bestrahlung		1 mit Schädel- bestrahlung*	
Status der Erkrankung	nicht aktive Erkrankung unter laufender Therapie		3	
	progressive Erkrankung unter laufender Therapie		1 mit ZNS- Beteiligung	

* Therapie noch nicht beendet

Tab. 2.3: Patienten mit multisystemischem Befall (vier Organsysteme betroffen) und Therapiemaßnahmen

multisystemischer Befall, da vier Organsysteme betroffen sind		Befall des knöchernen Schädels oder des Gehirns?		
		nein	ja	
			Felsenbein involviert?	
			nein (Gruppe 1.2.1)	ja (Gruppe 1.2.2)
Anzahl der Patienten		0	2	0
Therapie	keine Therapie			
	Operation (Ausräumung, Teilexzision)			
	Chemo- therapie		2*	
	Operation und Chemotherapie			
Status der Erkrankung	nicht aktive Erkrankung		1	
	nicht aktive Erkrankung unter laufender Therapie		1 im Verlauf auch Befall des Felsenbeins	

* Therapie bei einem dieser Patienten noch nicht beendet

4.2.3 Auswertung retrospektiver audiometrischer Daten

Bei 17 der 30 LCH-Patienten sind zuvor keine hals-nasen-ohren-ärztlichen bzw. audiometrischen Untersuchungen durchgeführt worden. Bei weiteren zwei Patienten sind Untersuchungen in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik erfolgt, ohne dass Angaben über audiometrische Befunde vorliegen.

Bei elf Patienten liegen audiometrische Vorbefunde vor, die im Folgenden dargestellt werden. Tab. 3 gibt eine Übersicht über die Anzahl aller audiometrischen Untersuchungen, die im Rahmen der Aktenauswertung berücksichtigt werden.

Tab. 3: im Rahmen der Aktenauswertung berücksichtigte audiometrische Untersuchungen

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Untersuchungsmethoden:											
Tonaudiometrie im freien Schallfeld	8	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
davon pathologisch	8	0	0	0							
Tonaudiometrie über Kopfhörer	5	5	0	0	1	1	0	1	0	1	2
davon beidseits pathologisch	5	5			0	0		0		0	0
Tympanogramm	13	5	1	1	1	0	1	1	1	0	2
davon beidseits pathologisch	12	5	0	1	0		1	0	1		0
Stapediusreflexschwellenbestimmung	5	2	0	0	1	0	0	1	0	0	1
davon beidseits pathologisch	5	2 [†]			0			0			1*
TEOAE's	7	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1
davon beidseits pathologisch	7	1		0				0			1*
DPOAE's	4	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
davon beidseits pathologisch	4	1		0							0
Schwellen-BERA	2		0	1	0	0	0	0	1	0	0
davon beidseits pathologisch	2			0					0		
überschwellige Latenz-BERA	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
davon beidseits pathologisch	1	1		0							0

† davon einmal beidseits pathologisch sowie einmal nur rechts pathologisch bei unauffälligem Befund links

* nur rechts pathologisch

Die Zahl der audiometrischen Untersuchungen ist höher als die Anzahl der LCH-Patienten, da vier Patienten bei auffälligen bzw. nicht sicher zu beurteilenden Ergebnissen mehrfach untersucht worden sind. Bei zwei dieser vier Patienten sind gehäuft Paukenergüsse beobachtet worden, so dass hier die Ergebnisse von wiederholten Impedanzmessungen vorliegen. Dies erklärt die besonders hohe Anzahl der Mittelohrdruckkurven.

Die Tab. 4 verdeutlicht, wie oft welche Diagnose im Rahmen der Vorbefunde gestellt worden ist.

Tab. 4: audiometrische Diagnosen im Rahmen der Vorbefunde

Diagnose	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten, deren	
		rechtes Ohr	linkes Ohr
betroffen ist			
unauffälliges Hörvermögen	6		
Schallleitungsstörung	3	2	3
kombinierte Hörstörung (siehe auch Kapitel 3.1: Patient 1)	1	1	1
retrokocheleäre Hörstörung (siehe auch Kapitel 3.2: Patient 2)	1	1	1
Stapediusreflexschwellen bds. und TEOAE's rechtsseitig auffällig	1	1	1

Zusammenfassend sind bei sechs der elf Patienten die Vorbefunde unauffällig.

Fünf Patienten zeigen hingegen auffällige audiometrische Vorbefunde auf. Einer dieser fünf Patienten (siehe Kapitel 3.2) weist sowohl eine Schallleitungsstörung als auch eine retrokocheleäre Hörstörung auf. Aus diesem Grund ergeben sich in der Tabelle insgesamt sechs pathologische Diagnosen, obwohl nur bei fünf Patienten auffällige audiometrische Vorbefunde erhoben worden sind.

Von den 21 Patienten, die nicht an der Studie teilgenommen haben, liegen bei vier Patienten audiometrische Vorbefunde vor. Von diesen vier Patienten zeigt ein

Patient einen auffälligen Vorbefund im Sinne einer beidseitig geringgradigen Schalleitungsstörung bei beidseitigen Paukenergüssen.

4.2.4 Eigene audiometrische Untersuchungen

Anlässlich der pädaudiologischen Untersuchung wird das Hörvermögen der LCH-Patienten mit diversen audiometrischen Tests abgeklärt, die im einzelnen in Tab. 5 zusammengefasst sind.

Tab. 5: audiometrische Tests der aktuellen Untersuchungen der LCH-Patienten

Audiometrischer Test	Anzahl der untersuchten LCH-Patienten:		Alter bei Untersuchung in Jahren	Mittelwert des Alters bei Untersuchung in Jahren	Standardabweichung des Alters bei Untersuchung in Jahren
	rechtes Ohr	linkes Ohr			
Tonaudiometrie im freien Schallfeld	3		0,3-3,5	2,35	1,5
Tonaudiometrie über Kopfhörer	27	26	3,2-33,7	15,8	7,0
Tympanometrie	29	30	0,3-33,7	14,4	7,86
Stapediusreflexschwellenbestimmung	27	27	3,2-33,7	15,1	7,5
TEOAE's	29	28	0,3-33,7	14,2	8,0
DPOAE's	29	29	0,3-33,7	14,2	8,0
überschwellige Latenz-BERA	4	4	3,2-11,4	8,35	3,2

Eine überschwellige Latenz-BERA wird bei insgesamt vier Patienten aus folgenden Gründen durchgeführt:

- bei zwei Patienten aufgrund von Veränderungen des Gehirns, die in MRT-Untersuchungen des Schädels beschrieben wurden (siehe Kapitel 3.2 und 3.3)
- bei einer Patientin wegen einer Hypophysenzyste (initial vermutete, später nicht bestätigte LCH-Manifestation)

- Bei einem Patienten infolge von Veränderungen des Gehirns (siehe Kapitel 3.1). Dieser Junge leidet zusätzlich unter einer bekannten einseitigen Surditas und zeigte initial einen LCH-Befall der Felsenbeine beidseits sowie der Schädelbasis beidseits.

Es besteht eine Differenz hinsichtlich der Anzahl von Untersuchungen der rechten und linken Ohren, da einige Patienten nicht alle Untersuchungen toleriert haben bzw. die Untersuchungen nicht durchführbar waren. Dies lässt sich durch folgende Gründe erklären:

- Bei bekannter Surditas links wird in einem Fall links keine Tonaudiometrie über Kopfhörer durchgeführt.
- Eine Tympanometrie wird in einem Fall nur links durchgeführt, da im rechten Ohr die Bestimmung bei liegendem Paukenröhrchen nicht möglich ist.
- Die Stapediusreflexschwellenbestimmung ist bei zwei Kindern beidseits nicht möglich (in einem Fall wegen Unruhe des Kindes, in dem anderen Fall aufgrund liegender Paukenröhrchen). Bei zwei weiteren Patienten können bei Cerumen obturans rechts bzw. links auf der entsprechenden Seite keine Stapediusreflexschwellen bestimmt werden.
- Die TEOAE's können bei zwei Patienten aufgrund von Cerumen obturans beidseits bzw. linksseitig nicht bestimmt werden.
- Die DPOAE's sind bei einer Patientin wegen beidseitigem Cerumen obturans nicht zu bestimmen.

Von den 30 untersuchten LCH-Patienten sind bei 13 Patienten alle audiologischen Untersuchungen unauffällig.

14 Patienten zeigen minimal auffällige Ergebnisse, so dass das Hörvermögen nicht wesentlich beeinträchtigt ist:

Im Einzelnen handelt es sich bei drei dieser 14 Patienten um knapp geringgradige Schallleitungsstörungen. Bei einem Patienten ist ein Ohr, bei den anderen zwei Patienten sind beide Ohren betroffen.

Bei sieben Patienten liegen geringgradige Schallempfindungsstörungen vor. Bei fünf dieser Patienten ist ein Ohr, bei zwei Patienten sind beide Ohren betroffen. Insgesamt sind folgende Frequenzbereiche betroffen: bei einem Ohr der Bereich von 3-8 kHz, bei zwei Ohren der Bereich um 4 kHz, ebenfalls bei zwei Ohren der Bereich von 6-8 kHz und bei vier Ohren der Bereich von 8 kHz.

Die kontralateralen Stapediusreflexschwellen sind bei einer Patientin beidseits erhöht. Bei einem weiteren Patient lassen sich nur die links kontralateralen Stapediusreflexe bei 0,5 und 1 kHz erschwert auslösen. Die übrigen Hörbefunde dieser beiden Patienten sind sämtlich unauffällig (siehe auch Kapitel 4.2.6).

Eine geringgradige Tubenbelüftungsstörung beidseits mit nicht ausreichend reproduzierbaren TEOAE's beidseits liegt bei einem Patienten vor.

Einer der 14 Patienten weist eine geringgradige Schallempfindungsstörung links auf, die mit beidseits nicht ausreichend reproduzierbaren TEOAE's, beidseits nicht ausreichend reproduzierbaren DPOAE's (zwischen 1,5 und 4 kHz) sowie beidseits nicht ableitbaren ipsilateralen Stapediusreflexschwellen für 3-4 kHz kombiniert ist.

Drei der 30 LCH-Patienten weisen pathologische Befunde im Sinne einer signifikanten Hörstörung (Definition siehe Kapitel 2.3) auf:

Ein Patient zeigt bei unauffälligem kochleären Hörvermögen pathologische zentrale Reizleitzeiten (siehe Kapitel 3.3). Bei dem zweiten Patient liegen ebenfalls bei unauffälligem kochleären Hörvermögen pathologische zentrale Reizleitzeiten sowie eine beidseits geringgradige Schalleitungsstörung vor (siehe Kapitel 3.2). Der dritte Patient ist auf dem linken Ohr an Taubheit grenzend schwerhörig. Auf dem rechten Ohr liegt eine geringgradig kombinierte Schwerhörigkeit mit deutlichem Hochtonabfall und einer Schalleitungskomponente vor. Auch dieser Patient zeigt beidseits pathologische zentrale Reizleitzeiten (siehe Kapitel 3.1).

Die Prävalenz (Pr_{LCH}) der signifikanten Hörstörungen entspricht: $Pr_{LCH} = 3/30 = 0.1$.

Allen Patienten mit auffälligen audiometrischen Befunden werden regelmäßige HNO-ärztliche bzw. pädaudiologische Untersuchungen angeraten.

Für unsere Studie sind insbesondere die Hörstörungen mit Innenohrproblematik sowie die zentralen Hörstörungen von Bedeutung. Diese Störungen sind zumeist irreversibel und stellen somit eine bleibende Beeinträchtigung für den Patienten dar. Tab. 6 zeigt eine Übersicht über die mittelohrbedingten, innenohrbedingten und zentralen Hörstörungen.

Tab. 6: Klassifikation der Schwerhörigkeitstypen

		Anzahl der Patienten	nur rechtes Ohr betroffen	nur linkes Ohr betroffen	beide Ohren betroffen
unauffälliges Hörvermögen	sämtliche Hörbefunde unauffällig	13	0	0	0
	mit nicht auslösbaren Stapediusreflexen unklarer Genese	2	0	0	2
geringgradige Schalleitungsstörung		4	1	0	3
Schallempfindungsstörung	geringgradige cochleäre Hörstörung	8	2	4	2
	zentrale Hörstörung (siehe Kapitel 3.3)	1	0	0	1
kombinierte Hörstörung (siehe auch Kapitel 3.1 und 3.2)		2	0	0	2

4.2.5 Vergleich der retrospektiven und aktuellen audiometrischen Messungen

Für die sechs Patienten mit unauffälligen Vorbefunden ergeben sich bei der aktuellen Untersuchung folgende Ergebnisse:

Bei vier Patienten sind die Befunde erneut unauffällig.

Bei einer Patientin besteht aktuell eine geringgradige Schallempfindungsstörung rechts zwischen 3 und 8 kHz.

Anlässlich der aktuellen Untersuchung zeigen sich bei einem Patienten erstmalig pathologische zentrale akustische Reizleitzeiten bei unauffälligem kochleären Hörvermögen (siehe auch Kapitel 3.3).

Bei den fünf Patienten mit auffälligen Vorbefunden ist die Entwicklung des Hörvermögens uneinheitlich:

Eine Patientin zeigt in der Voruntersuchung erhöhte Stapediusreflexschwellen beidseits sowie mangelhaft reproduzierbare TEOAE's rechts. Anlässlich der aktuellen Untersuchung sind die TEOAE's beidseits normal, die Stapediusreflexschwellen sind beidseits noch immer erhöht, jedoch links besser auslösbar als bei den Vorbefunden. Es ist somit zu einer geringen Befundverbesserung gekommen.

Ein Patient weist im Alter von 1,4 Jahren knapp altersgemäße Hörreaktionen in der Freifeldaudiometrie (35-40 dB) auf. Im Rahmen der aktuellen Untersuchung ist der Patient nun 3,3 Jahre alt. In der Tonaudiometrie im freien Schallfeld zeigt er um 10 dB verbesserte Hörreaktionen, die jedoch aufgrund des höheren Alters immer noch als nur knapp altersgemäß eingestuft werden können. Es besteht eine geringgradige Schallleitungsstörung beidseits.

Bei einem Patient besteht im Vergleich zum Vorbefund ein Status idem (siehe auch Kapitel 3.1).

Der Patient, bei dem in den Vorbefunden eine Schallleitungsstörung beidseits sowie pathologische zentrale Reizleitzeiten diagnostiziert wurden, weist bei der aktuellen Untersuchung eine Progredienz der zentralen akustischen Reizleitzeiten auf. Außerdem besteht noch immer eine Schallleitungsstörung von 5-10 dB pantonal auf beiden Ohren (siehe auch Kapitel 3.2).

Ein Patient zeigt bei der Voruntersuchung im Alter von 0,4 Jahren eine Schallleitungsstörung links. Bei der aktuellen Untersuchung ist er 9,9 Jahre alt. Es besteht kein Hinweis mehr auf eine Schallleitungsstörung, dafür besteht nun eine geringgradige Schallempfindungsstörung ab 8 kHz beidseits.

4.2.6 Ausgefallene Stapediusreflexe bzw. erhöhte Stapediusreflexschwellen bei sonst normalem Hörvermögen

Insgesamt lassen sich bei zwei LCH-Patienten erhöhte Stapediusreflexschwellen beidseits bzw. nicht auslösbare Stapediusreflexe rechts mit erhöhten Stapediusreflexschwellen links nachweisen (siehe auch Kapitel 4.2.4).

Voraussetzung für die Auslösbarkeit von Stapediusreflexen sind ein intaktes Mittel- und Innenohr sowie die Unversehrtheit der Hirnnerven VII (N. facialis) und VIII (N. vestibulocochlearis). Bei unseren Patienten mit nicht auslösbaren Stapediusreflexen können mit den durchgeführten Untersuchungen beidseits unauffällige Mittel- und Innenohrfunktionen nachgewiesen werden. Die Ursache für den Ausfall der Stapediusreflexe liegt daher vermutlich im Bereich des Hirnstamms oder der Hirnnerven VII bzw. VIII. Eine Bildgebung wäre zum sicheren Ausschluss einer retrokochleären Raumforderung oder einer neurologischen Systemerkrankung indiziert gewesen. Da eine sichere Abklärung der genauen Ursache jedoch sehr zeit- und kostenintensiv gewesen wäre und die Patienten in ihrem Hörvermögen sowie in ihrem Allgemeinzustand nicht eingeschränkt waren, wurde im Rahmen der Studie auf eine weitere Abklärung verzichtet.

4.2.7 Zusammenfassung der audiometrischen Befunde der 30 LCH-Patienten

- Bei 27 der 30 LCH-Patienten lässt sich eine signifikante Hörstörung ausschließen. Ein Risiko für eine audiogen bedingte Sprachentwicklungsverzögerung besteht bei diesen Patienten nicht.
- Drei Jungen (10%) von den 30 LCH-Patienten zeigen ein signifikant eingeschränktes Hörvermögen (Definition siehe Kapitel 2.4). Die Prävalenz (Pr_{LCH}) der signifikanten Hörstörungen entspricht somit $Pr_{LCH} = 3/30 = 0.1$.

Eines dieser drei Kinder weist auf dem rechten Ohr eine mittelohrbedingte Schallleitungsstörung sowie eine kochleäre und zentrale Hörstörung auf. Das linke Ohr ist von einer an Taubheit grenzenden kochleären Hörstörung betroffen (siehe Kapitel 3.1). Bei den beiden anderen Jungen liegt eine zentrale Hörstörung beidseits vor (siehe Kapitel 3.2 und 3.3).

Aufgrund der zentralen Hörstörung bei diesen drei Patienten muss von einem Risiko für eine Sprachentwicklungsverzögerung ausgegangen werden.

- Bei zwei der drei Patienten war die signifikante Hörstörung zuvor schon bekannt. Bei dem einen dieser beiden Patienten wurde vorab eine Sprachentwicklungsverzögerung diagnostiziert. Der andere der beiden Patienten zeigt bei der aktuellen Untersuchung eine Progredienz der zentralen Hörstörung. Die Sprachentwicklung dieses Kindes ist zum Untersuchungszeitpunkt unauffällig. Der dritte Patient, dessen signifikante Hörstörung zuvor noch nicht bekannt war, weist ebenfalls eine Sprachentwicklungsverzögerung auf.
- Außerdem sind zwei LCH-Patienten hervorzuheben, bei denen eine fehlende Auslösbarkeit von Stapediusreflexen bzw. erhöhte Stapediusreflexschwellen unklarer Genese beobachtet werden (siehe Kapitel 4.2.6).

4.3 Untersuchungsergebnisse bei 21 ALL-Patienten als Vergleichsgruppe

Es können 23 Kontrollpartner mit der Diagnose ALL ausfindig gemacht werden, die bezüglich Geschlecht, Diagnosezeitpunkt und Erkrankungsalter mit einem der LCH-Patienten übereinstimmen (siehe Kapitel 2.1.1.2).

Für sieben LCH-Patienten können keine passenden Kontrollpartner gefunden werden. Hierfür sind folgende Gründe ausschlaggebend:

1. Die sieben LCH-Patienten sind zum Zeitpunkt unserer Studie älter als 20 Jahre (Geburtsjahrgang 1980 und früher). Mit diesem Lebensalter vergleichbare ALL-Patienten gibt es wenige, da die Letalität bei ALL vor 20 bis 25 Jahren höher war als heute. Die Anzahl der noch lebenden ALL-Patienten aus dieser Zeit ist somit relativ gering.
2. Zusätzlich kam es bei fünf dieser sieben LCH-Patienten erst im höheren Lebensalter (elf Jahre und älter) zur Erstmanifestation der Erkrankung. Die vergleichbaren ALL-Patienten erhalten, im Gegensatz zu den LCH-Patienten, protokollgemäß eine prophylaktische Schädelbestrahlung (siehe Kapitel 1.6). Da jedoch nur zwei unserer LCH-Patienten eine Schädelbestrahlung erhalten haben, entfallen viele ALL-Patienten als mögliche Kontrollpartner.

Von den 23 gefundenen Kontrollpartnern sind zwei Patienten nicht bereit, an der Studie teilzunehmen. Somit werden insgesamt 21 ALL-Patienten in der Zeit vom 29.01.2002 bis zum 24.09.2002 im Rahmen dieser Studie audiologisch untersucht.

4.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Alter der 21 ALL-Patienten liegt bei der Untersuchung zwischen 2,5 und 21,5 Jahren (arithmetisches Mittel: 11,6 Jahre, Standardabweichung: 4,7 Jahre, Median: 11,8 Jahre, Range: 19,0 Jahre). Bei Erstdiagnose sind die Patienten minimal 1,1 Jahr bis maximal 14,5 Jahre alt (arithmetisches Mittel: 5,0 Jahre, Standardabweichung: 3,9 Jahre, Median: 3,8 Jahre, Range: 13,4 Jahre). Das Intervall zwischen Zeitpunkt der Erstdiagnose und Untersuchung variiert zwischen 3 Monaten und 13,8 Jahren (arithmetisches Mittel: 6,6 Jahre, Standardabweichung:

3,8 Jahre, Median: 11,8 Jahre, Range: 19,0 Jahre). Analog der LCH-Gruppe wird die Kontrollgruppe hinsichtlich des Geschlechts unterteilt:

Es werden 12 männliche und neun weibliche ALL-Patienten untersucht. Unsere männlichen Patienten sind bei der Untersuchung 2,5 bis 21,5 Jahre alt (arithmetisches Mittel: 11,1 Jahre, Standardabweichung: 4,9 Jahre, Median: 11,6 Jahre, Range: 19,0 Jahre), die weiblichen Patienten 5,2 bis 20,1 Jahre (arithmetisches Mittel: 12,3 Jahre, Standardabweichung: 4,1 Jahre, Median: 11,8 Jahre, Range: 14,9 Jahre).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind die männlichen Patienten minimal 1,1 Jahr und maximal 8,6 Jahre alt (arithmetisches Mittel: 3,4 Jahre, Standardabweichung: 2,5 Jahre, Median: 2,2 Jahre, Range: 7,5 Jahre), die weiblichen Patienten 1,8 bis 14,5 Jahre (arithmetisches Mittel: 7,1 Jahre, Standardabweichung: 4,4 Jahre, Median: 6,6 Jahre, Range: 12,7 Jahre).

Das Intervall zwischen Erstdiagnose und Untersuchung beträgt bei den männlichen Patienten 7 Monate bis 13,8 Jahre (arithmetisches Mittel: 7,7 Jahre, Standardabweichung: 4,2 Jahre, Median: 7,5 Jahre, Range: 13,1 Jahre), bei den weiblichen Patienten 3 Monate bis 9,2 Jahre (arithmetisches Mittel: 5,1 Jahre, Standardabweichung: 2,5 Jahre, Median: 5,4 Jahre, Range: 8,9 Jahre).

Da die ALL-Patienten gemäß den in Kapitel 2.1.1.2 beschriebenen Kriterien ermittelt wurden, sind sie mit der LCH-Gruppe vergleichbar.

4.3.2 Therapie und Krankheitsverlauf

Gemäß der in Kapitel 2.1.2 beschriebenen Einteilung, werden die ALL-Patienten hinsichtlich des Risikos für eine Hörstörung der Gruppe 2 zugeordnet.

Alle 21 ALL-Patienten erhielten eine Chemotherapie. Bei einem der 21 ALL-Patienten wurde (im Rahmen eines Hodenrezidivs rechts) zusätzlich zur Chemotherapie eine Orchiektomie rechts sowie eine prophylaktische Bestrahlung des linken Hodens durchgeführt. Ein weiterer Patient erhielt neben Chemotherapie eine prophylaktische Schädelbestrahlung.

Zum Zeitpunkt unserer Untersuchung ist die Therapie bei 18 der 21 ALL-Patienten abgeschlossen, sie befinden sich in Remission.

Drei der 21 ALL-Patienten erhalten zum Untersuchungszeitpunkt noch Chemotherapie. Dabei handelt es sich in zwei Fällen um die initiale Therapie sowie in einem Fall um eine Rezidivbehandlung bei Hodenrezidiv. Diese drei Patienten befinden sich in Remission unter laufender Therapie.

4.3.3 Retrospektive audiometrische Daten

Für zwei der 21 ALL-Patienten liegen verwertbare Vorbefunde vor:

Bei einem Kind erfolgt die audiometrische Untersuchung unmittelbar vor Beginn der Chemotherapie. Es zeigt sich ein unauffälliges Hörvermögen mit einer rechtsseitigen, minimalen Tubenbelüftungsstörung. Das Kind ist zum Zeitpunkt dieser Voruntersuchung 1,8 Jahre alt.

Der zweite Patient befindet sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in der Dauertherapiephase der Chemotherapie und zeigt ein unauffälliges Hörvermögen.

Tab. 8 gibt eine Übersicht über die im Rahmen der Aktenauswertung gefundenen audiometrischen Untersuchungen.

Tab. 8: im Rahmen der Aktenauswertung berücksichtigte audiometrische Untersuchungen

Patient	1	2
Audiometrische Untersuchungsmethoden		
Tonaudiometrie im freien Schallfeld	1	0
Tonaudiometrie über Kopfhörer	0	1
Tympanogramm	1	1
Stapediusreflexschwellenbestimmung	1	1
TEOAE's	1	0

Alle im Rahmen der Aktenauswertung berücksichtigten audiometrischen Untersuchungen waren unauffällig, keiner der Befunde ist als pathologisch zu werten.

4.3.4 Eigene audiometrische Untersuchungen

Bei den ALL-Patienten werden im Rahmen der audiometrischen Untersuchungen die gleichen Hörtests durchgeführt wie bei den LCH-Patienten. Die Ergebnisse dieser Hörtestbatterie sind in Tab. 9 zusammengestellt.

Tab. 9: audiometrische Tests der aktuellen Untersuchungen der ALL-Patienten

Audiometrischer Test	Anzahl der untersuchten ALL-Patienten:		Alter bei Untersuchung in Jahren	Mittelwert des Alters bei Untersuchung in Jahren	Standardabweichung des Alters bei Untersuchung in Jahren
	rechtes Ohr	linkes Ohr			
Tonaudiometrie im freien Schallfeld	1		2,5		
Tonaudiometrie über Kopfhörer	20	20	5,1-21,5	12,1	4,2
Tympanometrie	21	21	2,5-21,5	11,6	4,7
Stapediusreflexschwellenbestimmung	21	21	2,5-21,5	11,6	4,7
TEOAE's	21	21	2,5-21,5	11,6	4,7
DPOAE's	20	20	2,5-21,5	11,7	4,8
überschwellige Latenz-BERA	1	1	13,4		

Bei einer Patientin mit ansonsten unauffälligen Untersuchungsbefunden werden keine DPOAE's bestimmt. Da diese Patientin erst nachträglich in die Studie aufgenommen wird und kein Hinweis auf eine Hörstörung besteht, wird von einer erneuten Einbestellung für die Messung der DPOAE's abgesehen.

Gemäß den in Kapitel 2.2.2 beschriebenen Kriterien besteht bei einem der ALL-Patienten eine Indikation für eine überschwellige Latenz-BERA. Dieser Patient zeigte in einer MRT-Untersuchung des Schädels zerebrale Veränderungen (diffuse Marklagerschädigungen) im Sinne einer Leukoenzephalopathie nach Chemotherapie. Bei klinisch guter Entwicklung wurde bei diesem Patienten auf eine erneute Bildgebung verzichtet.

12 der 21 ALL-Patienten weisen unauffällige Untersuchungsergebnisse auf. Insbesondere der Patient mit zerebralen Veränderungen zeigt ein unauffälliges peripheres und zentrales Hörvermögen.

Neun Patienten zeigen dagegen minimal auffällige Untersuchungsergebnisse, die im Folgenden beschrieben werden:

Einer dieser neun Patienten weist bei normalem Hörvermögen eine beidseitige Tubenbelüftungsstörung auf.

Bei einem weiteren Patienten lassen sich rechts ipsilateral ab 2 kHz und links ipsilateral bei 4 kHz keine Stapediusreflexe auslösen. Das Hörvermögen ist jedoch unbeeinträchtigt.

Bei einem Patienten können beidseits keine Stapediusreflexe ausgelöst werden. Zusätzlich liegt eine Tubenbelüftungsstörung rechts vor.

Eine Patientin weist rechts eine geringgradige Tubenbelüftungsstörung auf sowie links eine angedeutete Schallempfindungsstörung im Hochtonbereich. Die DPOAE's sind rechts zwischen 2,5 und 5 kHz nicht ableitbar.

Ein Patient zeigt eine einseitig geringgradige Schallempfindungsstörung im tiefen und mittleren Frequenzbereich.

Bei einem weiteren Patient bestehen eine geringgradige Schallempfindungsstörung links sowie rechts nicht ausreichend reproduzierbare TEOAE's und nur bis 4 kHz reproduzierbare DPOAE's. Diese Befunde könnten für einen beidseits beginnenden Schaden der äußeren Haarzellen sprechen.

Eine Patientin zeigt eine geringgradige Schallempfindungsstörung im Hochtonbereich auf dem rechten Ohr sowie eine pantonale Schalleitungsstörung von 10-20 dB mit einer erheblichen Tubenbelüftungsstörung links.

Ein Patient leidet rechts an einer mittelgradigen Hochton-Schallempfindungsstörung sowie links an einer geringgradigen Schallempfindungsstörung im hohen und mittleren Frequenzbereich. Ein signifikanter Hörverlust besteht bei ihm nicht.

Eine Patientin beklagt ein seit zwei Wochen bestehendes Ohrgeräusch auf dem rechten Ohr. Auf diesem Ohr ist eine geringgradige Schallempfindungsstörung feststellbar. Es kann sich aufgrund des Tinnitus entweder um eine Pseudo-

Hörstörung oder aber um einen echten Haarzellschaden handeln. Der Patientin wird eine sofortige Tinnitusabklärung bei einem HNO-Arzt angeraten.

Keiner der ALL-Patienten weist eine signifikante Hörstörung auf, die Prävalenz von signifikanten Hörstörungen bei ALL-Patienten (Pr_{ALL}) beträgt somit $0/21 = 0$

Allen Patienten mit auffälligen audiometrischen Untersuchungsergebnissen wird eine regelmäßige HNO-ärztliche Untersuchung empfohlen.

Analog zur LCH-Gruppe (siehe Tab. 6, Kapitel 4.2.4) werden die mittelohrbedingten, innenohrbedingten und zentralen Hörstörungen der 21 ALL-Patienten in Tab. 10 als Übersicht zusammengestellt.

Tab. 10: Klassifikation der Schwerhörigkeitstypen der ALL-Patienten

		Anzahl der Patienten	nur rechtes Ohr betroffen	nur linkes Ohr betroffen	beide Ohren betroffen
unauffälliges Hörvermögen	sämtliche Hörbefunde unauffällig	12	0	0	12
	mit nicht auslösbaren Stapediusreflexen bzw. erhöhten Stapediusreflexschwellen unklarer Genese	2	0	0	2
geringgradige Schallleitungsstörung		2	1	0	1
Schallempfindungsstörung	geringgradige kochleäre Hörstörung	3	0	2	1
	zentrale Hörstörung	0	0	0	0
	geringgradige kochleäre Hörstörung mit Tinnitus	1	1	0	0
kombinierte Hörstörung (rechts: knapp geringgradige SES; links: geringgradige SLS)		1	0	0	1

Da es sich um eine Fall-Kontroll-Studie handelt, sollen im Folgenden die 21 LCH-Patienten ihren 21 ALL-Kontrollpartnern in Form einer 4-Felder-Tafel gegenübergestellt werden (50):

		ALL-Patienten (Anzahl)	
		0	1
LCH-Patienten (Anzahl)	0	18	0
	1	3	0

0: Es liegt keine signifikante Hörstörung vor.
 1: Eine signifikante Hörstörung liegt vor.

Bei 18 Kontrollpartnern weist weder ein LCH-Patient noch ein ALL-Patient eine signifikante Hörstörung auf. Bei drei Kontrollpartnern zeigen die LCH-Patienten jeweils eine signifikante Hörstörung, die entsprechenden ALL-Patienten nicht. Mit dem McNemar-Test (50) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Häufigkeit von signifikanten Hörstörungen bei LCH-Patienten im Vergleich zur Häufigkeit von signifikanten Hörstörungen bei ALL-Patienten, da $p=0,25$ ($p > 0,05$) ist.

4.3.5 Vergleich der retrospektiven und aktuellen audiometrischen Messungen

Der erste Patient (siehe Tab. 8, Kapitel 4.3.3) befindet sich zum Zeitpunkt der aktuellen audiometrischen Untersuchung in Dauertherapie und ist nun 2,5 Jahre alt. Das Freifeldaudiogramm zeigt noch immer altersentsprechende Hörreaktionen, die minimale einseitige Tubenbelüftungsstörung ist nicht mehr nachweisbar.

Bei dem zweiten Patient (siehe Tab. 8, Kapitel 4.3.3) ist die Therapie zum Zeitpunkt der aktuellen Untersuchung beendet. Im Vergleich zur Voruntersuchung liegt nun eine beidseitige Tubenbelüftungsstörung vor. Das Hörvermögen ist noch immer unauffällig.

In beiden Fällen ist das Hörvermögen im Rahmen der Chemotherapie gleich geblieben.

4.3.6 Zusammenfassung der audiometrischen Befunde der ALL-Patienten

- Bei keinem der 21 ALL-Patienten wird eine schwerwiegende Hörstörung im Sinne eines signifikanten Hörverlustes (siehe Kapitel 2.4) festgestellt. Ein audiogen bedingtes Risiko für eine Sprachentwicklungsverzögerung besteht somit für keinen der ALL-Patienten.
- Die Prävalenz von Hörstörungen bei ALL-Patienten (Pr_{ALL}) beträgt 0.
- Ein ALL-Patient bietet radiologisch Zeichen einer Leukoenzephalopathie. Er weist ein unauffälliges peripheres und zentrales Hörvermögen auf.
- Zwei Patienten zeigen auffällige Stapediusreflexschwellen. Bei dem einen Patient bestehen beidseits erhöhte Stapediusreflexschwellen, bei dem anderen Patient lassen sich beidseits keine Reflexe auslösen. Wie bei den LCH-Patienten (siehe Kapitel 4.2.6) bleibt die Genese dieser Störung unbekannt, da bei klinischem Wohlbefinden auf eine erneute zerebrale Bildgebung verzichtet wird.
- Bei einer Patientin besteht ein Tinnitus des rechten Ohres mit geringgradiger kochleärer Hörstörung auf dem betroffenen Ohr.

5. Diskussion

Grundlage dieser Arbeit ist die Frage nach der Häufigkeit von Hörstörungen bei der Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH). Um eine Aussage über die Prävalenz von Hörstörungen bei LCH machen zu können, ist zum einen die Gegenüberstellung mit der Häufigkeit von Hörstörungen in der Normalbevölkerung erforderlich (siehe Kapitel 5.1.2). Zum anderen ist der Vergleich mit einer Kontrollgruppe notwendig, da Hörstörungen bei einer LCH durch die Erkrankung selbst oder aber durch die Therapie bedingt sein können. Als Kontrollgruppe wurden Patienten gewählt, die an einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) erkrankt waren (siehe Kapitel 1.6 und 5.3), da diese Patienten in der Phase der Dauertherapie die gleichen Medikamente erhalten wie LCH-Patienten (Methotrexat, 6-Mercaptopurin) und ebenfalls teilweise eine Schädelbestrahlung bekommen. Somit können die Folgen der Erkrankung bzw. der Therapie auf das Hörvermögen voneinander abgegrenzt werden.

Ergänzend wird das Risiko für das Auftreten einer Hörstörung bei einer Langerhans-Zell-Histiozytose genauer verifiziert, indem Risikofaktoren für die Entstehung einer Hörstörung erarbeitet werden. Diese Risikofaktoren können zum einen als prognostisches Kriterium eingesetzt werden. Zum anderen kann damit eine Entscheidung über die Notwendigkeit regelmäßiger pädaudiologischer Mitbetreuung getroffen werden.

5.1 Weisen Kinder mit LCH ein erhöhtes Risiko für eine Schwerhörigkeit auf?

5.1.1 Prävalenz von signifikanten Hörstörungen bei LCH-Patienten

Bezüglich dieser Fragestellung wurde die Häufigkeit von signifikanten Hörstörungen in unserem Patientenkollektiv ermittelt. Es ergibt sich in unserer Studie eine Prävalenz (Pr_{LCH}) signifikanter Hörstörungen von 0.1 (siehe Kapitel 4.2.4). Dieses Ergebnis soll im Folgenden den Aussagen anderer Autoren gegenübergestellt werden.

Eine solche Gegenüberstellung ist problematisch, weil in der Literatur nur wenige Angaben über Hörstörungen bei LCH gemacht werden. Insgesamt wurden 23 Literaturstellen mit Aussagen über Hörstörungen bei LCH gesammelt, die im Zeitraum von 1944 bis 2004 veröffentlicht wurden. Es existieren in der Literatur keine konkreten Zahlenangaben über die Prävalenz von Hörstörungen bei LCH-Patienten.

Um dem Leser eine detaillierte Übersicht über die Literaturquellen zu geben, wird auf Tab. 13 verwiesen. Anschließend erfolgt eine Darstellung in Textform.

Tab. 13: Literaturangaben zur Häufigkeit von Hörstörungen bei Patienten mit LCH

Autor	Anzahl Hörstörungen/ alle LCH-Patienten	Lokalisation der Hörstörungen			
		Schallleitungsstörungen	sensorineurale Hörstörungen	kombinierte Hörstörungen sowie Hörstörungen mit unklarer Lokalisation	pathologische zentrale Reizleitzeiten
Al-Ammar et al. (1999)	2/20	1 "bilateral conductive hearing loss"		1 "profound mixed hearing loss" links	
Angeli et al. (1996)	1/1			1 "moderate mixed hearing loss on the left side"	
Anonsen et al. (1987)	0/24		0 "No patient experienced...SNHL"		
Arcand et al. (1985)	1/1	1 "35 dB conductive hearing loss on the right and normal hearing on the left"			
Cunningham et al. (1988)	1/1		1 "profound deafness on the right and severe sensorineural loss with preserved discrimination in the left ear"		
Cunningham et al. (1989)	2/62		1 "complete right SNHL"	1 "moderate conductive hearing loss bilaterally" sowie Hochtonabfall (keine Seitenangabe)	
Ginsberg et al. (1988)	0/1				
Goldsmith et al. (1993)	1/1		1 "profound left SNHL, with normal hearing on the right ear"		

Autor	Anzahl Hörstörungen/ alle LCH-Patienten	Lokalisation der Hörstörungen			
		Schallleitungsstörungen	sensorineurale Hörstörungen	kombinierte Hörstörungen sowie Hörstörungen mit unklarer Lokalisation	pathologische zentrale Reizleitzeiten
Hermans et al. (1994)	1/3	1 "conductive hearing loss of 35 dB", keine Seitenangabe, aber da nur Befall des li. Os temporale wahrscheinlich SLS li.			
Irving et al. (1994)	5/131	1 "40 dB hearing loss" (wahrscheinlich einseitig), 1 "bilateral conductive hearing loss 70 dB/40 dB"	1 "mild bilateral SNHL", 2 "total SNHL" (keine Seitenangabe)		
Kimmelman et al. (1984)	1/1		"profound hearing loss bilaterally", keine Angaben zur Lokalisation; Hörverlust evtl. durch Operation bedingt		
Klemm et al. (2004)	0/1				
Levy et al. (1980)	2/2		1 "remnants of hearing in the right ear" sowie "total hearing loss on the left ear" 1 "remnants of hearing capacity on bone conduction in the left ear and total hearing loss in the right ear"		

Autor	Anzahl Hörstörungen/ alle LCH-Patienten	Lokalisation der Hörstörungen			
		Schallleitungsstörungen	sensorineurale Hörstörungen	kombinierte Hörstörungen sowie Hörstörungen mit unklarer Lokalisation	pathologische zentrale Reizleitzeiten
McCaffrey et al. (1979)	2/147 keine Zahlenangabe, aber 22 Pat. mit otologischer Manifestation entsprechend 15% aller Pat.; also ca. 147 Pat. insg.		2 einseitige SNHL (bei 1 Pat. SNHL von 30-80 dB)		
Nanduri et al. (1998)	2/276			1 "mild to moderate predominantly SNHL on the right, but a profound hearing loss on the left"	
Osborne et al. (1944)	1/1	wahrscheinlich SLS li. oder kombinierte Hörstörung			
Poe et al. (1994)	3/30				3 "Brain stem auditory evoked responses were abnormal..."
Postovsky et al. (2001)	0/1				

Autor	Anzahl Hörstörungen/ alle LCH-Patienten	Lokalisation der Hörstörungen			
		Schallleitungsstörungen	sensorineurale Hörstörungen	kombinierte Hörstörungen sowie Hörstörungen mit unklarer Lokalisation	pathologische zentrale Reizleitzeiten
Quesada et al. (1990)	2/2	1 "right conductive hearing loss" 1 "conductive hearing loss" bds.			
Toohill et al. (1973)	2/3	1 "a 40 decibel air-bone gap with excellent cochlear function" re. mit Destruktion der Gehörknöchelchenkette; keine Angaben zu linkem Ohr	1 "profound SNHL remains in the left ear, but hearing in the right ear is near normal"		
Tos (1966) Literaturübersicht von 1932 bis 1960	35/500	5 einseitig (keine Seitenangabe)	8, davon 7 bds.	22 vom Autor als "deafness of unknown type" bezeichnete Hörstörungen, davon 13 bds	
van Baarle (1976)	1/1		1 "perceptive loss of mean 20 dB in the speech-frequencies, on the right side"		
Vourtsi et al. (1998)	1/1		1 "left sensorineural hearing loss"		
Insgesamt:	65/1211	14	22	4+22	3

Bei Auswertung der Literatur (2, 3, 4, 5, 7, 15, 16, 27, 28, 42, 51, 57, 60, 66, 72, 77, 80, 84, 85, 87, 102, 103, 106) ist auffällig, dass der Begriff „sensorineurale

Hörstörung“ häufig gebraucht wird, jedoch oftmals nicht zwischen kochleärer, neuraler oder zentraler Lokalisation der Hörstörung unterschieden wird.

Manche der oben genannten Autoren beschreiben das Hörvermögen eines Patienten bei Diagnose sowie nach Abschluss der Therapie. In solchen Fällen wird nur das Hörvermögen nach Abschluss der Therapie berücksichtigt, da insbesondere die persistierenden Hörstörungen von Bedeutung sind, weil sie die Sprachentwicklung eines Kindes negativ beeinflussen können.

Die hier genannten Literaturangaben enthalten sowohl Kasuistiken, als auch Studien und eine Metaanalyse. Ein Vergleich dieser Publikationen ist problematisch, da sie einen großen Zeitraum von 60 Jahren umfassen und somit weder einheitliche Untersuchungsstandards noch einheitliche Bewertungskriterien bestehen. Aus diesen Gründen ist es auch nicht sinnvoll eine Prävalenz von Hörstörungen bei LCH nach Literaturangaben zu berechnen.

Die oben aufgeführte Literatur umfasst ein Kollektiv von 1211 (100%) Patienten. Davon weisen insgesamt 65 Patienten (5,4%) folgende Hörstörungen auf: Bei 14 Patienten (1,2%) bestehen Schallleitungsstörungen, bei 22 Patienten (1,8%) sensorineurale Hörstörungen, bei vier Patienten (0,3%) kombinierte Hörstörungen, bei 22 Patienten (1,8%) „deafness of unknown type“ (103) sowie bei drei Patienten (0,25%) zentrale Hörstörungen.

Zu einigen Literaturquellen sind Anmerkungen erforderlich, die bei der Beurteilung der Literaturangaben von Bedeutung sind:

Im Rahmen der Literaturrecherche fiel auf, dass Cunningham et al. in den Artikeln von 1988 und 1989 (15, 16) unter anderem zwei identische Fallbeispiele vorstellten. Bei unserer Auswertung wurden diese beiden Fallbeispiele nur einmal berücksichtigt. In Tabelle 13 erscheint daher für den Artikel von 1988 bei „Anzahl der Patienten“ nur ein Patient, obwohl in dem Artikel drei Fallbeispiele diskutiert wurden.

Klemm et al. (60) berichteten von einem Erwachsenen mit kombinierter Hörstörung links bei Felsenbeinbefall links. In den dazugehörigen Tonaudiogrammen fehlen jedoch in zwei Fällen die Knochenleitungskurven bzw. ist in zwei Fällen die Knochenleitungskurve deckungsgleich mit der Luftleitungskurve. Die

Schallleitungskomponente der kombinierten Hörstörung kann daher aus den abgebildeten Tonaudiogrammen nicht nachvollzogen werden.

Bei McCaffrey et al. (72) wird im Text keine konkrete Zahlenangabe zur Anzahl der Patienten gemacht. Sie schreiben aber von 22 Patienten mit otologischer Manifestation, die 15% aller untersuchten Patienten entsprachen. Es muss sich bei der Anzahl der Patienten also um ca. 147 Patienten gehandelt haben.

Im Jahr 1944 wurde von Osborne et al. (80) das Hörvermögen noch ausschließlich mit Stimmgabeln untersucht: „...slight deafness of the left ear. The patient could not hear the C 128 tuning fork when it was adjusted for the key of B....Bone conduction was greater than air conduction in the left ear". Eine genaue Aussage über die Lokalisation der Hörstörung (SLS versus kombinierte Hörstörung) ist daher nicht möglich.

Tos et al. (103) fassten 1966 18 bis dahin veröffentlichte Arbeiten über „manifestations in the ears, nose, and throat“ bei Patienten mit Hand-Schüller-Christian-Erkrankung zusammen. Quellen zu den Diagnosen Eosinophiles Granulom oder Abt-Letterer-Siwe-Erkrankung wurden nicht berücksichtigt. Die Autoren wollten anhand der Literatur die Häufigkeit von LCH-Manifestationen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich darstellen, ihr Ansatz ähnelt somit unserer Studie. Die von Tos zusammengestellten 18 Artikel wurden im Rahmen der Literaturlauswertung nicht einzeln aufgeführt.

Durch ungenaue Angaben über Lokalisation (einseitige oder beidseitige Hörstörung) bzw. Schweregrad der Hörstörung (geringgradige bis an Taubheit grenzende Hörstörung) kann oftmals keine Aussage über die Signifikanz der Hörstörungen gemäß unserer Definition (siehe Kapitel 2.3) gemacht werden. Bei 31 der 65 Patienten kann eine signifikante Hörstörung ausgeschlossen werden, da es sich entweder um einseitige oder um lediglich geringgradige Störungen handelt.

Bei insgesamt sechs Patienten liegen im Sinne unserer Definition signifikante Hörstörungen vor. Im einzelnen handelt es sich dabei um eine Schallleitungsstörung (51), zwei sensorineurale Hörstörungen (15, 66), zwei kombinierte Hörstörungen (16, 66) sowie in einem Fall „profound hearing loss bilaterally“ ohne Angabe der Lokalisation (57).

Bei den übrigen 28 der 65 Patienten kann aufgrund der Literaturangaben nicht entschieden werden, ob gemäß unserer Definition eine signifikante Hörstörung vorliegt oder nicht. Von diesen 28 Fällen sind zwei Schalleitungsstörungen (2, 87), neun sensorineurale Hörstörungen (51, 103), eine kombinierte Hörstörung (77), 13 beidseitige Hörstörungen „of unknown type“ (103) sowie drei zentrale Hörstörungen (84) ohne Angaben zur Seitenlokalisation.

Aus allen Artikeln mit einem Patientenkollektiv größer als 62 Patienten sowie aus der Veröffentlichung von Poe et al. (84) geht nicht hervor, wie viele der Patienten Kinder bzw. Erwachsene sind.

Die Literaturangaben bestätigen das Ergebnis unserer Studie, dass im Rahmen einer LCH Hörstörungen auftreten. Es sollte somit von einem erhöhten Risiko für Hörstörungen bei LCH ausgegangen werden.

5.1.2 Häufigkeit von Schwerhörigkeiten in der deutschen Bevölkerung

Bei der Literaturrecherche fiel auf, dass die Autoren entweder den Begriff „Inzidenz“ oder den Begriff „Prävalenz“ gebrauchten, beide Begriffe jedoch nicht weiter erläuterten. Ein direkter Vergleich von Inzidenzangaben (=Neuerkrankungsrate) mit Prävalenzangaben (=Häufigkeit aller Erkrankten) ist definitionsgemäß (siehe Kapitel 2.4) nicht möglich. Daher werden im Folgenden bei der Gegenüberstellung von Häufigkeitsangaben zu Hörstörungen der LCH-Patienten und der Normalbevölkerung nur Literaturquellen mit Prävalenzangaben berücksichtigt.

Es bleibt zu diskutieren, ob eine genaue Unterscheidung zwischen Prävalenz und Inzidenz bei Angaben zu Neugeborenen wirklich erforderlich ist. Denn in diesem Alter stimmen die Neuerkrankungsrate bezogen auf ein Jahr (=Inzidenz) mit der Anzahl aller erkrankten Neugeborenen ebenfalls bezogen auf ein Jahr (=Prävalenz) überein. Aus diesem Grund werden im weiteren Text für Neugeborene sowohl Inzidenz- als auch Prävalenzangaben von Hörstörungen in der Normalbevölkerung zitiert.

Reuter et al. (90) beschreiben eine Inzidenz von Innenohrschwerhörigkeiten bei „1-6/1000 Lebendgeburten“, ohne den Grad der Hörstörung dabei anzugeben. Es ist daher nicht ersichtlich, ob es sich um gering-, mittel- oder hochgradige Hörstörungen handelte bzw. ob eine ein- oder beidseitige Hörstörung vorlag.

Oudesluys-Murphy et al. (82) sprachen von einem Kind auf 1000 Lebendgeborenen mit „serious congenital hearing impairment“. Diese Autoren gaben ebenfalls keinen Grad der Hörstörung an und unterschieden weder zwischen SLS, kochleären oder zentralen Hörstörungen noch zwischen ein- oder beidseitigen Hörstörungen.

Fasst man diese Literaturangaben zusammen, so liegt nach Reuter et al. (90) und Oudesluys-Murphy et al. (82) die Inzidenz von Schallempfindungsstörungen bei Neugeborenen in einem Bereich zwischen ein und sechs Promille.

Während Reuter (90) und Oudesluys-Murphy et al. (82) Inzidenzen angaben, veröffentlichten Henke et al. (40) Prävalenzen von kindlichen Hörstörungen in Deutschland (Pr_D): Sie verglichen erstmals Zahlen des Deutschen Zentralregisters für kindliche Hörstörungen (DZH) mit 16 verfügbaren Literaturquellen anderer europäischer Länder sowie der USA (Daten von 1970 bis 1996). Die Autoren kamen zu folgendem Ergebnis:

„Zur Prävalenz neonataler Hörstörungen liegen aus Deutschland derzeit noch keine sicheren Angaben vor, wahrscheinlich ist aber davon auszugehen, daß – vergleichbar mit anderen europäischen Ländern und den USA ... etwa 1-2 von 1000 Neugeborenen an einer behandlungsbedürftigen beiderseitigen Hörstörung leiden... Dies würde bedeuten, daß in der Bundesrepublik Deutschland jährlich 750-1500 Kinder mit einem Hörverlust von >40 Dezibel (dB), gemittelt über 0,5-4,00 kHz auf dem besser hörenden Ohr, geboren werden.“

Die Lokalisation der Hörstörungen wird von den Autoren nicht explizit beschrieben. Im DZH werden ausschließlich persistierende kindliche Hörstörungen gespeichert. Kinder mit temporären Schalleitungsstörungen werden daher nicht erfasst (21). Da Henke et al. (40) sich auf Daten des DZH beziehen, ist davon auszugehen, dass sich ihre Angaben auf die Prävalenz von Schallempfindungsstörungen bzw. von kombinierten Hörstörungen beziehen.

Die von Henke et al. (40) gebrauchte Definition einer „behandlungsbedürftigen beiderseitigen Hörstörung“ entspricht annähernd unserer Definition eines

„signifikanten Hörverlustes“. Lediglich die untere Frequenzgrenze differiert (500 Hz bzw. 1 kHz).

Nach Henke et al. (40) beträgt die Prävalenz für beidseitige neonatale mittel- bis hochgradige Hörstörungen in der deutschen Bevölkerung (Pr_D) 1-2/1000 Neugeborene.

Im Jahr 2001 berichtigen Gross et al. (34) diese Angaben nach unten. Die Prävalenz kindlicher Hörstörungen liegt nach Schätzungen des DZH in Deutschland bei 1,2 : 1000 (Pr_D : $1,2/1000 = 0,0012$).

Nach Gross et al. (33) können angeborene kindliche Hörstörungen zum einen genetisch bedingt, zum anderen erworben sein, z.B. durch Infektionen der Mutter in der Schwangerschaft (insbes. Zytomegalievirus- (CMV-) Infektionen), durch „teratogene bzw. toxische Substanzen, trophische oder traumatische Einflüsse“. Nach den Daten des DZH (34) sind ca. 20% der kindlichen Hörstörungen erworben sowie ca. 35% genetisch bedingt. Bei 45% der Patienten ist die Ursache der Hörstörung unbekannt.

Die Autoren Finckh-Krämer et al. (22) beschreiben im Rahmen der Auswertung von DZH-Daten bei 37 von 3822 Patienten (0,97%) zentrale Hörstörungen. Es werden keinerlei Angaben zu Untersuchungsbefunden oder zur Definition einer zentralen Hörstörung gemacht. Aus dieser Aussage geht aber hervor, dass die zentralen Hörstörungen nur einen kleinen Anteil kindlicher Hörstörungen in der deutschen Bevölkerung ausmachen. Da es keine weltweit einheitliche Definition zentraler Hörstörungen gibt, wird auf das Zitieren weiterer Literaturstellen zur Prävalenz von zentralen Hörstörungen verzichtet.

Zusammenfassend beträgt die Prävalenz für signifikante Hörstörungen in der deutschen Bevölkerung (Pr_D) gemäß der Veröffentlichung des DZH aus dem Jahr 2001 somit $1,2: 1000=0,0012$.

5.1.3 Vergleich der Prävalenz von Hörstörungen bei LCH mit der Prävalenz von Hörstörungen in der deutschen Bevölkerung

Vergleicht man die Ergebnisse unserer Studie mit den Angaben über Hörstörungen in der deutschen Bevölkerung, so ist das Risiko für eine Hörstörung bei LCH ($Pr_{LCH}: 3/30=0,1$) um das ca. 83fache gegenüber der Prävalenz von signifikanten Hörstörungen in der deutschen Bevölkerung ($Pr_D: 1,2/1000=0,0012$) erhöht.

Um eine Aussage machen zu können, ob es sich dabei um eine statistisch signifikant größere Häufigkeit von Hörstörungen handelt, werden für die Prävalenz von Hörstörungen bei LCH sowie für die Prävalenz von Hörstörungen in der deutschen Bevölkerung 95%-Konfidenzintervalle nach Trampisch (104) berechnet:

- $Pr_{LCH}: 3/30 = 100/1000$.
Für diese Häufigkeit beträgt das 95%-Konfidenzintervall: 21,12/1000 bis 265,29/1000.
- $Pr_D: 1,2/1000$.
Für diese Häufigkeit beträgt das 95%-Konfidenzintervall: 0,05/1000 bis 5,90/1000.

Die beiden 95%-Konfidenzintervalle besitzen keine gemeinsame Schnittstelle. Das bedeutet, dass die Prävalenz von Hörstörungen bei LCH eine andere ist als in der deutschen Bevölkerung. Es besteht eine statistisch signifikant höhere Prävalenz von Hörstörungen bei LCH im Vergleich zur deutschen Bevölkerung ($p = 0,05$). Unsere Studie zeigt daher, dass das Risiko für eine Hörstörung bei LCH deutlich erhöht ist.

Es sei darauf hingewiesen, dass zwei unserer drei Patienten mit signifikanten Hörstörungen zusätzlich postnatale Risikofaktoren für eine Hörstörung aufwiesen. In einem Fall (Patient 1) handelte es sich dabei um eine nicht behandlungsbedürftige Hyperbilirubinämie. Im zweiten Fall (Patient 3) bestand ebenfalls eine Hyperbilirubinämie des Neugeborenen, die mit Phototherapie behandelt wurde. In beiden Fällen lag somit keine schwerwiegende Hyperbilirubinämie vor, klinische Zeichen eines Kernikterus bestanden nicht.

Zu Veränderungen der akustischen Reizleitzeiten bei geringgradigen Hyperbilirubinämien (wie im Falle unserer beiden Studienpatienten) finden sich

keine Angaben in der Literatur. Die Literaturquellen über Hörstörungen bei LCH gehen allesamt nicht auf weitere Risikofaktoren für Hörstörungen ein.

Es kann daher nicht abschließend geklärt werden, ob in unseren beiden Fällen die Hörstörung definitiv durch die LCH bedingt ist. Wir halten es jedoch für wahrscheinlicher, dass die LCH- bzw. die therapieassoziierten zerebralen Läsionen ursächlich für die signifikanten Hörstörungen sind und die postnatal nur leicht erhöhten Bilirubinspiegel eine untergeordnete Rolle spielen.

5.2 Mögliche Risikofaktoren für Hörstörungen bei LCH

5.2.1 Stellt der Schädelbefall bei LCH einen krankheitsbedingten Risikofaktor für eine Hörstörung dar?

Um das Risiko für eine signifikante Hörstörung bei einer Langerhans-Zell-Histiozytose weiter zu spezifizieren, erscheint es sinnvoll, eventuelle Risikofaktoren für die Entwicklung von Hörstörungen bei LCH zu eruieren. Als Ansatzpunkt diene hierfür die Frage, ob Kinder mit einem Schädelbefall häufiger von einer Schwerhörigkeit betroffen sind als Kinder ohne Schädelbefall. Um diese Frage beantworten zu können, haben wir die Patienten folgenden Gruppen zugeordnet (siehe auch Kapitel 2.1.2):

- Gruppe 1: Patienten mit einer LCH
 - ◇ Gruppe 1.1: Patienten ohne Beteiligung des knöchernen Schädels oder des Gehirns
 - ◇ Gruppe 1.2: Patienten mit Befall des knöchernen Schädels oder des Gehirns
 - Gruppe 1.2.1: Patienten mit Befall der Schädelkalotte und/oder der Schädelbasis (inklusive Gesichtsschädelknochen wie z.B. Jochbein, Ober- und Unterkiefer, Gaumen sowie Orbita, Keil- und Siebbein)
 - Gruppe 1.2.2: Patienten mit Befall des Felsenbeins (Pars petrosa des Os temporale)
 - Gruppe 1.2.3: Patienten mit Befall bzw. mit Veränderungen des Gehirns

Gruppe 1.1: Patienten ohne Beteiligung des knöchernen Schädels oder des Gehirns
Von den 30 untersuchten LCH-Patienten gehören 17 Patienten in diese Gruppe. Davon liegt bei sieben Patienten ein unauffälliges Hörvermögen vor. Zehn Patienten zeigen minimale pathologische Befunde, die das Hörvermögen kaum beeinträchtigen. In keinem Fall liegt eine signifikante Hörstörung gemäß unserer Definition (siehe Kapitel 2.3) vor.

Gruppe 1.2: Patienten mit Befall des knöchernen Schädels oder des Gehirns

Gruppe 1.2.1: Patienten mit Befall der Schädelkalotte und/ oder der Schädelbasis (inklusive Gesichtsschädelknochen wie z.B. Jochbein, Ober- und Unterkiefer, Gaumen sowie Orbita, Keil- und Siebbein)

Diese Untergruppe besteht aus elf Patienten, wovon fünf Patienten eine hohe Reaktivierungsneigung der Erkrankung zeigen. Zwei dieser fünf Patienten mit hoher Reaktivierungsneigung leiden unter einer signifikanten Hörstörung im Sinne pathologischer zentraler Reizleitzeiten (siehe Kapitel 3.2 und 3.3). Eine periphere Schwerhörigkeit besteht jedoch nicht. Neben dem schlechten Ansprechen auf die initiale Therapie ist diesen beiden Patienten das Auftreten zentralnervöser Veränderungen im Verlauf der Erkrankung gemeinsam. Bei Patient 2 handelt es sich um für die LCH typische zerebrale Veränderungen, bei Patient 3 um wahrscheinlich therapieassoziierte Veränderungen des Gehirns.

Die restlichen neun Patienten dieser Gruppe zeigen keine signifikanten Hörstörungen.

Gruppe 1.2.2: Patienten mit Befall des Felsenbeins (Pars petrosa des Os temporale)

Zwei der 30 untersuchten LCH-Patienten zeigen bei Erstmanifestation einen Felsenbeinbefall. Das Hörvermögen des einen Patienten ist unauffällig. Bei dem zweiten Patient bestätigen sich die bereits bekannte an Taubheit grenzende Schwerhörigkeit links sowie die geringgradige kombinierte Schwerhörigkeit rechts. Er zeigt außerdem beidseits pathologische zentrale Reizleitzeiten (siehe Kapitel 3.1).

Erwähnenswert ist desweiteren eine Patientin, die nach der initialen Manifestation Gruppe 1.2.1 zugeordnet wird: Erst im Rahmen eines Rezidivs ist bei ihr das Felsenbein einseitig betroffen. Sie zeigt in der Untersuchung ein unauffälliges Hörvermögen.

Unter Berücksichtigung dieser Patientin liegt nur bei einem von drei Patienten (33,3%) mit radiologisch nachgewiesenem Felsenbeinbefall eine signifikante Hörstörung vor.

Gruppe 1.2.3: Patienten mit Befall bzw. mit Veränderungen des Gehirns

Im Laufe der Erkrankung entwickelten drei der 30 LCH-Patienten zentrale Veränderungen (ausführliche Krankengeschichten siehe Kapitel 3.1–3.3). Bei zwei der drei Patienten handelt es sich dabei um LCH-typische Infiltrationen des Gehirns. Diese Veränderungen sind aufgrund einer Krankheitsreaktivierung zustande gekommen, obwohl eine konsequente Dauertherapie durchgeführt worden war. Bei dem dritten Patient sind die zentralen Veränderungen wahrscheinlich therapieassoziiert.

Jeder dieser drei Patienten mit Veränderungen des Gehirns zeigt beidseits pathologische zentrale Reizleitzeiten und leidet somit an einer signifikanten Hörstörung.

Zusammenfassend sind drei (10,0%) der 30 Patienten von einer signifikanten Hörstörung betroffen. Einer dieser drei Patienten zeigt eine signifikante Hörstörung im Sinne einer kombinierten sowie einer zentralen Hörstörung (siehe Kapitel 3.1) bei Felsenbeinbefall und zerebralen Veränderungen. Im Krankheitsverlauf der anderen beiden Patienten werden Veränderungen des Gehirns ohne Felsenbeinbefall beschrieben. Diese beiden Jungen zeigen eine zentrale Hörstörung (siehe Kapitel 3.2-3.3).

Gemäß unseren Ergebnissen können somit zwei Risikofaktoren für die Entstehung von Hörstörungen bei LCH verifiziert werden:

- Befall des Felsenbeins
- Veränderungen des Gehirns (in zwei Fällen durch für die LCH typische, in einem Fall wahrscheinlich durch therapieassoziierte zerebrale Veränderungen)

In Kenntnis dieser Risikofaktoren haben wir die Literatur erneut gesichtet (siehe Tab. 14). Dabei wurde speziell auf Befall des Os temporale bzw. des Os petrosum und des Gehirns sowie auf die Art der Hörstörung geachtet.

Tab. 14: Häufigkeit von Hörstörungen bei Befall des Os temporale bzw. des Gehirns nach Literaturangaben

Autor	Anzahl Hörstörungen/ Anzahl aller LCH- Patienten	Lokalisation der Hörstörungen				kombinierte Hörstörungen sowie Hörstörungen mit unklarer Lokalisation
		davon Patienten mit Befall des Os temporale	Anzahl der Patienten mit ZNS-Befall und mit patho- logischen zentralen Reizleitzeiten	Schall- leitungs- störungen	sensori- neurale Hörstörungen	
Al-Ammar et al. (1999)	5/20	5 (keine Seiten- angabe)		1 bds.		1 links
Angeli et al. (1996)	1/1	1 links				1 links
Anonsen et al. (1987)	20%/24	9 (keine Seiten- angabe)				
Arcand et al. (1985)	1/1	1 bds.		1 rechts		
Cunning- ham et al. (1988)	1/1	1 bds.			1 bds.	
Cunning- ham et al. (1989)	18/62 "clinically and/or radio- graphically demon- strated otologic mani- festations"	15 (davon 6 bds.)			1 rechts	1 bds.
Ginsberg et al. (1988)	1/1	1bds.				

Autor	Anzahl Hörstörungen/ Anzahl aller LCH- Patienten		Lokalisation der Hörstörungen			
		davon Patienten mit Befall des Os temporale	Anzahl der Patienten mit ZNS-Befall und mit patho- logischen zentralen Reizleitzeiten	Schall- leitungs- störungen	sensori- neurale Hörstörungen	kombinierte Hörstörungen sowie Hörstörungen unklarer Lokalisation
Goldsmith et al. (1993)	1/1	1 bds.			1 links	
Hermans et al. (1994)	1/3	1 links		1 (keine Seiten- angabe, aber da nur Befall des li. Os temporale wahr- scheinlich SLS li.)		
Irving et al. (1994)	131	25 (keine Seiten- angabe)		1 bds., 1 wahr- scheinlich einseitige SLS	2 ohne Seiten- angabe, 1 bds.	
Kimmel- mann et al. (1984)	1/1	1 (keine Seiten- angabe)			1 bds., keine Angaben zur Lokalisation; Hörverlust evtl. durch Operation bedingt	
Klemm et al.(2004)	1/1	1 links				
Levy et al. (1980)	2/2	2 bds.			2 bds.	

Autor	Anzahl Hörstörungen/ Anzahl aller LCH- Patienten		Lokalisation der Hörstörungen			
		davon Patienten mit Befall des Os temporale	Anzahl der Patienten mit ZNS-Befall und mit patho- logischen zentralen Reizleitzeiten	Schall- leitungs- störungen	sensori- neurale Hörstörungen	kombinierte Hörstörungen sowie Hörstörungen mit unklarer Lokalisation
McCaffrey & McDonald (1979)	22 (15% aller LCH- Patienten mit "clinical evidence of involvement of the ear or temporal bone")/ca. 147 Pat. insg. (siehe Tab. 13)	9 mit Destruktion des Mastoids, (zusätzlich oder inklusive) 2 Pat. mit Destruktion des Os temporale sowie des knöchernen Labyrinths einseitig			2 einseitig (keine Seiten- angabe)	
Nanduri et al. (1998)	58/276	18 mit Destruktion des Mastoids, (zusätzlich oder inklusive) 2 Pat. mit Beteiligung des Innenohres (einmal bds., einmal links)				1 bds.
Osborne et al. (1944)	1/1	1 links				1 links
Poe et al. (1994)	30		3 Pat. mit patho- logischer BERA, keine Seitenangabe (bei einem vierten Pat. wurde keine BERA durch- geführt)			

Autor	Anzahl Hörstörungen/Anzahl aller LCH-Patienten		Lokalisation der Hörstörungen			
		davon Patienten mit Befall des Os temporale	Anzahl der Patienten mit ZNS-Befall und mit pathologischen zentralen Reizleitzeiten	Schallleitungsstörungen	sensori-neurale Hörstörungen	kombinierte Hörstörungen sowie Hörstörungen mit unklarer Lokalisation
Postovsky et al. (2001)	1/1	1 links				
Quesada et al. (1990)	2/2	2 (1 rechts, 1 bds.)		1 rechts, 1 bds.		
Toohill et al. (1973)	3 (davon 1 Pat. mit Polyp im rechten Gehörgang) /3	2 (1 rechts, 1 bds.)		1 rechts; keine Angaben zu linkem Ohr	1 links	
Tos (1966)	305 ("aural and temporal bone manifestations")/ 500	284, davon 144 bds.		5 einseitig (keine Aussage, ob das Felsenbein betroffen ist)	8, davon 7 bds.; 5 der 8 Pat. zeigen einen Felsenbeinbefall	22 vom Autor als "deafness of unknown type" bezeichnete Hörstörungen, davon 13 bds.; bei 17 dieser 22 Pat. besteht Felsenbeinbefall
van Baarle (1976)	1/1	1 rechts			1 rechts	
Vourtsi et al. (1998)	1/1	1 links			1 "left sensori-neural hearing loss"	
Zusammenfassung:	1211	383 bzw. 387	3	13	22 (davon 1 infolge Biopsie)	5+22

Von den 1211 Patienten der o.g. Literaturquellen, die das Auftreten von Hörstörungen bei LCH beschreiben (2, 3, 4, 5, 7, 15, 16, 27, 28, 42, 51, 57, 60, 66,

72, 77, 80, 84, 85, 87, 102, 103, 106), weisen maximal 32% (387 Patienten) einen Befall des Felsenbeins auf. Es sei angemerkt, dass bei zwei Autoren (72, 77) die genaue Anzahl der Patienten mit Felsenbeinbefall aus dem Text nicht ersichtlich ist. Hier wird jeweils von der höheren Anzahl der Patienten mit Felsenbeinbefall ausgegangen (d.h. von 11 Patienten bei McCaffrey und McDonald (72) sowie von 20 Patienten bei Nanduri et al. (77)).

Aufgrund ungenauer Angaben in der Literatur kann häufig nicht entschieden werden, ob die beschriebenen Hörstörungen signifikant sind oder nicht. Eine genaue Aussage kann nur für folgende Literaturquellen getroffen werden: Cunningham et al. (15), Cunningham et al. (16), Irving et al. (51), Kimmelman et al. (57) sowie Levy et al. (66). Diese Autoren beschreiben bei insgesamt sechs Patienten signifikante Hörstörungen gemäß unserer Definition. Jeder dieser sechs Fälle ging mit einem beidseitigen Felsenbeinbefall einher (siehe Kapitel 5.1.1).

Bei drei der 1211 Patienten aus obigen Literaturangaben werden explizit ZNS-Veränderungen mit einer pathologischen BERA („brain stem auditory evoked responses were abnormal“) beschrieben (84). Möglicherweise liegen bei diesen drei Patienten zentrale Hörstörungen, ähnlich unseren drei Studienpatienten (siehe Kapitel 3.1 bis 3.3), vor. Jedoch kann eine BERA auch durch einen Paukenerguss oder bei einer kochleären Hörstörung pathologisch verändert sein (9). Da Poe et al. (84) keine Aussage über die Mittel- und Innenohrfunktionen machen, kann somit nicht sicher von einer zentralen Hörstörung ausgegangen werden. Bei einem dieser drei Patienten bestanden zuerst klinische Symptome wie Intentionstremor und Dysdiadochokinese. Anschließend wurden im CT und MRT Veränderungen des Kleinhirns diagnostiziert. Bei dem zweiten Patienten wurden die zerebralen Veränderungen mittels CT drei Jahre vor dem Auftreten neurologischer Symptome diagnostiziert. Für den dritten Patienten mit pathologischer BERA ist aus dem Text nicht ersichtlich, ob die zerebralen Veränderungen durch eine CT zufällig oder aufgrund klinischer Symptome entdeckt wurden.

Bei unseren drei Studienpatienten mit pathologischer BERA wurden in zwei Fällen Veränderungen des Gehirns bei routinemäßigen Verlaufs-MRT-Untersuchungen

festgestellt. Im Rahmen der Abklärung dieser zerebralen Veränderungen zeigte einer der Patienten (siehe Kapitel 3.1) leichte motorische Unsicherheiten sowie deutliche Defizite der Sprache. Der andere Patient (siehe Kapitel 3.3) wies lediglich eine Sprachentwicklungsverzögerung auf. Die zerebralen Veränderungen unseres dritten Patienten (siehe Kapitel 3.2) wurden im Rahmen der Abklärung eines Wachstumshormonmangels ebenfalls durch eine MRT-Untersuchung diagnostiziert. In diesem Fall führte also ein klinisches Symptom zur Diagnose des ZNS-Befalls.

Insgesamt existieren zahlreiche Artikel über ZNS-Befall bei LCH (Auswahl der neueren Literaturangaben: 10, 30, 31, 63, 76, 92 und 111), hier werden jedoch keine Angaben über BERA-Messungen gemacht.

Gemäß Literaturangaben können folgende krankheitsbedingte Ursachen für eine sensorineurale Hörstörung bei LCH erarbeitet werden:

- Destruktion des Felsenbeins (insbesondere des Labyrinths) als unmittelbare Folge der Erkrankung (2, 3, 4, 5, 7, 15, 16, 27, 28, 42, 51, 57, 60, 66, 72, 77, 80, 85, 87, 102, 103, 106)
- für die LCH typische zerebrale Veränderungen des Gehirns (84)

Im Folgenden werden die Ergebnisse unserer Studie mit den Ergebnissen aus der Literatur verglichen:

Unser Ergebnis, dass Felsenbeinbefall einen Risikofaktor für die Entstehung von Hörstörungen darstellt, wird durch zahlreiche Literaturquellen (2, 3, 4, 5, 7, 15, 16, 27, 28, 42, 51, 57, 60, 66, 72, 77, 80, 85, 87, 102, 103, 106) bestätigt.

Die Häufigkeit des Felsenbeinbefalls in unserer Studie stimmt mit den Literaturangaben (2, 16, 20, 55, 51, 102) überein. Sie liegt in unserer Studie mit 10% im unteren Bereich der in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten (5-10% bei Toohill et al. (102), 19% bei Irving (51), 22,6% bei Fernández-Latorre (20), 24% bei Cunningham (16), 25% bei Al-Amman (2) und 20-30% bei Jones (55)).

Zur Häufigkeit von Hörstörungen bei Veränderungen des Gehirns können keine genauen Angaben gemacht werden. Poe (84) dokumentiert auffällige BERA-Potentiale aller drei Patienten, bei denen eine Hirnstammaudiometrie durchgeführt wurde. Sämtliche anderen Autoren machen keine Angaben zu den zentralen akustischen Reizleitzeiten.

Die Grundgesamtheit der Patienten mit ZNS-Veränderungen ist in unserer Studie zu gering (n=3), um eine Prävalenz berechnen zu können. Aber trotz der kleinen Fallzahl ist das Auftreten zentraler Hörstörungen bei ZNS-Veränderungen in dieser Studie auffällig, weshalb das Risiko für zentrale Hörstörungen bei ZNS-Veränderungen als erhöht eingestuft wird.

Nach Auswertung unserer Studie sowie der Literaturangaben erscheint unsere zunächst gewählte Einteilung der Patienten hinsichtlich des krankheitsbedingten Risikos für eine Hörstörung (siehe Kapitel 2.1.2) nicht ausreichend präzise. Um das Risiko für die Entwicklung einer Hörstörung exakter beurteilen zu können, ist folgende Gruppeneinteilung der Patienten als sinnvoller zu erachten:

- Patienten mit Felsenbeinbefall und/oder zerebralen Veränderungen: Insgesamt ist die Zahl der signifikanten Hörstörungen bei Patienten mit Felsenbein- bzw. zerebralen Veränderungen in unserer Studie sowie in Literaturangaben erhöht, weshalb regelmäßige audiologische Untersuchungen empfehlenswert sind. Die Frequenz dieser audiologischen Untersuchungen ist bei jedem Patient individuell festzulegen, abhängig vom Krankheitsverlauf und den audiologischen Vorbefunden.
- Patienten ohne Felsenbeinbefall oder zerebrale Veränderungen: Hier liegt kein erhöhtes Risiko für eine signifikante Hörstörung im Vergleich zur deutschen Bevölkerung vor (Häufigkeit signifikanter Hörstörungen in Gruppe 1.1 und 1.2.1 unserer Studie 0 (siehe Kapitel 5.2.1), Prävalenz signifikanter Hörstörungen in der deutschen Bevölkerung nach Literaturangaben: 0,0012 (siehe Kapitel 5.1.2)). Auf eine regelmäßige audiologische Betreuung kann daher verzichtet werden.

5.2.2 Stellen Chemotherapie oder Schädelbestrahlung therapiebedingte Risikofaktoren für eine Hörstörung bei LCH dar?

5.2.2.1 Chemotherapie als Risikofaktor

Um die therapiebedingten von den krankheitsbedingten Risikofaktoren abzugrenzen, wurde eine Kontrollgruppe bestehend aus 21 ALL-Patienten (die in Kapitel 2.2.1 definierte Gruppe 2) untersucht. Bei keinem dieser Patienten wird eine signifikante Hörstörung festgestellt. Die Prävalenz von Hörstörungen bei ALL-Patienten (Pr_{ALL}) in unserer Studie beträgt somit 0 (siehe Kapitel 4.3.6).

Einer der LCH-Patienten (siehe Kapitel 3.3) weist eine zentrale Hörstörung bei wahrscheinlich therapieassoziierten, d.h. durch die Chemotherapie bedingten, zerebralen Veränderungen auf (nämlich eine Leukoenzephalopathie). Von unseren ALL-Patienten zeigt ebenfalls ein Patient eine durch die Chemotherapie bedingte Leukoenzephalopathie, somit war bei diesem Patienten die Indikation für eine überschwellige Latenz-BERA (siehe Kapitel 2.2.2) gegeben. Sie ergab normale zentrale akustische Reizleitzeiten beider Ohren.

Da die therapieassoziierte Leukoenzephalopathie unseres LCH-Patienten unter der Gabe von Methotrexat (MTX) und 6-Mercaptopurin (6-MP) auftrat, wurden beide Medikamente nach Diagnose der zentralen Veränderungen abgesetzt (siehe Kapitel 3.3). Der ALL-Patient befand sich bei Diagnose der Leukoencephalopathie am Ende der Dauertherapiephase (Dauertherapie mit MTX und 6-Thioguanin), so dass die Therapie nicht vorzeitig abgebrochen werden musste, sondern regulär beendet werden konnte.

In der Literatur werden neurotoxische Nebenwirkungen vor allem von MTX für ALL-Patienten beschrieben: Die Leukoenzephalopathie ist nach Shuper et al. (95) die häufigste Manifestation der toxischen MTX-Nebenwirkungen bei ALL-Patienten.

Die Klinik durch MTX bedingte Leukoenzephalopathie ist nach Meinung der Autoren sehr variabel. Sie reicht von subklinischen Verläufen, die nur durch Veränderungen im MRT auffallen wie bei unseren beiden Patienten (siehe Kapitel 3.3 und Kapitel 4.3.4), bis zu Todesfällen (95).

Bei ALL-Patienten wurden nur von Kingston et al. (58) pathologische BERA-Befunde im Sinne verlängerter Interpeaklatenzen beidseits beschrieben. Es werden jedoch keine Angaben zu zerebralen Veränderungen bei diesen Patienten gemacht. Die von Kingston et al. (58) genannten BERA-Veränderungen zeigen Ähnlichkeiten mit den Befunden unseres LCH-Patienten mit wahrscheinlich therapieassoziierten zerebralen Veränderungen (siehe Kapitel 3.3): Wie auch bei Kingston et al. weist unser LCH-Patient eine Verlängerung der Interpeaklatenz I-V links auf. Zusätzlich sind bei unserem LCH-Patient rechts die Wellen III und V nicht reproduzierbar, so dass die Interpeaklatenzen I-V rechts nicht bestimmt werden können. Ein besserer Vergleich der Literaturquelle mit unserem Studienpatient wäre möglich, wenn Kingston et al. (58) Angaben über zerebrale Veränderungen bei ihren Patienten gemacht hätten.

Analog der LCH werden auch für die ALL in der Literatur Hörstörungen angegeben, die durch die Erkrankung selbst bedingt sind.

1973 beschrieben Paparella et al. (83) als Ursache für Hörstörungen bei einer ALL histopathologische Veränderungen des Os temporale, die durch Einblutungen, leukämische Infiltrate oder Infektionen bedingt sein können. Es kann sich dabei also um Hörstörungen handeln, die unmittelbare Folge der Leukämie sind. Schuknecht et al. (94) veröffentlichten den Fall eines elf Jahre alten Mädchens, das im Verlauf der ALL-Erkrankung über „sudden loss of hearing“ rechts klagte. Ursächlich hierfür war eine Einblutung in das Innenohr rechts, die autoptisch diagnostiziert wurde. Auch in der aktuellen Literatur finden sich Kasuistiken von Patienten mit Schallempfindungsstörungen im Rahmen einer ALL: Harada et al. (38) sowie Veling et al. (105) berichten zum Beispiel von plötzlichen Hörverlusten als Initialmanifestation einer ALL. Bei den Hörstörungen handelt es sich jeweils um sensorineurale Hörstörungen, die in einem Fall einseitig, in dem anderen Fall beidseitig auftraten. In dem Fall von Veling et al. (105) wurde das Hörvermögen durch die eingeleitete Chemotherapie bedeutend verbessert. Deshalb folgerten die Autoren: „A close relationship to the onset of the disease followed by significant recovery after chemotherapy...“. Bei Harada et al. (38) ergaben MRT und CT „no particular abnormality of the brain and the inner ear“.

Keiner der im Rahmen unserer Studie untersuchten ALL-Patienten zeigte eine signifikante Hörstörung. Insbesondere traten keine Hörstörungen auf, die durch die Leukämie bedingt waren.

Da Hörstörungen bei ALL beschrieben werden, stellt sich die Frage, ob regelmäßige Untersuchungen des Hörvermögens bei ALL sinnvoll sind.

Cole und Rogers (13) kommen zu dem Schluss, dass ein routinemäßiges Hörscreening bei ALL-Patienten nicht erforderlich ist, weil das Risiko für eine Hörstörung gering sei. Die Autoren stützen diese Aussage auf Untersuchungsergebnisse von 42 ALL-Patienten. Diese wurden mindestens zwei Jahre nach Abschluss der Therapie, in kompletter Remission, audiologisch untersucht. Keiner der 42 Patienten zeigte eine signifikante Hörstörung. Ein Patient litt an „profound unilateral sensorineural hearing loss“, zwei Patienten an „mild conductive hearing loss“ (keine Seitenangabe) bei seröser Otitis media. Die Autoren erklärten diese geringe Rate an Hörstörungen damit, dass im Rahmen der ALL-Therapie keine ototoxischen Zytostatika wie z.B. Platin-Derivate verwendet wurden, sowie keine Hochdosis-Strahlentherapie verabreicht wurde.

Eine regelmäßige audiologische Untersuchung halten Kingston et al. (58) nur bei Gabe von ototoxischen Medikamenten für sinnvoll.

Auch nach unseren Erfahrungen erscheint eine regelmäßige Kontrolle des Hörvermögens bei ALL nicht indiziert, da keiner der von uns nachuntersuchten Patienten mit ALL eine Hörstörung aufweist.

5.2.2.2 Schädelbestrahlung als Risikofaktor

Es stellte sich die Frage, ob die Schädelbestrahlung bei der Entstehung von Hörstörungen von Bedeutung ist.

Im Rahmen dieser Studie wurden zwei LCH-Patienten sowie ein ALL-Patient untersucht, nachdem sie eine Schädelbestrahlung erhalten hatten. Keiner dieser drei Patienten leidet an einer signifikanten Hörstörung. Es ergibt sich aus unserer

Studie somit kein Anhaltspunkt dafür, dass Schädelbestrahlung ursächlich für Hörstörungen ist.

Thibadoux et al. (99) untersuchten 61 schädelbestrahlte Kinder mit ALL auf Hörstörungen. Vergleichbar mit unserer Studie wurde auch bei keinem dieser Patienten im Beobachtungszeitraum eine Verschlechterung des Hörvermögens festgestellt:

„Each child with normal hearing levels before treatment had hearing levels within the normal range at 6, 12, and 36 month after radiation. The patients who had sensorineural hearing losses before treatment did not show any further significant decreases in hearing ability at 6, 12, 36 months after irradiation.“

In der Studie von Cole und Rogers (13) wurden 32 Patienten mindestens zwei Jahre nach Abschluss der Therapie einer ALL audiologisch untersucht. Diese Patienten hatten im Rahmen der Behandlung eine prophylaktische Schädelbestrahlung erhalten. Keiner der 32 Patienten wies eine Hörstörung auf.

Bei Kingston et al. (58) zeigten drei von 18 ALL-Patienten nach prophylaktischer Schädelbestrahlung auffällige BERA-Ergebnisse. In zwei Fällen waren diese pathologischen Befunde komplett reversibel, in einem Fall kam es im Verlauf zur Befundverbesserung. Die Autoren treffen keine Aussage, ob die Schädelbestrahlung ursächlich für die Hörstörungen gewesen sein kann.

Somit besteht gemäß unserer Studie kein erkennbarer Zusammenhang zwischen Schädelbestrahlung und dem Auftreten von Hörstörungen. Dies wird durch die oben genannten Literaturangaben bestätigt.

6. Zusammenfassung

Ziele dieser Arbeit sind es, die Häufigkeit von Hörstörungen bei der Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH) zu ermitteln sowie krankheits- und therapiebezogene Risikofaktoren für das Auftreten von Hörstörungen bei LCH zu eruieren.

Da auch die Behandlung Ursache für Hörstörungen sein kann, wird zusätzlich eine Kontrollgruppe untersucht. Diese besteht aus Patienten mit einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL), da ALL-Patienten während der Dauertherapiephase die gleichen Medikamente wie LCH-Patienten erhalten.

Insgesamt werden 30 LCH-Patienten sowie 21 ALL-Patienten, die bezüglich Geschlecht, Zeitpunkt der Diagnose und Alter mit der Verumgruppe vergleichbar sind, pädaudiologisch und internistisch nachuntersucht.

Unsere Studie belegt, dass das Risiko für eine Hörstörung bei LCH im Vergleich zur Normalbevölkerung als erhöht einzustufen ist: Drei von 30 LCH-Patienten (10%) leiden an einer signifikanten Hörstörung. Alle drei Patienten weisen sowohl eine zentrale Hörstörung als auch zerebrale Veränderungen auf. Einer dieser Fälle zeigt zusätzlich eine an Taubheit grenzende kochleäre Schwerhörigkeit links mit geringgradiger kombinierter Hörstörung rechts.

Folgende Risikofaktoren für die Entstehung einer signifikanten Hörstörung bei LCH wurden ermittelt:

- Befall des Felsenbeins
- Veränderungen des Gehirns (in zwei Fällen durch die Erkrankung selbst, in einem Fall durch die Therapie bedingt)

Keiner der 21 ALL-Patienten zeigt eine signifikante Hörstörung. Therapiebedingte zerebrale Veränderungen treten bei einem von 21 ALL-Patienten auf. Dieser Patient zeigt ein normales peripheres sowie zentrales Hörvermögen beider Ohren.

Schlussfolgerungen:

- Bei LCH-Patienten mit Befall des Felsenbeins und/oder mit Veränderungen des Gehirns werden regelmäßige pädaudiologische Untersuchungen empfohlen.
- Bei klinischem oder radiologischem Verdacht auf ZNS-Veränderungen ist eine brainstem evoked response audiometry (BERA) indiziert, da hier zentrale Hörstörungen auftreten können.

7. Literaturverzeichnis

1. Abt A.F., E. J. Denenholz
Letterer-Siwe's disease
Am J Dis Child 51 (1936), 499-522
2. Al-Ammar A., T.L. Tewfik, M. Bond, M.D. Schloss
Langerhans' cell histiocytosis: Paediatric head and neck study
J Otolaryngol 28 (1999), 266-272
3. Angeli S.I., W.M. Luxford, W.W.M. Lo
Magnetic resonance imaging in the evaluation of Langerhans' cell histiocytosis of the temporal bone: Case report
Otolaryngol Head Neck Surg 114 (1996), 120-124
4. Anonsen C.K., S.S. Donaldson
Langerhans' cell histiocytosis of the head and neck
Laryngoscope 97 (1987), 537-542
5. Arcand P., H. Caouette, J.-J. Dufour
Eosinophilic granuloma of the temporal bone: Simultaneous bilateral involvement
J Otolaryngol 14 (1985), 375-378
6. Aricò M., M. Girschikofsky, T. Généreau, C. Klersy, K. McClain, N. Grois, J.-F. Emile, E. Lukina, E. De Juli, Danesino
Langerhans cell histiocytosis in adults
Report from the international registry of the Histiocyte Society
Eur J Cancer 39 (2003), 2341-2348
7. Baarle, van P.W.L.
Positive „fistula sign“ with intact ear-drum in a patient with eosinophil granuloma of the mastoid
J Laryngol Otol 90 (1976), 801-802
8. Barthez M.-A., E. Araujo, J. Donadieu
Langerhans cell histiocytosis and the central nervous system in childhood: Evolution and prognostic factors. Results of a collaborative study.
J Child Neurol 15 (2000), 150-156
9. Böhme G.
Audiometrie im Kindesalter
In: Böhme G., K. Welzl-Müller: Audiometrie - Hörprüfungen im Erwachsenen- und Kindesalter
Huber, Bern-Göttingen-Toronto-Seattle, 4. Aufl. 1998, 141-255 (Kapitel 5-8)
10. Bredahl W.H., F.J. Ives, M.S. Khangure
Cerebral and brain stem Langerhans cell histiocytosis
Neuroradiology 35 (1993), 349-351

11. Chan K.W.
Acute lymphoblastic leukaemia
Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 32 (2002), 40-49
12. Christian H.A.
Defects in membranous bones, exophthalmos and diabetes insipidus; an unusual syndrome of dyspituitarism
Med Clin North Am 3 (1920), 849-871
13. Cole C.H., P.C.J. Rogers
Auditory and ophthalmological findings in children with acute lymphoblastic leukaemia
Pediatr Hematol Oncol 9 (1992), 255-259
14. Constantinidis J., F. Waldfahrer, H. Iro
Manifestationen der Langerhans-Zellhistiozytose im HNO-Bereich
HNO 48 (2000), 786-795
15. Cunningham M.J., H.D. Curtin, B.L. Butkiewicz
Histiocytosis X of the temporal bone: CT findings
J Comput Assist Tomogr 12 (1988), 70-74
16. Cunningham M.J., H.D. Curtin, R. Jaffe, S.E. Stool
Otolologic manifestations of Langerhans' cell histiocytosis
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 115 (1989), 807-813
17. D'Angio G.J.
Report of the Histiocyte Society Workshop on „central nervous system (CNS) disease in Langerhans cell histiocytosis (LCH)“
Med Pediatr Oncol 29 (1997), 73-78
18. Devaney K.O., M.J. Putzi, A. Ferlito A. Rinaldo
Clinicopathological consultation head and neck Langerhans cell histiocytosis
Ann Otol Rhinol Laryngol 106 (1997), 526-532
19. Engelbreth-Holm J., G. Teilum, E. Christensen
Eosinophilic granuloma of bone - Schüller-Christian's disease
Acta Med Scand 118 (1944), 292-312
20. Fernández-Latorre F., F. Menor-Serrano, S. Alonso-Charterina, J. Arenas-Jiménez
Langerhans cell histiocytosis of the temporal bone in pediatric patients: Imaging and follow-up
Am J Roentgenol 174 (2000), 217-221

21. Finckh-Krämer U., M. Hess, M. Gross, A. Wienke
Datenschutz innerhalb des länderübergreifenden deutschen Zentralregisters für kindliche Hörstörungen
HNO 46 (1998), 339-345
22. Finckh-Krämer U., M. Spormann-Lagodzinski, M. Gross
German registry for hearing loss in children: results after 4 years
Int J Pediatr Otorhinolaryngol 56 (2000), 113-127
23. Gadner H.
Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH)
In: Reinhardt D., U. Creutzig, W. Kiess, T. Luthardt, D. Michalk, E. Schmidt, H. Ulmer: Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Urban und Fischer, München-Jena 1999, 89-95 (Kapitel L: Onkologie)
24. Gadner H., N. Grois, M. Arico, V. Broadbent, A. Ceci, Ake Jakobson, D. Komp, J. Michaelis, S. Nicholson, U. Pötschger, J. Pritchard, S. Ladisch
A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis
J Pediatr 138 (2001), 728-734
25. Gadner H., A. Heitger, N. Grois, I. Gatterer-Menz, S. Ladisch
Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis
Med Pediatr Oncol 23 (1994), 72-80
26. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
COALL-06-97 – Multizentrische Therapiestudie zur Behandlung von Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie
Studienprotokoll der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie 1997, Studienleitung: Universitäts-Kinderklinik Eppendorf, Martinstr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland
27. Ginsberg H.N., L.C. Swayne, D.L. Peron, J.G. Magidson, A.W. Newcomb
Bilateral temporal bone involvement with eosinophilic granuloma
Comput Med Imaging Graph 12 (1988), 107-110
28. Goldsmith A.J., D. Myssiorek, E. Valderrama, M. Patel
Unifocal Langerhans' cell histiocytosis (eosinophilic granuloma) of the petrous apex
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 119 (1993), 113-116
29. Green W.T., S. Farber
„Eosinophilic or solitary granuloma“ of bone
J Bone Joint Surg 24 (1942), 499-526
30. Grois N., J. Barkovich, W. Rosenau, A.R. Ablin
Central nervous system disease associated with Langerhans' cell histiocytosis
Am J Pediatr Hematol Oncol 15 (1993), 245-254

31. Grois N., B.E. Favara, G.H. Mostbeck, D. Prayer
Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis
Hematol Oncol Clin North Am 12 (1998), 287-305
32. Grois N., G. Janka-Schaub
Histiozytose-Syndrome
Kinder- und Jugendmedizin 3 (2003), 206-215
33. Gross M., U. Finckh-Krämer, M. Spormann-Lagodzinski
Angeborene Erkrankungen des Hörvermögens bei Kindern
Teil 1: Erworbene Hörstörungen
HNO 48 (2000), 879-886
34. Gross M., K. Lange, M. Spormann-Lagodzinski
Angeborene Erkrankungen des Hörvermögens bei Kindern
Teil 2: Genetische Hörstörungen
HNO 49 (2001), 602-617, Erratum in HNO 49 (2001), 909
35. Gutjahr P., H. Jung
Die Histiozytosis X und ihre Bedeutung für die Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
J Laryngol Otol 55 (1976), 404-409
36. Hadjigeorgi C., C. Parpounas, P. Zarmakoupis, S. Lafoyianni
Eosinophilic granuloma of the temporal bone: radiological approach in the
pediatric patient
Pediatr Radiol 20 (1990), 546-549
37. Hand A.
Polyuria and tuberculosis
Archives of Pediatrics (1893), 673-675
38. Harada T., S. Namiki, I. Kawabata
Acute profound sensorineural hearing loss as the initial manifestation of acute
leukemia – report of a case
Auris Nasus Larynx 27 (2000), 359-362
39. Harms D.O., G.E. Janka-Schaub
Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia
(COALL): Long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92
Leukemia 14 (2000), 2234-2239
40. Henke K.-D., M. Huber
Neonatales Hörscreening - gesundheitspolitische Konsequenzen
Gesundheitswesen 61 (1999), 86-92
41. Henze G.
Leukämien
In: Gutjahr P.: Krebs bei Kindern und Jugendlichen
Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 4. Aufl. 1999, 240-274 (Kapitel 11)

42. Hermans R., B. De Foer, M.-H. Smet, J. Leysen, L. Feenstra, E. Fossion, A.L. Baert
Eosinophilic granuloma of the head and neck: CT and MRI features in three cases
Pediatr Radiol 24 (1994), 33-36
43. Hilgers R.-D., P. Bauer, K.U. Heitmann
Ausgewählte Kenngrößen
In: Hilgers R.-D., P. Bauer, K.U. Heitmann: Einführung in die medizinische Statistik
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 2002, 11-17 (Kapitel 1.3)
44. Hilgers R.-D., P. Bauer, K.U. Heitmann
Punktschätzer, Konfidenzintervalle
In: Hilgers R.-D., P. Bauer, K.U. Heitmann: Einführung in die medizinische Statistik
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 2002, 99-110 (Kapitel 5)
45. Hilgers R.-D., P. Bauer, K.U. Heitmann
Signifikanzniveau
In: Hilgers R.-D., P. Bauer, K.U. Heitmann: Einführung in die medizinische Statistik
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 2002, 113-117 (Kapitel 6.3)
46. Histiocyte Society
LCH-CNS 2000 – Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis
Studienprotokoll der Histiocyte Society 2000, Study Center: St. Anna Children's Hospital, Kinderspitalgasse 6, 1090 Vienna, Austria
47. Histiocyte Society
LCH CNS 2003 – Registry and diagnostic guidelines for central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis
Studienprotokoll der Histiocyte Society 2003, Study Center: St. Anna Children's Hospital, Kinderspitalgasse 6, 1090 Vienna, Austria
48. Histiocyte Society
LCH-III – Treatment protocol of the third international study for Langerhans cell histiocytosis
Studienprotokoll der Histiocyte Society 2003, Study Center: St. Anna Children's Hospital, Kinderspitalgasse 6, 1090 Vienna, Austria
49. Hüsler J.
Statistische Maßzahlen: Formeln
In: Hüsler, J., H. Zimmermann: Statistische Prinzipien für medizinische Projekte
Huber, Bern-Göttingen-Toronto-Seattle, 3. Aufl. 2001, 41-45 (Kapitel 4)

50. Hüsler J.
Gepaarte Stichproben, 2 x 2-Tabellen
In: Hüsler, J., H. Zimmermann: Statistische Prinzipien für medizinische Projekte
Huber, Bern-Göttingen-Toronto-Seattle, 3. Aufl. 2001, 123-126 (Kapitel 12.3)
51. Irving R.M., V. Broadbent, N.S. Jones
Langerhans' cell histiocytosis in childhood: Management of head and neck manifestations
Laryngoscope 104 (1994), 64-70
52. Issing P.R., A. Ernst, H.-G. Kempf, Th. Buhr, Th. Lenarz
Langerhanszell-Histiozytosis des Felsenbeins
Laryngo Rhino Otol 74 (1995), 702-706
53. Janka-Schaub G.E., D.O. Harms, M.L. den Boer, A.J.P. Veerman, R. Pieters für die COALL Studiengruppe
Die in-vitro-Zytostatika-Resistenz als unabhängiger prognostischer Faktor in Studie COALL-05-92 zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter: Basis für eine Doppelstratifizierung nach traditionellen Risikokriterien und Resistenzprofil in Studie COALL-06-97
Klin Padiatr 211 (1999), 233-238
54. Janka-Schaub G.E., K. Winkler, U. Göbel, U. Graubner, P. Gutjahr, R.J. Haas, H. Jürgens, J. Spaar, for the COALL Study Group
Rapidly rotating combination chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: Preliminary results of a randomized comparison with conventional treatment
Leukemia 2 (1988), 73-78
55. Jones R.O., H.C. Pillsbury
Histiocytosis X of the head and neck
Laryngoscope 94 (1984), 1031-1035
56. Kaatsch P., C. Spix
Jahresbericht 2002 (1980-2001)
In: Deutsches Kinderkrebsregister (Leitung: Dr. P. Kaatsch)
Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Mainz 2002
57. Kimmelman C.P., E. Nielsen, J.B. Snow
Histiocytosis X of the temporal bone
Otolaryngol Head Neck Surg 92 (1984), 588-590
58. Kingston J.E., S. Abramovich, R.J. Billings, J.S. Malpas, A.P. Fuller
Assessment of the effect of chemotherapy and radiotherapy on the auditory function of children with cancer
Clin Otolaryngol 11 (1986), 403-409

59. Kirschke R., W. Nürnberger, S. Eckhof-Donovan, I. Nürnberger, U. Göbel
Coagulation and fibrinolysis in children with acute lymphoblastic leukaemia
treated according to the COALL-05-92 protocol
Klin Padiatr 210 (1998), 285-290
60. Klemm E., G. Haroske
Das eosinophile Knochengranulom des Felsenbeins – Fallbeschreibung
forum HNO 6 (2004), 4-8
61. Koch B.L.
Langerhans histiocytosis of temporal bone: Role of magnetic resonance
imaging
Top Magn Reson Imaging 11 (2000), 66-74
62. Kühl J.
Langerhans-Zellhistiozytose (LCH)
In: Gutjahr P.: Krebs bei Kindern und Jugendlichen
Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 4. Aufl. 1999, 308-319 (Kapitel 14)
63. Kujat C., M. Hermes, G. Heide, S. Bäuml, W. Feiden
Intrakranielle Manifestationen der Langerhanszell-Histiozytose
Radiologe 34 (1994), 648-655
64. Ladisch S., H. Gadner, M. Aricò, V. Broadbent, N. Grois, A. Jacobson, D.
Komp, H.S. Nicholson, for the Histiocyte Society
LCH-I: A randomized trial of Etoposide Vs. Vinblastine in disseminated
Langerhans cell histiocytosis
Med Pediatr Oncol 23 (1994), 107-110
65. Letterer E.
Aleukämische Retikulose (Ein Beitrag zu den proliferativen Erkrankungen des
Retikuloendothelialapparates.)
Frankf Z Pathol 30 (1924), 377-394
66. Levy R., S.M. Sarfaty, J. Schindel
Eosinophilic granuloma of the temporal bone
Arch Otolaryngol 106 (1980), 167-171
67. Lichtenstein L.
Histiocytosis X
Arch Pathol 56 (1953), 84-102
68. Lichtenstein L., H.L. Jaffe
Eosinophilic granuloma of bone with report of a case
Am J Pathol 16,2 (1940); 595-607
69. Mallory T.B.
Pathology: Diseases of bone
N Engl J Med 227 (1942); 955-960

70. Mau J.
Anwendungen in der Diagnostik
In: Mau J.: Klinische Statistik, Scriptum zur Hauptvorlesung, Biomathematik
in der Medizin WS 1994/95, Teil I: Grundlagen – Methodologie, Deskription
und statistische Modelle
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 1994, 60-66 (Kapitel 4.1)
71. Mauz-Körholz C., R. Junker, U. Göbel, U. Nowak-Göttl
Prothrombotic risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia
treated with delayed E. coli Asparaginase (COALL-92 and 97 protocols)
Thromb Haemost 83 (2000), 840-843
72. McCaffrey T.V., T.J. McDonald
Histiocytosis X of the ear and temporal bone: Review of 22 cases
Laryngoscope 89 (1979), 1735-1742
73. Minkov M., N. Grois, A. Heitger, U. Pötschger, T. Westermeier, H. Gadner, for
the DAL-HX Study Group
Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: An
important prognostic indicator
Med Pediatr Oncol 39 (2002), 581-585
74. Montella L., L. Insabato, G. Palmieri
Imatinib Mesylate for cerebral Langerhans' cell histiocytosis
N Engl J Med 351 (2004), 1034-1035
75. Mrowinski D.
ERA – Elektrische Reaktionsaudiometrie
In: Lehnhardt E., R. Laszig: Praxis der Audiometrie
Thieme, Stuttgart, 8. Aufl. 2001, 251-291 (Kap. 17)
76. Nanduri V.R., L. Lillywhite, C. Chapman, L. Parry, J. Pritchard, F. Vargha-
Khadem
Cognitive outcome of long-term survivors of multisystem Langerhans cell
histiocytosis: A single-institution, cross-sectional study
J Clin Oncol 21 (2003), 2961-2967
77. Nanduri V.R., J. Pritchard, W.K. Chong, P.D. Phelps, K. Sirimanna, C.M.
Bailey
Labyrinthine involvement in Langerhans' cell histiocytosis
Int J Pediatr Otorhinolaryngol 46 (1998), 109-115
78. Nezelof C, F. Basset, M.F. Rousseau
Histiocytosis X - Histogenetic arguments for a Langerhans cell origin
Biomedicine 18 (1973), 365-371

79. Niethammer D.T. Klingebiel
Leukämien
In: Lentze M.J., J. Schaub, F.J. Schulte, J. Spranger: Pädiatrie
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 2001, 1186-1193 (Kapitel 163)
80. Osborne R.L., E.D. Freis, A.G. Levin
Eosinophilic granuloma of bone presenting neurologic signs and symptoms
AMA Arch Neurol Psychiatry 51 (1944), 452-456
81. Otani S., J.C. Ehrlich
Solitary granuloma of bone simulating primary neoplasm
Am J Pathol 16,2 (1940), 479-497
82. Oudesluys-Murphy A.M., H.L.M. van Straaten, R. Bholasingh, G.A. van Zanten
Neonatal hearing screening
Eur J Pediatr 155 (1996), 429-435
83. Paparella M.M., N.T. Berlinger, M. Oda, F. El Fiky
Otolological manifestations of leukemia
Laryngoscope 83 (1973), 1510-1526
84. Poe L.B., R.L. Dubowy, L. Hochhauser, G.H. Collins, C.J. Crosley, M. Kanzer, M. Oliphant, C.J. Hodge
Demyelinating and gliotic cerebellar lesions in Langerhans cell histiocytosis
AJNR Am J Neuroradiol 15 (1994), 1921-1928
85. Postovsky S., M. Daitzchman, A. Dale, R. Elhasid, M.W.B. Arush
Unusual presentation of mastoid eosinophilic granuloma in a young patient
Pediatr Hematol Oncol 18 (2001), 283-289
86. Probst R.
Audiologie (Gehörprüfungen)
In: Probst R., G. Grevers, H. Iro: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Thieme, Stuttgart 2000, 177
87. Quesada P., M.L. Navarrete, E. Perelló
Eosinophilic granuloma of the temporal bone
Eur Arch Otorhinolaryngol 247 (1990), 194-196
88. Quraishi MS:, A.W. Blayney, D. Walker, F.B. Breatnach, P.J. Bradley
Langerhans' cell histiocytosis: Head and neck manifestations in children
Head Neck 17 (1995), 226-231

89. Reiter A., M. Schrappe, W.-D. Ludwig, W. Hiddemann, S. Sauter, G. Henze, M. Zimmermann, F. Lampert, W. Havers, D. Niethammer, E. Odenwald, J. Ritter, G. Mann, K. Welte, H. Gadner, H. Riehm
Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86
Blood 84 (1994), 3122-3133
90. Reuter G. , F. Bördgen, F. Dressler, S. Schäfer, I. Hemmanouil, R. Schönweiler, T. Lenarz
Neugeborenenhörscreening mit dem automatisierten Meßgerät Echosensor für otoakustische Emissionen
HNO 46 (1998), 932-941
91. Rosenfield N.S., J. Abrahams, D. Komp
Brain MR in patients with Langerhans cell histiocytosis: Findings and enhancement with Gd-DTPA
Pediatr Radiol 20 (1990), 433-436
92. Saatci I., O. Baskan, M. Haliloglu, U. Aydingoz
Cerebellar and basal ganglion involvement in Langerhans cell histiocytosis
Neuroradiology 41 (1999), 443-446
93. Schüller A.
Über eigenartige Schädeldefekte im Jugendalter
Fortschr Geb Rontgenstr 23 (1915), 12-18
94. Schuknecht H.F., M. Igarashi, W.D. Chasin
Inner ear hemorrhage in leukemia
Laryngoscope 75 (1965), 662-668
95. Shuper A., B. Stark, L. Kornreich, I.J. Cohen, G. Avrahami, I. Yaniv
Methotrexate-related neurotoxicity in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia
Isr Med Assoc J 4 (2002), 1050-1053
96. Siwe S.A.
Die Reticuloendotheliose - ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien
Z Kinderheilkd 55 (1933), 212-247
97. The Clinical Writing Group of the Histiocyte Society: V. Broadbent, H. Gadner, D.M. Komp, S. Ladisch
Histiocytosis syndromes in children: II. Approach to the clinical and laboratory evaluation of children with Langerhans cell histiocytosis
Med Pediatr Oncol 17 (1989), 492-495
98. The Writing Group of the Histiocyte Society
Histiocytosis syndromes in children
Lancet 24 (1987), 208-209

99. Thibadoux G.M., W.V. Pereira, J.M. Hodges, R.J.A. Aur
Effects of cranial radiation on hearing in children with acute lymphocytic leukaemia
J Pediatr 96 (1980), 403-406
100. Thompson C.Q., J.J. Keegan, A.D. Dunn
Defects of membranous bones, exophthalmos and diabetes insipidus
Arch Intern Med 36 (1925), 650-666
101. Titgemeyer C., N. Grois, M. Minkov, B. Flucher-Wolfram, I. Gatterer-Menz, H. Gadner
Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX-83- and 90-study
Med Pediatr Oncol 37 (2001), 108-114
102. Toohill R.J., T.M. Kidder, L.E. Eby
Eosinophilic granuloma of the temporal bone
Laryngoscope 83 (1973), 877-889
103. Tos M.
A survey of Hand-Schüller-Christian's disease in otolaryngology
Acta Otolaryngol 62 (1966), 217-228
104. Trampisch, H.J.
Konfidenzintervalle
In: Trampisch, H.J., J. Windeler: Medizinische Statistik
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1997, 200-207 (Kapitel 11.6)
105. Veling M.C., I. Windmill, J.M. Bumpous
Sudden hearing loss as a presenting manifestation of leukemia
Otolaryngol Head Neck Surg 120 (1999), 954-956
106. Vourtsi A., A. Papadopoulos, L.A. Mouloupoulos, J. Xenellis, L. Vlahos
Langerhans cell histiocytosis with involvement of the pons: Case report
Neuroradiology 40 (1998), 161-163
107. Wallgren A.
Systemic reticuloendothelial granuloma
Am J Dis Child 60 (1940), 471-500
108. Weiß C.
Lagemaße, Streuungsmaße
In: Weiß C.: Basiswissen medizinische Statistik
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2. Aufl. 2002, 43-59 (Kapitel 3.4-3.5)
109. Weiß C.
Epidemiologische Maßzahlen
In: Weiß C.: Basiswissen medizinische Statistik
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2.Aufl. 2002, 127-134 (Kapitel 6.1)

110. Wendler J.
Das Gehör-Pädaudiologische Diagnostik
In: Wendler J., W. Seidner, G. Kittel, U. Eysholdt: Lehrbuch der Phoniatrie
und Pädaudiologie
Thieme, Stuttgart-New York, 3. Aufl. 1996, 323-349
111. Whitsett S.F., K. Kneppers, M.J. Coppes, R.M. Egeler
Neuropsychologic deficits in children with Langerhans cell histiocytosis
Pediatr Hematol Oncol 33 (1999), 486-492
112. Wölfer L.-U., E. Dippel, S. Goerd
Histiozytäre Erkrankungen des Kindesalter
In: Traupe H., H. Hamm: Pädiatrische Dermatologie
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1999, 209-233 (Kapitel 12)

8. Anlagen

Anlage 1:

Name:

Vorname:

Befinden	Spiel/Schule	
	Appetit/ Schlaf	
	Stimmung	
	Schmerzen/Fieber	
	Trinkmenge/Tag	
	Wasserlassen/Tag	
	Menstruation	
	Erbrechen/Husten	
Untersuchung	Gewicht/ Größe	
	Temperatur	
	Hautzustand	
	Schleimhäute	
	HNO	
	Abdomen	
	Leber cm, bzw.	
	Milz cm unter	
	Rippenbogen	
	Lymphknoten	
Cor/Pulmo		
Skelett		
Blutbild	HB g/dl	
	Hkt. %	
	MCV fl	
	Leukos x 10 ³ /mm ³	
	Thrombos 10 ³ /mm ³	
	BSG/ Urin spez.	
	Gewicht	
	Leberwerte:	GOT U/L GPT U/L β-GT U/L alk. Phosp. U/L LDH U/L
	Nierenwerte:	Harnstoff-N mg% Harnsäure mg% Kreatinin mg% Protein g%
	Sozialanamnese	Familienstand
		Schule/Beruf
persönl. Einschränkungen		

Anlage 2:

Anamnesebogen:

Datum:

Name:

Vorname:

Geb.-Datum:

Straße, Nr.:

PLZ, Ort:

Tel.:

Hausarzt/ Tel.:

- Wurde schon einmal eine Untersuchung bei einem HNO-Arzt durchgeführt?
 - ◇ Wenn ja, ambulant oder in einem Krankenhaus?
- Sind Hörstörungen bekannt?
 - ◇ Wenn ja, welche? Seit wann?
- Sind in der Vergangenheit Erkrankungen des Ohrs aufgetreten?
 - ◇ Mittelohrentzündungen Ja/ nein ; eitrige M. Ja/ nein
 - ◇ Entzündungen der Ohrmuschel Ja/ nein
 - ◇ Ausfluss aus dem Ohr Ja/ nein ;Geruch Farbe
 - ◇ Ohrpolypen Ja/ nein
 - ◇ Schwellung hinter dem Ohr Ja/ nein
 - ◇ Sonstiges Ja/ nein
 - ◇ Wenn ja, was?
- Wenn ja, wie oft sind diese Erkrankungen des Ohres schon aufgetreten? (z.B.1x pro Jahr etc.)
- Wie schnell heilten diese Erkrankungen ab? Wurden sie mit Medikamenten behandelt und waren diese wirksam?
- Waren diese Erkrankungen schmerzhaft?
- Traten die Erkrankungen zeitlich mehr vor, während oder nach der Histiocytoseerkrankung auf?

- Sind Operationen am Ohr durchgeführt worden?
 - ◊ Re. Ohr/ li. Ohr/ beidseits
 - ◊ Was für eine Operation wurde durchgeführt? z.B. Parazentese etc.
- Wann fand diese Operation in Bezug auf die Histiocytooseerkrankung statt?
- Sonstige Operationen im Kopf-Hals-Bereich? z.B. „Polypen-Op.“
 - ◊ Wenn ja, wann? Welche?
- Trat schon einmal Schwindel auf?
- Sind in der frühen Kindheit Sprachentwicklungsverzögerungen aufgetreten?
 - ◊ Erstes Wort? Wann?
 - ◊ Wann fließend gesprochen?
 - ◊ Wurde eher viel gesprochen, oder sehr still?
- Zweisprachige Erziehung?
 - ◊ Welche Sprache(n)?
- Aus welchem Land stammt die Familie? (Eltern, Großeltern)
- Seit wann lebt das Kind in Deutschland?
- Sind die Eltern miteinander verwandt?

9. Danksagung

Mein Dank gilt allen Menschen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Insbesondere möchte ich aber meinen Betreuern dieser Doktorarbeit,
Herrn Prof. Dr. med. W. Angerstein,
Herrn Prof. Dr. med. U. Göbel
sowie Frau Dr. med. M. Groeger für ihre ausdauernde Anleitung und Motivation meinen Dank aussprechen.

Desweiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Funktionsbereichs für Phoniatrie und Pädaudiologie der HNO-Klinik sowie der K4-Ambulanz der Kinderklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf für ihre unermüdliche Hilfe bedanken.

Allen LCH- und ALL-Patienten, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen, bin ich zu Dank verpflichtet, da sie diese Arbeit erst möglich gemacht haben.

Außerdem haben mich folgende Mitarbeiter des Universitätsklinikums Düsseldorf unterstützt:

Herr Prof. rer. nat. Ch. Ohmann (Koordinierungszentrum für Klinische Studien des Universitätsklinikums Düsseldorf) sowie sein Mitarbeiter Herr Yang,
Frau Teske (Dokumentationsassistentin der Kinderklinik) und die
Mitarbeiterinnen des Archivs der Kinderklinik.

Letztendlich möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich immer wieder in meiner Arbeit bestärkt und unterstützt haben.

10. Lebenslauf

geboren am 04. März 1977 in Düsseldorf

Eltern:

Norbert Kürten

Sieglinde Kürten, geb. Hartmann

Schulbildung:

1983 bis 1987: Grundschule in Düsseldorf

1987 bis 1996: Gymnasium in Düsseldorf

1996: Abitur

1996 bis 1997: Praktika im Bereich der Ergotherapie

Hochschulausbildung:

1997: Immatrikulation an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Fachrichtung:
Medizin

1999: Physikum

2000: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2002: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2003: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

beruflicher Werdegang:

April bis September 2004: Ärztin im Praktikum in der Klinik für Kinderheilkunde und
Jugendmedizin des Klinikum Duisburg, Wedau Kliniken

Seit Oktober 2004: Assistenzärztin in der Klinik für Kinderheilkunde und
Jugendmedizin des Klinikum Duisburg, Wedau Kliniken

Düsseldorf, den 07. Juni 2005