

Ototoxizität als Nebenwirkung von Medikamenten

Jan H. Wagner und Arne Ernst

Ototoxizität ist ein für den behandelnden Arzt relevantes Thema, da eine Vielzahl von unterschiedlichen Erkrankungen mit Substanzen behandelt werden, die eine potentiell schädigende Wirkung auf das Hör- und Gleichgewichtsorgan haben. Dabei kann es zu einer vorübergehenden Funktionsstörung im besten und zu einer irreversiblen Haarzelldegeneration im schlechtesten Fall kommen (Hawkins 1976). Nach einer Studie von Seligmann sind mehr als 130 ototoxische Substanzen bekannt (Seligmann et al. 1996).

Diese Schädigungen, die vornehmlich die äußeren Haarzellen betreffen, sind pathophysiologisch komplex und zum Teil irreversibel. Sie können durch Beachtung der genauen Dosierung, Vermeidung der Kombination mit anderen ototoxischen Medikamenten und durch die gleichzeitige Gabe von prophylaktisch wirkenden Pharmaka vermieden werden.

Dieser Artikel soll einen Überblick über die ototoxische Wirkung von den am häufigsten in der Literatur beschriebenen Medikamentengruppen wie Aminoglykosid-Antibiotika, platinhaltigen Zytostatika, Schleifendiuretika, Salicylate und Chinine geben. Außerdem sollen Empfehlungen für den Umgang mit diesen Medikamenten gegeben werden.

Schlagwörter:

Ototoxizität, Haarzellschädigung, Pathomechanismen, Medikamentennebenwirkungen

Einleitung

Die Schädigung des Innenohrs durch Medikamente ist ein nicht nur für Hals-Nasen-Ohrenärzte relevantes Thema, da eine Vielzahl von unterschiedlichen Erkrankungen mit Substanzen behandelt werden, die eine potentiell schädigende Wirkung auf das Hör- und Gleichgewichtsorgan haben. Dieses als Ototoxizität bezeichnete Phänomen ist definiert als vorübergehende Funktionsstörung im besten und als irreversible Zelldegeneration von Strukturen im Innenohr im schlechtesten Fall, die durch Pharmaka oder chemische Substanzen ausgelöst werden (Hawkins 1976). Nach einer Studie von Seligmann sind mehr als 130 solcher Substanzen bekannt. (Seligmann, Podoschin et al. 1996)

Diese Schädigungen, die vornehmlich die äußeren Haarzellen betreffen, sind pathophysiologisch komplex und zum Teil irreversibel. Sie können durch Beachtung der genauen Dosie-

ASiG

§ 3 Aufgaben der Betriebsärzte

(1) Die Betriebsärzte haben die Aufgabe, den Arbeitgeber beim Arbeitsschutz und bei der Unfallverhütung in allen Fragen des Gesundheitsschutzes zu unterstützen. Sie haben insbesondere

.....
.....

2. die Arbeitnehmer zu untersuchen, arbeitsmedizinisch zu beurteilen und zu beraten sowie die Untersuchungsergebnisse zu erfassen und auszuwerten,

.....
.....

Verordnung zum Schutz der Beschäftigten vor Gefährdungen durch Lärm und Vibrationen (Lärm- und Vibrations-Arbeitsschutzverordnung - LärmVibrationsArbSchV)

vom 6. März 2007

(BGBl. I Nr. 8 vom 8.3.2007 S. 261)

§ 3 Gefährdungsbeurteilung

.....
.....

(3) Die mit der Exposition durch Lärm oder Vibrationen verbundenen Gefährdungen sind unabhängig voneinander zu beurteilen und in der Gefährdungsbeurteilung zusammen zu führen. Mögliche Wechsel- oder Kombinationswirkungen sind bei der Gefährdungsbeurteilung zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere bei Tätigkeiten mit gleichzeitiger Belastung durch Lärm, arbeitsbedingten ototoxischen Substanzen ...

...
...

(Anmerkung der Schriftleitung: Die in dem Artikel beschriebenen Medikamente sind zwar nicht „arbeitsbedingt“, zur Abgrenzung der Wirkungen ist die Kenntnis aber Voraussetzung.)

ring, Vermeidung der Kombination mit anderen ototoxischen Medikamenten und durch die gleichzeitige Gabe von prophylaktisch wirkenden Pharmaka vermieden werden.

Dieser Artikel soll einen Überblick über die ototoxische Wirkung von den am häufigsten in der Literatur beschriebenen Medikamentengruppen geben. Dazu gehören Aminoglykosid-Antibiotika, platinhaltigen Zytostatika, Schleifendiuretika, Salicylate und Chinine (Garcia et al. 2001). Außerdem sollen Empfehlungen für den Umgang mit diesen Medikamenten gegeben werden.

Ototoxische Medikamente

1. Aminoglykosid-Antibiotika

Zu den Aminoglykosiden zählen Substanzen wie Gentamicin, Streptomycin, Tobramycin, Kanamycin, Neomycin, Netilmicin, Sisomicin und Amikacin. Sie wirken durch Inhibition der bakteriellen Proteinproduktion und sind hoch-effektiv bei Infektionen mit gramnegativen Aerobiern. Sie werden z. B. bei schwerer Hirnhautentzündung, Endokarditis und sehr häufig bei Mukoviszidose gegen Lungeninfektionen mit *Pseudomonas Aeruginosa* eingesetzt. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite mit schweren Nebenwirkungen bei Überdosierung werden diese intravenös verabreichten Antibiotika häufig nur unter intensivmedizinischer Überwachung eingesetzt. Die Ausscheidung erfolgt metabolisch praktisch unverändert über die Niere. Heute können sie häufig durch Fluorochinolone oder Cephalosporine ersetzt werden, die bei gleich guter Wirksamkeit ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen.

Die Schädigung der äußeren Haarzellen, die durch eine bei manchen Menschen vorkommende Punktmutation in der ribosomalen RNA der Mitochondrien noch begünstigt werden kann (Fischel-Ghodsian et al. 1993), entsteht durch eine verminderte Kaliumpermeabilität der Zellmembran. Der für die Schalltransduktion notwendige schnelle Kaliumeinstrom soll dadurch gestört werden. Es wird postuliert, dass dafür eine Blockade eines Transduktionskanals, sowie die irreversible Bindung an Phosphoinositolbiphosphat (PIP2) verantwortlich ist. Beides hat eine Beeinträchtigung der Steuerung des Aktinskeletts der betroffenen Zellen zur Folge.

Neuere Untersuchungen belegen, dass die morphologischen, irreversiblen Veränderungen an den Haarzellen dagegen von freien Radikalen hervorgerufen werden, die von Komplexen, die Aminoglykoside mit Eisen eingehen können (Rybak und Whitworth 2005), produziert werden.

nen ebenso wie eine Niereninsuffizienz, hohes Alter, Dehydratation und Fieber. Die Reduzierung auf eine einzelne Tagesdosis vermindert zwar die Nephrotoxizität, auf die Haarzellschädigung hat sie dagegen keinen Einfluss (Hatala et al. 1996; Bailey et al. 1997)

2. Platinhaltige Alkylanzien

Unter den Alkylanzien ist Cisplatin das am besten untersuchte Medikament mit ototoxischer Wirkung. Cisplatin ist ein weit verbreitetes, hochwirksames Zytostatikum, das vor allem bei Hoden-, Ovarial-, Bronchial-, Harnblasen- und Zervixkarzinom sowie Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich eingesetzt wird. Die chemische Struktur enthält ein komplex gebundenes Platinatom. Die Wirkung gegen Krebszellen beruht auf einer Intrastrang-Quervernetzung der DNA-Moleküle, der Auslösung von Punktmutationen und einer Hemmung der Telomeraseaktivität, wodurch der programmierte Zelltod (Apoptose) ausgelöst wird.

Als Nebenwirkungen treten häufig eine Nephrotoxizität, Neurotoxizität und eine Ototoxizität auf. Auch hier können als klinische Symptome ein Tinnitus sowie eine sensorische Schwerhörigkeit auftreten. Der Hörverlust beginnt meist ebenfalls in den hohen Frequenzen und kann sich im weiteren Verlauf auf die tieferen Frequenzen ausbreiten.

Das für das Innenohr spezifische Enzym NOX₃, eine Isoform der NADPH-Oxidase, scheint im Zusammenspiel mit Cisplatin für die Produktion von Superoxid verantwortlich zu sein (Banfi et al. 2004). Diese können eine Schwerhörigkeit und Haarzelldegeneration durch Apoptose auslösen und so zu irreversibler Schwerhörigkeit führen.

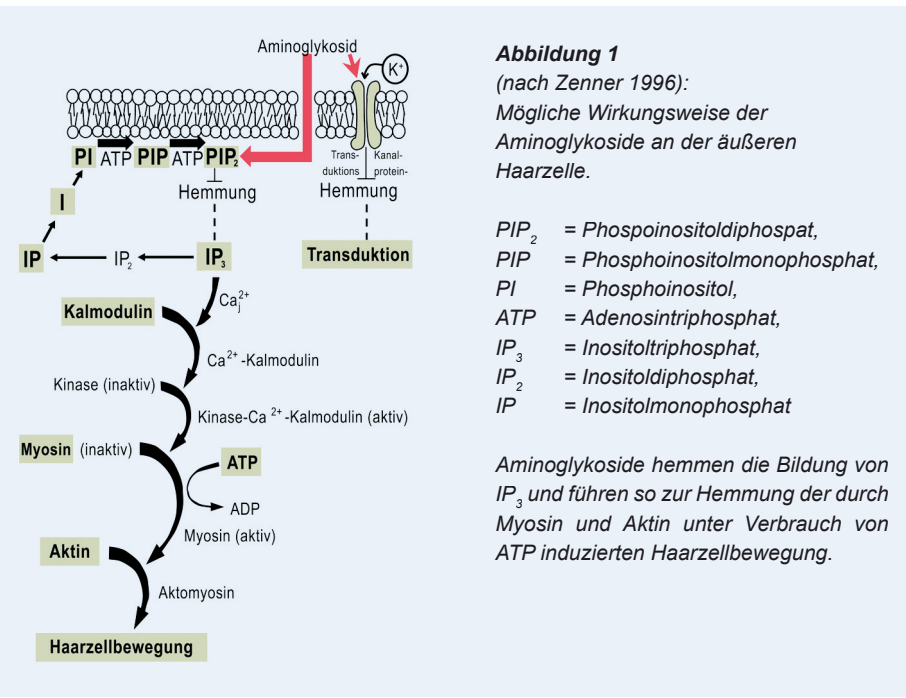


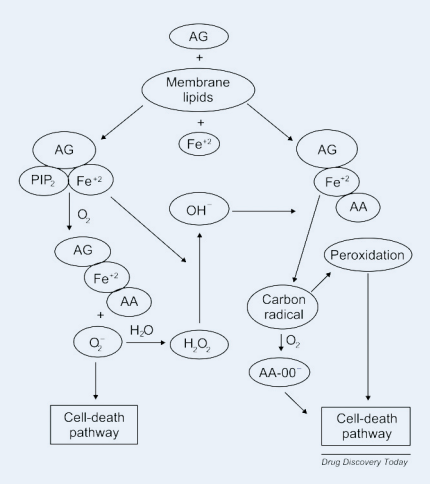
Abbildung 1
(nach Zenner 1996):
Mögliche Wirkungsweise der Aminoglykoside an der äußeren Haarzelle.

- PIP₂ = Phosphoinositoldiphosphat,
- PIP = Phosphoinositolmonophosphat,
- PI = Phosphoinositol,
- ATP = Adenosintriphosphat,
- IP₃ = Inositoltriphosphat,
- IP₂ = Inositoldiphosphat,
- IP = Inositolmonophosphat

Aminoglykoside hemmen die Bildung von IP₃ und führen so zur Hemmung der durch Myosin und Aktin unter Verbrauch von ATP induzierten Haarzellbewegung.

Abbildung 2
(nach Rybak und Whitworth 2005)
Möglicher Mechanismus des durch Aminoglykoside induzierten Zelltodes.

Aminoglykoside (AG) bilden Komplexe mit Lipidkomponenten der Zellmembran, Phosphoinositoldiphosphat (PIP₂), Arachidonsäure (AA) und Eisen (Fe²⁺). Dieser Komplex kann von molekularem O₂ oxidiert werden und das Superoxid anion O₂⁻ produzieren. Daraus können entweder direkt Apoptosemechanismen initiiert werden oder Wasserstoffperoxid (H₂O₂) entstehen, das Hydroxylradikale (OH[•]) produzieren kann. OH[•] kann mit AA im Eisenkomplex reagieren und Kohlenstoffradikale formen, die direkt eine Oxidation auslösen können oder sich mit AA und Sauerstoff kombinieren und ein Peroxylradikal bilden. Diese verschiedenen Reaktionsvariationen können den Zelltod in der Cochlea auslösen.

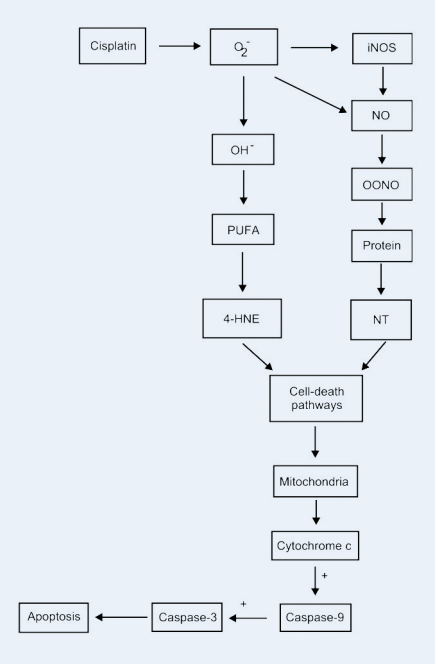


Gentamycin wirkt im Verhältnis 1:2 cochleotoxisch und vestibulotoxisch, während Streptomycin fast immer eine ausschließlich vestibulotoxische Wirkung hat (Matz 1993). Symptome können ein hochfrequenter Tinnitus sein, sowie eine vorerst hochtonbetonte Schallempfindungsschwerhörigkeit, die sich dann auch auf die mittleren Frequenzen ausdehnen kann. Die Schädigung des Gleichgewichtsorgans äußert sich in Gangunsicherheit, Schwindel, Ataxie und Oszillopsie (Bewegungswillkür der Umwelt) durch zu starke Bildbewegung auf der Retina).

Hohe Dosen, intravenöse Verabreichung und langzeitige Einnahme von Aminoglykosiden erhöhen das Risiko ototoxischer Komplikationen.

Abbildung 3
(nach Rybak und Whitworth 2005)
Möglicher Mechanismus des durch Cisplatin induzierten Zelltodes.

Cisplatin kann O₂⁻ generieren, wahrscheinlich durch NADPH-Oxidase oder andere Enzyme der Cochlea. Daraus kann OH[•] entstehen. Dies kann mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) in der Zellmembran toxische Aldehyde produzieren wie 4-HNE, die zum Zelltod führen. O₂⁻ kann induzierbare Nitric-Oxid-Synthase (iNOS) aktivieren, das NO generieren und mit O₂⁻ zu Peroxynitrit (OONO⁻) reagieren kann. Im Zusammenspiel mit Proteinen entsteht dann Nitrotyrosin (NT). Diese toxischen Stoffwechselprodukte können durch die Förderung der Ausschüttung von Cytochrom C aus den Mitochondrien die Aktivierung von Caspasen triggern, die zum Zelltod führen.



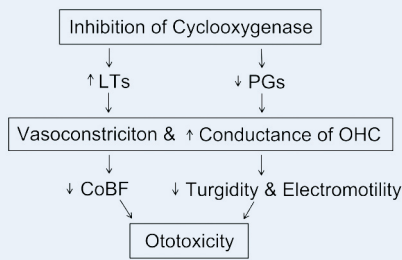


Abbildung 4 (nach Jung et al 1993):
Möglicher Mechanismus der Ototoxizität durch Salicylate.

Salicylate inhibieren die Cyclooxygenase im Arachidonsäurestoffwechsel, vermindern dadurch die Produktion von vasodilatativen Prostaglandinen (PGs) und verstärken die Produktion von vasokonstriktorisches Leu-

kotrienen. Diese Veränderungen führen zu einem verminderten cochleären Blutfluss (CoBF) und erhöhen die Leitfähigkeit (Conductance) der äußeren Haarzellen (OHC). Die verstärkte Leitfähigkeit der äußeren Haarzellen kann von abnormalen Eicosanoidspiegel vermittelt werden, die durch Änderung der K⁺-Permeabilität zur Abnahme von Elektromotilität und Schwellung (Turgidity) führen.

3. Schleifendiuretika

Schleifendiuretika wie Furosemid, Ethracrynsäure und Bumetanide inhibieren die Natrium-Kalium-Pumpe in der Membran der Henleschen Schleifen in der Niere und verhindern dadurch die Rückresorption von Natrium-, Kalium- und Chlorid-Ionen. Dieser in der Therapie der Herz- und Niereninsuffizienz sowie der arteriellen Hypertonie erwünschte Effekt kann durch Hemmung des Ionenaustausches in der Stria vascularis im Corti-Organ des Innenohres zu einer meist reversiblen Schallempfindungsschwerhörigkeit und Tinnitus führen. Man geht davon aus, dass die mechanoelektrische Transduktion durch eine Verringerung der endo-perilymphatischen Potentialdifferenz gestört wird, die als Motor für die Haarzellbewegung unerlässlich ist. Als Ursache dieser Wirkung wurde die Blockade von Kalium-Kanälen in der Stria vascularis durch Schleifendiuretika nachgewiesen (Rybak und Morizono 1982; Markus 1986).

Durch die oben beschriebenen Mechanismen erhöhen Aminoglykoside die Zellpermeabilität der Haarzellen und damit auch die Durchlässigkeit für andere ototoxische Medikamente. Die Folge ist eine höhere Konzentration an Schleifendiuretika in der Cochlea mit umso stärkerer ototoxischer Wirkung. Eine Kombination dieser Substanzen sollte daher möglichst vermieden werden.

4. Salicylate

Salicylate und andere nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs) sind die wahrscheinlich am häufigsten eingenommenen Medikamente weltweit. In 11 Promille der Fälle von chronischer NSAID-Einnahme konnte abhängig von den Serumkonzentrationen eine Innenohrschädigung beobachtet werden. Bei der Einnahme langer wirksamer NSAIDs liegt die Inzidenz sogar noch deutlich höher (Program 1973).

Als Pathomechanismus kommt vor allem eine verminderte Durchblutung der Kapillarstromgebiete im Innenohr durch Arachidonsäure-Metaboliten in Frage. Die Inhibition der Cyclooxygenase führt zu einem Anstieg von Leukotrienen und einem Abfall von Prostaglandinen in den äußeren Haarzellen (Jung et al. 1993). Dies hat eine Vasokonstriktion und eine erhöhte Leitfähigkeit der Haarzellen zu Folge, was wiederum die elektromechanische Transdukti-

on behindert. Diese Effekte sind in den meisten Fällen nach 24 – 72 h reversibel (Boettcher und Salvi 1991).

Hohe Dosen von Salicylaten können einen transienten, bilateral symmetrischen Hörverlust von 20 – 40 dB auslösen, wobei häufig ein Tinnitus als initiales Symptom auftreten und somit ein nützlicher Indikator für eine Innenohrschädigung sein kann, noch bevor es zu einem Hörverlust kommt (Mongan et al. 1973).

5. Chininalkaloide

Chinin ist ein wirksames Antimalariamittel. Durch die weitverbreitete Resistenz von Plasmodium falciparum gegenüber Cloroquin ist der Gebrauch von Chinin in den letzten Jahren stark angestiegen [Shine]. Chinin wird allerdings aufgrund seiner krampflösenden Wirkung zunehmend auch in industrialisierten Ländern, z.B. bei Fibromyalgie und in der Therapie von Muskelkrämpfen erfolgreich eingesetzt (Diener et al. 2002). Nach oraler oder parenteraler Gabe wird der Wirkstoff zum großen Teil an Proteine gebunden. Für die seit langem bekannte Ototoxizität ist allerdings nur das freie Chinin verantwortlich, dessen Innenohrschädigung hauptsächlich durch eine Ischämie in den Kapillarstromgebieten der Cochlea verursacht wird. Die Proteinbindung erklärt die geringe Nebenwirkungsrate im akuten Malaria-schub, in dem massenhaft Akute-Phase-Proteine bereitstehen. Die ischämische Wirkung erklärt sich durch eine Vasokonstriktion und Mikroembolien in den Innenohrstromgebieten, die von Chinin ausgelöst wird.

In Studien mit gesunden Patienten und solchen mit einer Plasmodium falciparum-Infektion zeigte sich unter Chiningabe in beiden Gruppen ein transienter, reversibler ultrahochfrequenter sensorineuraler Hörverlust (Tange et al. 1997; Claessen et al. 1998).

Prophylaxe

Zahlreiche Studien zum Einsatz von Substanzen, die eine Ototoxizität von wirksamen Pharmaka vermindern, ohne deren Wirkung zu beeinflussen, wurden durchgeführt. Am vielversprechendsten scheint beim Einsatz von Aminoglykosiden und platinhaltigen Alkylanzien die Vermeidung der Entstehung von Sauerstoffradikalen bzw. deren Inaktivierung mit Antioxidantien zu sein.

So bilden die Salicylate - als Radikalfänger in niedriger Dosierung eingesetzt - eine Ausnahme von der Regel, nach der potentiell ototoxische Stoffe nicht miteinander kombiniert werden sollten. Der Einsatz von Eisenchelatoren kann die Bildung von Eisenkomplexen mit Arzneimittelmolekülen und so die Produktion von Radikalen verhindern (Song et al. 1997; Schacht 1999).

Diagnostik

Die klinische Überwachung der hörschädigenden Wirkung erfolgt über die subjektive und objektive Audiometrie. Die Tonschwellenaudiometrie ist dabei die einfachste Möglichkeit. Diese Basisdiagnostik ist allerdings nicht sehr sensitiv und weist erst pathologische Ergebnisse auf, wenn der Innenohrschaden bereits manifest ist (Garcia, Martinez et al. 2001). Als wesentlich genauer hat sich die Hochfrequenz-audiometrie erwiesen, mit der selbst frühe Veränderungen erfasst werden konnten (Park 1996). Wenngleich die Messung von Otoakustischen Emissionen ebenfalls wenig sensitiv ist, bietet sie doch die Möglichkeit, objektive Daten zu erheben (Park 1996). So können z.B. bei Kindern und Patienten mit eingeschränktem Bewusstsein Transiente Otoakustische Emissionen (TEOAEs) zur Überwachung in der Therapie mit Aminoglykosiden eingesetzt werden. Auch der Einsatz von Distorsionsprodukt Otoakustischen Emissionen (DPOAEs) zeigte messbare Veränderungen unter der Therapie mit Cisplatin und Gentamicin (Mulheran und Degg 1997) und eignet sich daher zur Verlaufskontrolle.

Zu beachten ist, dass es im Rahmen von chronischen Erkrankungen zu Hörstörungen kommen kann, die Folge der Grunderkrankung und nicht der Medikamentennebenwirkung sind. So haben etwa 35% der Patienten mit einer rheumatoiden Polyarthritits eine mild ausgeprägte Schallempfindungsstörung ohne vorher ototoxischen Medikamenten ausgesetzt gewesen zu sein (Kastanioudakis et al. 1995). Ebenso zeigen Patienten mit rezidivierender akuter oder chronischer Otitis media eine Schallempfindungsstörung auch in Abwesenheit gehörschädigender Pharmaka.

Schlussfolgerungen

Abschließend lassen sich folgende Schlussfolgerungen und Empfehlungen zusammenfassen:

- Die Indikation zum Einsatz von Aminoglykosiden sollte sorgfältig geprüft werden bei älteren, niereninsuffizienten, dehydrierten oder mit anderen ototoxischen Medikamenten behandelten Patienten
- Es sollte die niedrigste effektive Dosis eingesetzt und eine Langzeittherapie vermieden werden. Durch die Akkumulation im Urin können Aminoglykoside bei Harnwegsinfekten sehr niedrig dosiert werden.
- Kombinationen von ototoxischen Medikamenten sollten vermieden werden. Wenn die Kombination von Aminoglykosiden und Schleifendiuretika notwendig ist, sollte das Diuretikum möglichst lange vor dem Antibiotikum gegeben werden.
- Durch den Einsatz von Eisenchelatoren und Antioxidantien bei der Therapie mit Aminoglykosiden und platinhaltigen Alkylanzien kann die Ototoxizität dieser Medikamente reduziert werden.
- Symptome wie Tinnitus, Hörminderung, Schwindel und Gangunsicherheit sollten unter der Therapie mit ototoxischen Substanzen sorgfältig erfragt werden.
- Falls eine Ototoxizität symptomatisch wird, sollte das verursachende Medikament nach Möglichkeit möglichst rasch abgesetzt oder in der Dosis reduziert werden.

Literatur

Bailey, T. C., J. R. Little, et al. (1997). „A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides.“ *Clin Infect Dis* 24(5): 786-95.

Banfi, B., B. Malgrange, et al. (2004). „NOX3, a superoxide-generating NADPH oxidase of the inner ear.“ *J Biol Chem* 279(44): 46065-72.

Boettcher, F. A. and R. J. Salvi (1991). „Salicylate ototoxicity: review and synthesis.“ *Am J Otolaryngol* 12(1): 33-47.

Claessen, F. A., C. J. van Boxtel, et al. (1998). „Quinine pharmacokinetics: ototoxic and cardiotoxic effects in healthy Caucasian subjects and in patients with falciparum malaria.“ *Trop Med Int Health* 3(6): 482-9.

Diener, H. C., U. Dethlefsen, et al. (2002). „Effectiveness of quinine in treating muscle cramps: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre trial.“ *Int J Clin Pract* 56(4): 243-6.

Fischel-Ghodsian, N., T. R. Prezant, et al. (1993). „Mitochondrial ribosomal RNA gene mutation in a patient with sporadic aminoglycoside ototoxicity.“ *Am J Otolaryngol* 14(6): 399-403.

Garcia, V. P., A. F. Martinez, et al. (2001). „Drug-induced Ototoxicity: Current Status.“ *Acta Otolaryngol* 121: 569-572.

Hatala, R., T. Dinh, et al. (1996). „Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis.“ *Ann Intern Med* 124(8): 717-25.

Hawkins, J. E. (1976). Drug Ototoxicity. *Handbook of sensory physiology*. W. D. Keidel and W. D. Neff. Berlin, Springer. 5: 707-748.

Jung, T. T., C. K. Rhee, et al. (1993). „Ototoxicity of salicylate, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and quinine.“ *Otolaryngol Clin North Am* 26(5): 791-810.

Kastanioudakis, I., A. Skevas, et al. (1995). „Inner ear involvement in rheumatoid arthritis: a prospective clinical study.“ *J Laryngol Otol* 109(8): 713-8.

Markus, M. B. (1986). „Complications of anti-malarial prophylaxis.“ *S Afr Med J* 70(4): 238.

Matz, G. J. (1993). „Aminoglycoside cochlear ototoxicity.“ *Otolaryngol Clin North Am* 26(5): 705-12.

Mongan, E., P. Kelly, et al. (1973). „Tinnitus as an indication of therapeutic serum salicylate levels.“ *Jama* 226(2): 142-5.

Mulheran, M. and C. Degg (1997). „Comparison of distortion product OAE generation between a patient group requiring frequent gentamicin therapy and control subjects.“ *Br J Audiol* 31(1): 5-9.

Park, K. R. (1996). „The utility of acoustic reflex thresholds and other conventional audiologic tests for monitoring cisplatin ototoxicity in the pediatric population.“ *Ear Hear* 17(2): 107-15.

Program, B. C. D. S. (1973). „Drug-induced deafness.“ *Jama* 224(4): 515-6.

Rybak, L. P. and T. Morizono (1982). „Effect of furosemide upon endolymph potassium concentration.“ *Hear Res* 7(2): 223-31.

Rybak, L. P. and C. A. Whitworth (2005). „Ototoxicity: therapeutic opportunities.“ *Drug Discov Today* 10(19): 1313-21.

Schacht, J. (1999). „Antioxidant therapy attenuates aminoglycoside-induced hearing loss.“ *Ann N Y Acad Sci* 884: 125-30.

Seligmann, H., L. Podoshin, et al. (1996). „Drug-induced tinnitus and other hearing disorders.“ *Drug Saf* 14(3): 198-212.

Song, B. B., D. J. Anderson, et al. (1997). „Protection from gentamicin ototoxicity by iron chelators in guinea pig in vivo.“ *J Pharmacol Exp Ther* 282(1): 369-77.

Tange, R. A., W. A. Dreschler, et al. (1997). „Ototoxic reactions of quinine in healthy persons and patients with Plasmodium falciparum infection.“ *Auris Nasus Larynx* 24(2): 131-6.

Zur Person

Dr. med. Jan H. Wagner

Arzt in Weiterbildung
Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
am Unfallkrankenhaus Berlin
Warener Str. 7
12683 Berlin

Telefon +49 (0)30 5681 4301

Fax +49 (0)30 5681 4303

E-Mail jan.wagner@ukb.de

Zur Person



Prof. Dr. med. A. Ernst

Medizinstudium 1978 -1984 an der Universität Halle-Wittenberg, Habilitation 1992 in Tübingen (Prof. Dr.med. Zenner). Bis 1997 an der Medizinischen Hochschule Hannover tätig, seit 1997 Direktor der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde im Unfallkrankenhaus Berlin. Mitherausgeber der Zeitschrift „Trauma und Berufskrankheiten“, Autor mehrerer Fachbücher.

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
am Unfallkrankenhaus Berlin
Warener Str. 7
12683 Berlin

Telefon +49 (0)30 5681 4301

Fax +49 (0)30 5681 4303

E-Mail arne.ernst@ukb.de