

**Klinische Untersuchung zur Beurteilung der Wirksamkeit
eines Nährstoffkonzeptes Sonosan®
bei subakutem und akutem subjektivem Tinnitus**

**Monozentrische, prospektive, randomisierte
und placebo-kontrollierte Doppelblindstudie**

Prüfsubstanz: *Sonosan*®

Leiter der klinischen Prüfung:

**Dr.med.Ulrich Bergmann
Medizinische Studienberatung
Neisseweg 12
85521 Ottobrunn**

1.Inhaltsverzeichnis

1. Inhalt	1
2. Zusammenfassung	2
3. Organisation	3
4. Einleitung	4
5. Zielsetzung der Studie	4
6. Studiendesign	4
7. Probanden	5
8. Zielparameter	5
9. Prüfprodukt	6
10. Verfahren und Methoden	6
11. Kontrollen	9
12. Nutzen-Risiko-Abwägung	9
13. Statistische Methodik	10
14. Ethische und rechtliche Aspekte, Sicherheit	11
15. Datenschutz, Aufbewahrung, Protokolländerung	11
16. Resultate	11
17. Diskussion und Bewertung der Ergebnisse	19
18. Fazit	20
19. Literatur	21

2. Zusammenfassung

Nach aktuellen Erhebungen leiden in Deutschland mehr als 3 Millionen Menschen an den Symptomen des Tinnitus (Ohrgeräusche). Davon sind ca. 1,5 Millionen Menschen mittelschwer bis schwer betroffen und verspüren einen sehr hohen Leidensdruck. Die derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Tinnitusgenese weisen auf ein multifaktorielles Geschehen hin. Daher gibt es momentan keine allgemeine Standardtherapie, sondern nur eine jeweils den verschiedenen pathophysiologischen Erkenntnissen angepasste Therapie. Die derzeitige medikamentöse Behandlung des subakuten und akuten Tinnitus besteht nach den Leitlinien „Tinnitus“ der AWMF aus rheologischen und durchblutungsfördernden Mitteln, meist ergänzt mit Glukokortikoiden. Das akut auftretende Ohrgeräusch (Tinnitus) geht oft mit einem Hörverlust einher. Der Hörsturz wird somit äquivalent dem Tinnitus eingeschätzt und entsprechend gleich behandelt. Die Behandlungsergebnisse sind bei hohen Kosten und möglichen Nebenwirkungen zumeist nicht befriedigend. Weitere medikamentöse oder andere Behandlungsansätze halten den wissenschaftlichen evidenzbasierten Analysen meist nicht stand.

Das Prüfpräparat **Sonosan**[®], ist ein diätetisches Lebensmittel, das zur diätetischen Behandlung von Funktionsstörungen des Innenohres, insbesondere bei Hörsturz und Tinnitus, entwickelt wurde. Die Einnahme erfolgt als Nährstoffkonzept. Mit den Inhaltsstoffen L-Arginin, als nachgewiesenem Aktivator des vasculären NO-Systems, und mit weiteren mikrobiologischen und antioxidativen Nahrungszusätzen soll ein positiver Effekt auf die Durchblutung der Cochlea des Innenohres genutzt werden. Weiterhin soll durch Zufuhr von exogenen Antioxidantien, Vitaminen und Spurenelementen der Organismus in der Lage sein stressbezogene freie Radikale zu neutralisieren.

Ziel dieser randomisierten, doppelblinden, monozentrischen und placebokontrollierten Studie ist es den Nachweis der Wirksamkeit von **Sonosan**[®] bei der Behandlung von akutem und subakutem subjektivem Tinnitus zu erbringen. Von den 64 in die Studie aufgenommen Probanden konnten nach 3-monatiger Behandlungs- und Untersuchungszeit, bei 4 drop-out Fällen, insgesamt 60 Probanden ausgewertet werden.

Während der 12-wöchigen Einnahme des Placebos senkte sich der Gesamtscore des **TQ12**, eines Fragebogens zur Messung der Veränderungssensitivität der persönlichen Tinnitusbelastung, von 14,8 um 1,0 auf 13,8 (=7%). Unter dem Wirkstoffpräparat **Sonosan**[®] verbesserte sich der Summenscore von 11,5 um 2,6 auf 8,9 (=23%). Dies entspricht einer Veränderung der persönlichen Tinnitusbelastung nach dem TQ12-Wertung von Grad III (schwer) auf Grad II (leicht). Unter Placebo kam es zu keiner Veränderung des Tinnitusschweregrades. Die Unterschiede der beiden Behandlungsarme (Placebo/Verum) zeigen bei den unkorrigierten Gesamtscores einen Signifikanzwert von $p=0.0856$. Bei einer Subgruppenanalyse (Gesamtscore <15) sind die Differenzen der Summenscores von **Sonosan**[®] und Placebo zwischen 0. und 12. Woche mit einem $p=0.04633$ **deutlich signifikant. Dies bedeutet eine statistisch nachgewiesene Verringerung der Tinnitusbelastung unter Einnahme von Sonosan**[®].

In den **visuellen Analogskalen (VAS)**, einem Instrument zur skalierten Selbsteinschätzung der eigenen Tinnitusbelastung, zeigte sich bei den befragten sechs Symptombereichen unter **Sonosan**[®]-Einnahme im Gegensatz zum Placebo jeweils eine **leichte bis deutliche Verringerung der tinnitusspezifischen Beeinträchtigungen**.

Bei der **subjektiven Beurteilung** des Therapieerfolges wurde vom Prüfarzt nach 12-wöchiger **Sonosan**[®]-Einnahme insgesamt in 53,8% die Befindung „gebessert“ oder „etwas gebessert“ angegeben. Unter Placebo wurde dieses Urteil nur in 33,4% angekreuzt. Die Probanden selbst hatten unter **Sonosan**[®] ihre Tinnitusbeschwerden in 53,8% als „gebessert“ oder „etwas gebessert“ empfunden. Unter Placebo-Einnahme wurde nur in 38,1% diese Beurteilung abgegeben.

Im Verlauf der Untersuchung wurde das Beschwerdebild des Tinnitus von der 6. bis zur 12. Beobachtungswoche unter der Einnahme von **Sonosan**[®] von 7,7% auf 25,6% als „gebessert“ angegeben. Unter der Einnahme des Placebo-Präparates ging die Beurteilung „gebessert“ von 14,3% auf 9,5% zurück. Dies spricht dafür, dass nach längerer **Sonosan**[®]-Einnahme eine noch bessere Wirkung eintritt.

Das Studienpräparat **Sonosan**[®] wurde in 95% als „sehr gut“ und in 5% als „gut“ verträglich bezeichnet. Als Nebenwirkungen wurden unter **Sonosan**[®] nur einmal ein Völlegefühl bzw. ein leichte Übelkeit angegeben.

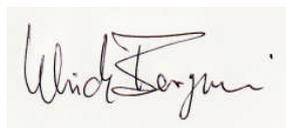
Fazit

- **Die persönliche Tinnitusbelastung verringert sich im Gegensatz zum Placebo unter Sonosan**[®] **von Grad III (schwer) auf Grad II (leicht).**
- **Die Tinnitusbelastung nach TQ12 konnte für den Probanden unter Einnahme von Sonosan**[®] **im Gegensatz zur Placebo-Einnahme signifikant ($p=0.04633$) verringert werden.**
- **Die tinnitusspezifischen Beeinträchtigungen zeigten unter Sonosan**[®] **-Einnahme im Gegensatz zum Placebo jeweils eine deutliche Verringerung.**
- **Sowohl der Prüfarzt, als auch die Probanden beurteilten den Therapieerfolg unter Sonosan**[®] **-Einnahme erheblich besser als unter Placebo.**
- **Von den Probanden wurde unter längerer Sonosan**[®] **-Einnahme eine Wirkungsverbesserung angegeben.**
- **Die Verträglichkeit war sehr gut. Es gab keine nennenswerten Nebenwirkungen.**

2. Organisation

SanimaMed Healthcare S.r.l.	Sponsor
Dr.med.Albrecht Moslehner Praxisklinik für Innere Medizin Gartenstrasse 2 D-45721 Haltern am See	Prüfarzt Studienzentrum
Michael Schmidt Biostatistiker Röntgenstrasse 25 82152 Planegg	Statistiker
Dr.med. Ulrich Bergmann Medizinische Studienberatung Neisseweg 12 85521 Ottobrunn	Leiter der Studie Monitoring, Final Report
Dr.Jürgen Reimann Vereidigter Sachverständiger Pöckinger Str, 12a 81475 München	Consultant

Die Richtigkeit und die Genauigkeit der Durchführung dieser Studie, sowie die Einhaltung der ethischen und rechtlichen Aspekte gemäß den GCP-ICH-Leitlinien wird hiermit erklärt.



Dr.med.Ulrich Bergmann
Leiter der klinischen Studie

4. Einleitung

4.1. Allgemein

Beim Tinnitus wird vom Betroffenen ein Ohrgeräusch wahrgenommen, das nicht von außen, sondern im eigenen Hörsystem entsteht. Die Prävalenz des Tinnitus beträgt in Deutschland 3,9%. Davon sind ca. 1,5 Millionen Menschen mittelschwer bis schwer betroffen und verspüren einen hohen Leidensdruck. Viele erleben den Tinnitus als allgemein bedrückend oder vor allem beim Einschlafen als äußerst störend. Einige sind durch den Tinnitus in ihrem Alltagsleben erheblich belastet und leiden teilweise an schweren Angstzuständen bis hin zu therapiebedürftigen Depressionen. Nach dem Entstehungsmechanismus wird der Tinnitus in einen objektiven Tinnitus, bei dem eine körpereigene physikalische Schallquelle als Ursache besteht, und in einen subjektiven Tinnitus, bei dem eine fehlerhafte Informationsausbildung im auditorischen System ohne Auswirkung eines akustischen Reizes vorliegt, eingeteilt. Nach dem Zeitverlauf wird der Tinnitus in den neuesten AWMF-Richtlinien der HNO-Fachgesellschaft (29) in akut (besteht bis zu 3 Monaten) und chronisch (besteht länger als 3 Monate) unterschieden. Zur genaueren Differenzierung eines Behandlungsverlaufes wurde in dieser Studie eine andere Zeitverlaufsdefinition des Tinnitus benutzt: akut (bis zu 3 Monaten), subakut (bis zu einem Jahr), chronisch (über einem Jahr).

4.2. Wissenschaftlicher Hintergrund

Die derzeitigen Erkenntnisse zur Tinnitusgenese weisen auf ein multifaktorielles Geschehen hin, daher gibt es keine Standardtherapie, sondern eine jeweils den verschiedenen pathophysiologischen Erkenntnissen angepasste Therapie. Bei dem akuten und subakuten Tinnitus wird meist eine gestörte Mikrozirkulation im Innenohr und die damit verbundenen degenerativen Veränderungen an den Haarzellen der Hörschnecke als Ursache angenommen (17).

Nach der aktuellen AWMF Leitlinie „Tinnitus“ werden in der Akutphase des Tinnitus, trotz schwacher Evidenz, initial gefäßerweiternde und rheologische Mittel sowie eine systemische Glukokortikoidtherapie empfohlen. Nach diesen Tinnitusleitlinien wird jeder akute Tinnitus mit oder ohne Hörstörung als Hörsturzäquivalent angesehen (29). Die Behandlung des Hörsturzes entspricht somit der des akuten Tinnitus. Tinnitus-Patienten haben nachgewiesenermaßen durch einen oxidativen und nitrosativen Stress eine erhöhte Konzentration an freien Radikalen. Dadurch können Zellstrukturen an den Haarzellen und den Endothelzellen in der Cochlea zerstört werden. Durch Zufuhr von exogenen Antioxidantien, Vitaminen und Spurenelementen ist der Organismus in der Lage diese stressbezogenen freien Radikale zu neutralisieren (2).

Es liegen drei Fallberichte einer internistischen Fachpraxis vor, demzufolge es unter Einnahme von L-Arginin-haltigen Präparaten es zu einer erheblichen Besserung der Tinnitus-Beschwerden kam (15). *Sonosan*[®] ist ein diätetisches Lebensmittel, das aus verschiedenen Nahrungssupplementen besteht, die insgesamt eine positive Wirkung auf die tinnitusbedingten Ursachen haben können.

L-Arginin ist als Aktivator des vaskulären NO-Systems bei vielen Stoffwechselreaktionen beteiligt. Es verbessert die Funktion des vaskulären Endothels und führt somit zur einer Steigerung der cochlearen Durchblutung (18,28). *Coenzym Q10* unterstützt als wichtiges mitochondriales Antioxidans den oxidativen Stressabbau (13).

Es ist nachgewiesen, dass Patienten mit Tinnitus und Hörsturz einen erhöhten Bedarf an sogenannten Mikronährstoffen und Antioxidantien haben (6,10). *Flavonoide, Tocotrienole und Flavone* haben als sekundäre Pflanzenstoffe eine starke antioxidative Wirkung. Durch Substitution mit Antioxidantien konnte eine Verbesserung des Tinnitus nachgewiesen werden (12,23,25,27). *Bioflavonoide* aus Citrus- und Palmölfruchtkonzentrat zeigten in Studien einen positiven Einfluss auf das Gefäßendothel (5,16,21). *Magnesium* reguliert die Zellmembranpermeabilität und steuert auch die Reizleitung (9,24). *B-Vitamine und Folsäure* bauen den bei Tinnituspatienten meist erhöhten Homocysteinspiegel ab und schützen somit das Gefäßendothel (4). *Zink* hat als Spurenelement eine hohe antioxidative Schutzfunktion (7,19,22,26).

5. Zielsetzung der Studie

In dieser Studie sollte der Nachweis der Wirksamkeit von *Sonosan*[®], einem diätetischen Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (ergänzende bilanzierte Diät), bei der Behandlung von akutem und subakutem subjektivem Tinnitus erbracht werden.

6. Studiendesign

Diese klinische Untersuchung wurde als monozentrische, randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte Studie durchgeführt.

7. Probanden

Insgesamt wurden 64 männliche und weibliche ambulante Probanden mit akutem und subakutem subjektivem Tinnitus im Alter zwischen 20 und 70 Jahren in die Studie aufgenommen. 42 Probanden erhielten das Verum und 22 Probanden das Placebo. Aufgrund fehlender Evidenz für geschlechts-spezifische Effekte beim Tinnitus wurde auf eine Stratifizierung nach Geschlecht verzichtet.

7.1. Einschlusskriterien

- Probanden mit akutem und subakutem subjektivem Tinnitus
- Tinnitus Grad I-II nach Biesinger
- BMI 19-32 kg/m²
- Probanden im Alter zwischen 20 und 70 Jahren
- Vorliegende Einverständniserklärung

7.2. Ausschlusskriterien

- Starke Raucher > 20 Zigaretten
- Schwere Herzinsuffizienz (NYHA IV)
- Akuter Herpes labialis (Anfangsphase)
- Schwere Leber- oder Nierenerkrankungen
- Blutgerinnungsstörungen
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie
- Alkoholabhängigkeit
- Psychiatrische Erkrankung
- Regelmäßige Einnahme von speziellen Nahrungsergänzungsmitteln
- Schwangerschaft

7.3. Zusatzmedikation

Bereits eine bei Aufnahme in die Studie bestehende Medikation wurde nach Rücksprache mit dem Prüfarzt weiter eingenommen.

8. Zielparameter

8.1. Primäre Zielvariable

- Erniedrigung der Penetranz des Tinnitus
- Herabsetzung der psychosozialen Belastung
- Verbesserung der Hörprobleme
- Verbesserung der Schlafstörungen
- Verbesserung der Konzentrationsstörung

8.2. Sekundäre Zielvariable

- Relevanz einer vasculären Veränderung der Halsschlagader bei Tinnitus
- Beurteilung des Wirksamkeit durch den Patienten
- Beurteilung der Wirksamkeit durch den Untersucher
- Verträglichkeit
- Nebenwirkungen

9. Prüfprodukt

9.1. Prüfsubstanz

Sonosan[®] ist als Nährstoffkonzept eine Duo-Kombination, bestehend aus einer gelben *Sonosan*[®] Tablette und einer weißen *Sonosan*[®] Kapsel.

Zusammensetzung

Sonosan[®] Tabletten pro Tagesdosis (2 Tabletten)

Cytrilan®-Komplex 300 mg enthält: Tocotrienole 9 mg und Flavone 87 mg Schisandra-Extrakt 100 mg Magnesium 60 mg Niacin 48 mg Vitamin E 6 mg	Vitamin B2 4,2 mg Vitamin B6 4,2 mg Vitamin B1 3,3 mg Folsäure 600 mcg Vitamin A 300 mcg Vitamin D3 10 mcg Vitamin B12 7,5 mcg Zink 5 mg
--	---

Sonosan[®] Kapseln pro Tagesdosis (2 Kapseln)

L-Arginin HCL 1500 mg	Coenzym Q10 10 mg
-----------------------	-------------------

9.2. Dosierung:

Orale Einnahme von täglich 2 Tabletten und 2 Kapseln des Prüfpräparates zu einer Mahlzeit.

10. Verfahren, Methoden

10.1. Untersuchungsmethoden

- Spezifische Anamnese, BMI, Blutdruck, bisherige Medikation
- Klassifikation des Tinnitus nach Biesinger
- Gefäßdoppler-Sonographie zur Bestimmung der Gefäß-Intima-Dicke (QIMT)
- Tinnitus-Fragebogen TQ 12 nach Hiller und Goebel
- Tinnituspezifische visuelle Analogskala (VAS)
- Beurteilung des Therapieerfolges durch Untersucher (5-stufig)
- Beurteilung des Therapieerfolges durch Probanden (5-stufig)
- Verträglichkeit (4-stufig)
- Nebenwirkungen

Bei der Aufnahmeuntersuchung wurden eine tinnitusspezifische Anamnese und die bisherige Medikation erhoben. Zur Klassifikation des Tinnitus erfolgte die orientierende Schweregradeinteilung nach Biesinger (3)(Tab.1).

Schweregradeinteilung des Tinnitus

<input type="checkbox"/> Grad I	Tinnitus ist gut kompensiert. Es besteht kein Leidensdruck. Patient registriert die Ohrgeräusche und kann damit umgehen.
<input type="checkbox"/> Grad II	T. tritt hauptsächlich in der Stille in Erscheinung und wirkt störend bei Stress und bestimmten Belastungen. Patient kann aber im Allgemeinen damit umgehen.
<input type="checkbox"/> Grad III	T. führt zu dauerhafter Beeinträchtigung im privaten und beruflichen Bereich. Sekundärsymptomatik mit hohem Leidensdruck.
<input type="checkbox"/> Grad IV	T. führt zur völligen Dekompensation im privaten und beruflichen Bereich. Es besteht Berufsunfähigkeit.

Tab.: 1

Durch die bei Studienbeginn durchgeführte Gefäßdoppler-Sonographie der Halsgefäße konnte durch die Bestimmung der Gefäß-Intima-Dicke (QIMT) eine eventuelle arteriosklerotische Genese des Tinnitus festgestellt werden. Ein „objektiver“ Tinnitus mit einer mechanischen vasculären Ursache wurde dadurch ausgeschlossen (1,20).

Zur Erfassung des multidimensionalen Charakters der Tinnitusbelastung und zur Feststellung der Veränderungssensitivität unter der Behandlung mit den Testprodukten wurde der Tinnitus-Fragebogen TQ-12 nach Hiller und Goebel benutzt (8,11) Der Tinnitus-Fragebogen besteht aus zwölf Items, welche die Dimensionen Emotion, Kognition, Anspannung, psychosoziale Belastung, Schlafstörung und Konzentrationsstörung umfassen. Der damit errechnete Summenscore der TQ12-Fragen spiegelt eine relativ genaue Veränderung des Verlaufes der Tinnitusbelastung wider. Aus einer Verteilungsberechnung lassen sich damit folgende vier Schweregrade des Tinnitus errechnen (Tab.2):

Grad I (leicht): 0-5, Grad II (mittel): 6-10, Grad III (schwer): 11-15, Grad IV (sehr schwer): 16-24

Tinnitus-Fragebogen (TQ 12)

		<i>zutreffend</i>	<i>teilweise zutreffend</i>	<i>nicht zutreffend</i>	Aufn.- unters.	Folge- Visite	Abschluss- Visite
					0.Woche	6.Woche	12.Woche
1	Ich bin mir der Ohrgeräusche vom Aufwachen bis zum Schlafengehen bewusst.	2	1	0			
2	Wegen der Ohrgeräusche habe ich Schwierigkeiten zu sagen woher andere Töne kommen.	2	1	0			
3	Wenn die Ohrgeräusche andauern, wird mein Leben nicht mehr lebenswert sein.	2	1	0			
4	Aufgrund der Ohrgeräusche bin ich gegenüber meiner Familie und meinen Freunden gereizter.	2	1	0			
5	Ich Sorge mich, dass die Ohrgeräusche meine körperliche Gesundheit schädigen könnten.	2	1	0			
6	Wegen der Ohrgeräusche fällt es mir schwer mich zu entspannen.	2	1	0			
7	Oft sind meine Ohrgeräusche so schlimm, dass ich sie nicht ignorieren kann.	2	1	0			
8	Wegen der Ohrgeräusche brauche ich länger zum Einschlafen.	2	1	0			
9	Wegen der Ohrgeräusche bin ich leichter niedergeschlagen.	2	1	0			
10	Ich denke oft darüber nach, ob die Ohrgeräusche jemals weggehen werden.	2	1	0			
11	Ich bin ein Opfer meiner Ohrgeräusche.	2	1	0			
12	Die Ohrgeräusche haben meine Konzentration beeinträchtigt.	2	1	0			
	Gesamtscore						

Tab.: 2

Zur Messung der Selbsteinschätzung und als Parameter der eigenen Tinnitusbelastung wurden den Probanden bei Studienanfang und unter Einnahme der Verum-/Placebopräparate jeweils nach 6 und nach 12 Wochen ein graduierter Bogen mit tinnitusspezifischen visuellen Analogskalen (VAS) vorgelegt(14). Die Probanden konnten durch Strichsetzung in den Skalen die jeweilige Einschätzung ihrer persönlichen Belastung durch den Tinnitus vermerken (Tab.3).

10.3. Studiendauer

Die Studiendauer betrug insgesamt von 6 Monaten.

Pro Proband war der Untersuchungszeitraum 3 Monate.

Einschlusskriterien + Aufnahme (0. Woche), Folge-Visite (6. Woche), Abschluss-Visite (12. Woche)

11. Kontrollen

11.1. Monitoring

Das Monitoring wurde gemäß GCP-ICH-Leitlinie (CPMP/ICH/135/95) durchgeführt.

- In der Prüfartzpraxis standen adäquate Räumlichkeiten, eine geeignete apparative Ausstattung und geschultes Personal zur Verfügung.
- Es wurden die korrekten Prüfbögen benutzt. Die Eintragungen waren leserlich und Änderungen wurden abgezeichnet.
- Die Prüfdokumente wurden sachgemäß aufbewahrt.
- Die Eintragungen waren mit den Krankenblatteintragungen konform.
- Die Einwilligungen der Probanden nach Aufklärung lagen vor.
- Die Voraussetzungen zur Aufnahme in die Studie (Ausschluss- und Einschlusskriterien) wurden immer erfüllt.
- Das Pillcounting bei Rückgabe der restlichen Prüfmedikation war korrekt.

11.2. Compliance

Die Einhaltung der Präparateinnahme wurde durch das „Pill-Counting“, d.h. durch den direkten Vergleich der Anzahl der mitgegebenen und der zurückgegebenen Tabletten und Kapseln kontrolliert.

11.3. Abbruchkriterien

- zu starke Nebenwirkungen während der Behandlung
- Abbruch der Behandlung durch den Prüfartz
- Kontakt zum Probanden abgebrochen
- Entzug der Einwilligung durch den Probanden

12. Nutzen-Risiko-Abwägung

Der Tinnitus führt meist zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität. Neben dem oft quälenden Ohrgeräusch und den möglichen Hörproblemen kommt es regelmäßig zu Schlafstörungen, Angstzustände und Depressionen. Die medikamentöse Behandlung des akuten und subakuten Tinnitus besteht nach den Leitlinien aus rheologischen und durchblutungsfördernden Mitteln oder/und aus Cortison. Die Behandlungsergebnisse sind bei hohen Kosten und möglichen Nebenwirkung zumeist nicht befriedigend.

Das Prüfpräparat, ein diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diät), hat bei vorgegebener Tagesdosis keine zu erwartende Unverträglichkeit oder Nebenwirkungen. Die Inhaltsstoffe mit L-Arginin, als nachgewiesenem Aktivator des vasculären NO-Systems, und mit weiteren mikrobiologischen, antioxidativen Nahrungszusätzen zeigen einen positiven Effekt auf die Durchblutung der Cochlea des Innenohres. Weiterhin werden durch die Antioxidantien die stressbedingten freien Radikale abgebaut. Der erwartete Benefit dürfte eine deutliche Besserung der Tinnitusbeschwerden sein. Das Risiko der Studie ist äußerst gering. Es werden keine invasiven Untersuchungsmethoden benutzt. Der Einsatz von Placebo wird als vertretbar angesehen, da nur Probanden mit einem geringergradigen Tinnitus teilnehmen sollen und nur ein Drittel aller Probanden mit Placebo behandelt werden.

13. Statistische Methodik, Biometrie

13.1. Fallzahlschätzung

Als Hauptzielgröße ist der in den beiden Studiengruppen unterschiedliche Abfall des Summenscores aus dem Tinnitus-Fragebogen zwischen der Aufnahmeuntersuchung (Tag 0) und der Abschlussuntersuchung (12. Woche) definiert. Zu Beginn der Studie wurde das arithmetische Mittel des Summenscores in beiden Studiengruppen auf jeweils 12,0 geschätzt. Aufgrund von Voruntersuchungen wurde vermutet, dass der mittlere Score nach der Behandlung bei der Verum-Gruppe auf höchstens 8,0, entsprechend einer Differenz von 4,0 absinkt, während er bei der Placebo-Gruppe mit einem Mittelwert von 11,5, entsprechend einer Differenz von 0,5, praktisch gleich bleibt. Ein t-Test für unabhängige Stichproben besitzt bei einem Signifikanzniveau von 0,05 (zweiseitig) 80% Power, um den Unterschied der beiden Differenzen von 3,5 bei einer gemeinsamen Streuung von 4,0 zu entdecken, wenn sich 34, bzw. 17 Probanden (Gesamtfallzahl $n=51$, Verhältnis Verum: Placebo = 2:1), in den Studiengruppen befinden. Bei der Verwendung eines nichtparametrischen Tests (Mann-Whitney-U-Test) im Fall der Verletzung von Verteilungsannahmen, hatte sich eine Gesamtfallzahl von $n=57$ ergeben. Bei einer anzunehmenden Drop-out-Rate von 10% erhöhte sich die Gesamtfallzahl nochmals auf $n=64$.

13.2. Randomisierung

Die Gabe von Verum und Placebo an die Probanden erfolgte durch zufällige Zuteilung. Zu diesem Zweck wurde mit Hilfe von Pseudozufallszahlen eine Randomisierungsliste (Blockrandomisierung, Verhältnis Verum : Placebo = 2:1) erstellt. Die Probandennummer wurde als laufende Zahl, beginnend bei 1, auf die Etiketten der Prüfpräparate übernommen. Aufgrund fehlender Evidenz für geschlechtsspezifische Effekte beim Tinnitus wurde auf eine Stratifizierung nach Geschlecht verzichtet.

13.3. Verblindung

Die Studie wurde als Doppelblindstudie durchgeführt, d.h. weder dem Prüfarzt noch den Probanden war bekannt, in welchem Therapiearm sich der jeweilige Proband befand. Die Entblindung erfolgte regulär am Studienende oder vorzeitig, z.B. bei auftretenden schweren Nebenwirkungen. Zur notfallmäßigen Entblindung wurde während der Studiendauer für jeden Probanden ein eigener, versiegelter Umschlag, der die Angaben zum Therapiearm beinhaltet, beim Prüfarzt gelagert.

13.4. Etikettierung (Labelling)

Die Prüfpräparate wurden einheitlich nach folgendem Schema etikettiert:

Name des Sponsors, Studiennummer, Chargennummer, Probandennummer, Einnahmeform, Dosierung, Haltbarkeitsdatum, Konzentration/Menge, Lagerungsbedingungen

13.5. Biometrie

Zunächst wurde die Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Anschließend wurde die biometrische Analyse der Merkmale aus der Aufnahme- bzw. der Abschlussuntersuchung und aus der Folgeuntersuchung mit Hilfe einfacher statistischer Maßzahlen (Lage-, Streuungsparameter, Prozentwerte) in Tabellen und grafisch mit Säulendiagrammen, bzw. Histogrammen ermittelt. Die Variablen mit mindestens ordinalem Skalenniveau wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests bei 2 Gruppen, bzw. mit dem Kruskal-Wallis-Test bei mehr als 2 Gruppen auf das Vorliegen möglicher Heterogenität geprüft. Zur Beurteilung von Ratenunterschieden kamen der Chi²-Tests nach Pearson, bzw. der exakte Fisher-Test zur Anwendung. Das Signifikanzniveau ist mit $\alpha=0,05$ vorgegeben.

14. Ethische und rechtliche Aspekte, Sicherheit

Die Studie wurde in Anlehnung an die "Deklaration von Helsinki" den "Arzneimittelprüfrichtlinien" gemäß § 26 AMG, den Leitlinien für "Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community" (GCP), den "Grundsätzen zur ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln" sowie §§ 40, 41 und 67 des Arzneimittelgesetzes durchgeführt (GCP-V 2004/2006)). Der integrierte Abschlussbericht erfolgte gemäß den ICH-Richtlinien.

Der Prüfplan wurde vor Studienbeginn der Freiburger Ethik-Kommission International vorgelegt und unter feki Code 011/1007 registriert und genehmigt.

Die an der klinischen Studie teilnehmenden Probanden wurden schriftlich (mittels eines Aufklärungsbogens) und mündlich vom Prüfarzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie sowie Wirkungen und mögliche Nebenwirkungen des Prüfpräparates aufgeklärt. Eine schriftliche Einverständniserklärung der Probanden wurde vor Beginn der klinischen Studie eingeholt.

Nahrungsergänzungsmittel sind als diätetische Lebensmittel Produkte, die nach dem deutschen und europäischen Lebensmittelrecht per se als sicher für den menschlichen Verzehr gelten.

15. Datenschutz, Aufbewahrung, Protokolländerungen

Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten wurden in pseudomisierter Form, d.h. nur als Nummer und /oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres, ausgewertet und weitergegeben. Die Daten waren gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgte nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Die Studienunterlagen und die Einwilligungen werden für spätere Zugriffe und Auswertungen mindestens 10 Jahre beim Studienleiter aufbewahrt.

Protokolländerungen während der laufenden Studie ergaben sich nicht.

16. Resultate

Insgesamt wurden 64 Probanden (ITT, Intention-to-treat) in die Studie aufgenommen. Nach der 3 monatigen Behandlungs- bzw. Beobachtungszeit wurden 4 Abbrecher verzeichnet (=6,2 % drop out) 3 Probanden erschienen trotz Einladung nicht mehr zur Zwischen- bzw. Abschlussuntersuchung.

Bei 1 Probanden wurde wegen einer nicht spezifischen örtlichen Thrombophlebitis die Studie abgebrochen. Somit konnten 60 Probanden (PP, Per-Protocol) ausgewertet werden.

16.1. Demographische Daten

Der Rekrutierungszeitraum der Probanden lag zwischen März und April 2011.

Die letzte Abschlussuntersuchung war im Juni 2011. Das auszuwertende Kollektiv bestand aus 60 Probanden, davon waren 21 Frauen (69%) und 39 Männer (31%). Gemäß der Randomisierung hatten 39 Probanden das Verum-Präparat (12 weiblich, 27 männlich) und 21 Probanden (9 weiblich, 12 männlich) das Placebo eingenommen. Bei einem Altersdurchschnitt von 52 Jahren war die jüngste Person 48 Jahre und die älteste 68 Jahre alt. Der mediane Wert des Body-Mass-Index (BMI) lag mit 25 im Bevölkerungsdurchschnitt. Die Dauer des Tinnitus betrug bei Studienaufnahme zwischen 3 und 12 Monate, bei einer mittleren Zeitdauer von 7 Monaten. 11 Personen (18%) waren Raucher. Eine Vorbehandlung des Tinnitus wurde bei 19 Probanden (32%) durchgeführt (Tab.5).

Probanden drop out	64 - 4	total = 60
Alter	median 52	range 48-68
Geschlecht	weiblich 21 69%	männlich 39 31%
Raucher	11	18 %
BMI	median 25	range 20-35
Dauer des Tinnitus	median 7 Monate	range 3-12 Monate
Hörsturz	18	30%
Random. Verum / Placebo	Verum = 39 Weiblich 12 Männlich 27	Placebo = 21 Weiblich 9 Männlich 12
Vorbehandlung: HÄS+Cortison Ginkgopräparat Pentoxifyllin Betahistin	19 8 7 2 2	32 %

Tab.: 5

16.2. Tinnitusklassifikation

Nach der orientierenden Tinnitus-Schweregradklassifikation nach Biesinger, bei dem der bestehende Leidensdruck durch den Tinnitus definiert wird, hatten in der Verumgruppe 23% Grad I und 77% Grad II. In der Placebogruppe waren es 5% Grad I und 95% Grad II (Tab.6).

	Placebo	Verum	Total
Grad I	1 = 5%	9 =23%	10 =17%
Grad II	20 =95%	30 =77%	50 =83%

Tab.: 6

16.3. Wirksamkeit

16.3.1. Tinnitus-Fragebogen TQ 12

Der Tinnitus-Fragebogen TQ12 nach Hiller und Goebel ist ein Befragungsinstrument mit hoher Veränderungssensitivität. Der errechnete Gesamtscore des TQ12 spiegelt eine relativ genaue Veränderung der Tinnitusbelastung wider.

Die Beurteilung des Probandenkollektives zeigt zwischen Verum und Placebo unterschiedliche Ausgangswerte des Summscores. Dies ergibt sich statistisch aus den unterschiedlichen Fallzahl-schätzungen der jeweiligen Probandenanzahl für Verum und Placebo (39 und 21).

Die Auswertung der TQ 12 Fragebögen zeigte nach der 12-wöchigen Einnahme des Placebos Herabsenkung der Gesamtscore des TQ12 von 14,8 um 1,0 auf 13,8 (=7%). Unter dem Wirkstoffpräparat *Sonosan*[®] verbesserte sich der Summscore von 11,5 um 2,6 auf 8,9 (=23%). Dies entspricht einer Veränderung der persönlichen Tinnitusbelastung unter Verum von Grad III (schwer) auf Grad II (leicht). Unter der Placebo-Einnahme kam es zu keiner Veränderung des Tinnituschweregrades (Abb.1).

Die Unterschiede der beiden Behandlungsarme (Placebo/Verum) zeigen bei den unkorrigierten Gesamtscores eine Signifikanz von $p=0.0856$. Bei einer Subgruppenanalyse (Gesamtscore <15) sind die Differenzen der Summscores von *Sonosan*[®] und Placebo zwischen 0. und 12. Woche mit einem $p=0.04633$ deutlich signifikant. Dies bedeutet eine statistisch nachgewiesene Besserung der Tinnitusbelastung unter Einnahme von *Sonosan*[®].

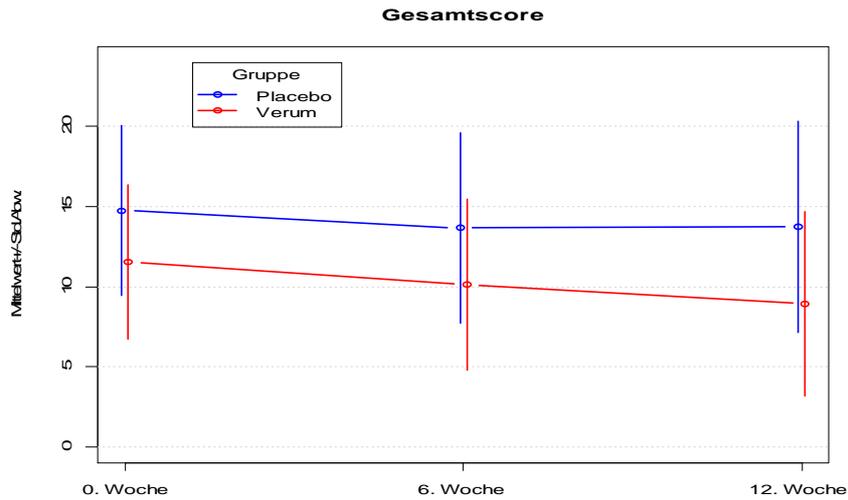


Abb.: 1

Die Einzelbetrachtung der Änderungssensitivitäten der verschiedenen tinnituspezifischen Belastungsformen zeigt bei allen befragten 12 Items eine von der 6. bis zur 12. Untersuchungswoche sich steigernde, deutliche Besserungstendenz (Abb.2-13). Wobei beim Verum im Gegensatz zum Placebo der sich ergebende Prozentsatz der Aussage „zutreffend“ meist kleiner und die Bewertung „nicht zutreffend“ sichtlich größer wird. Was bei der Einzelbetrachtung nicht als signifikante, aber doch als sehr deutliche Verbesserung der tinnituspezifischen Belastungen gewertet werden kann.

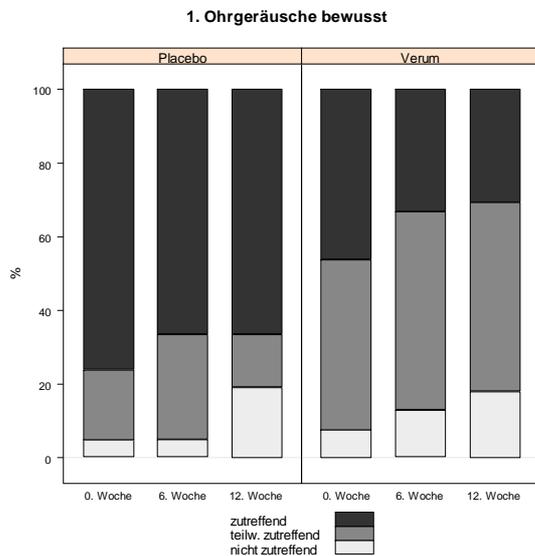


Abb.: 2

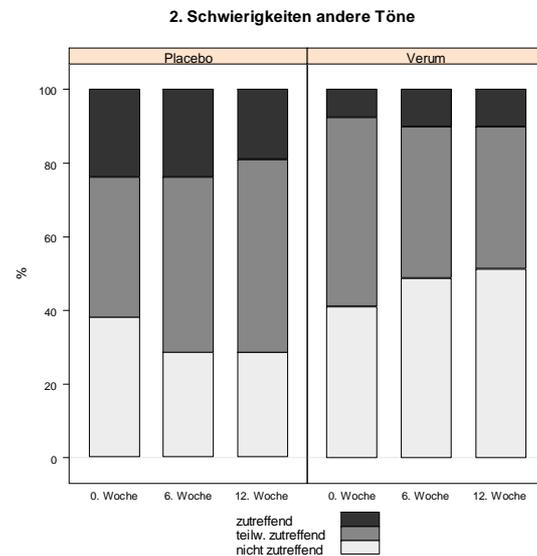


Abb.:3

3. Wg. Ohrgeräusche nicht lebenswert

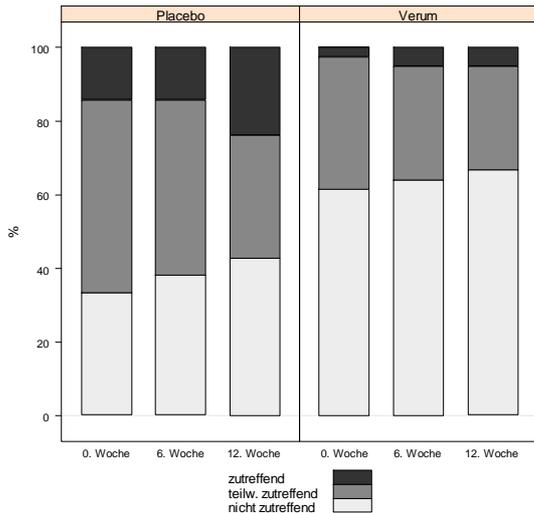


Abb.: 4

4. Wg. Ohrgeräusche gereizt

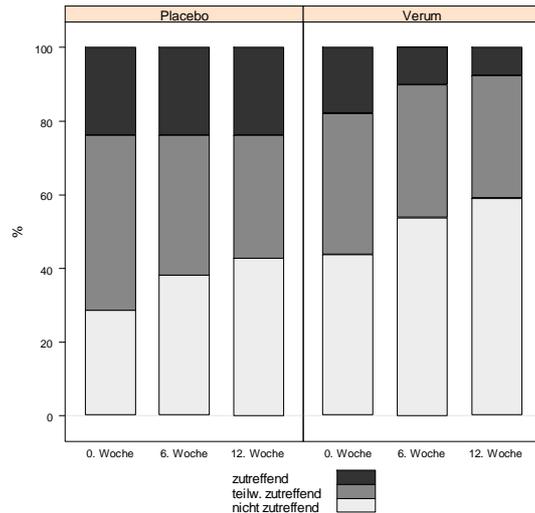


Abb.: 5

5. Sorge körperl. Gesundheit

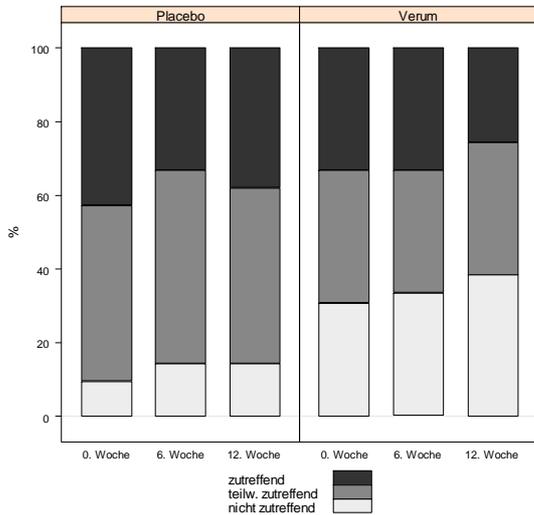


Abb.: 6

6. Fehlende Entspannung

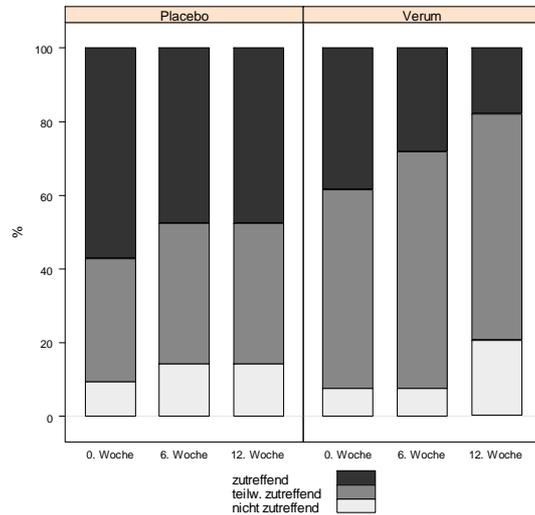


Abb.: 7

7. Ohrgeräusche nicht ignorierbar

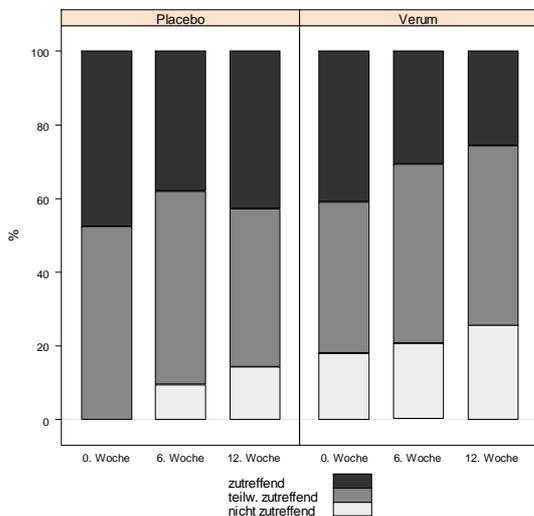


Abb.: 8

8. Einschlafschwierigkeiten

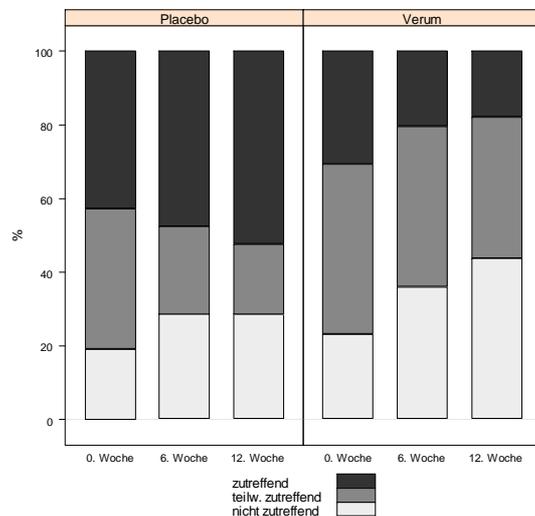


Abb.: 9

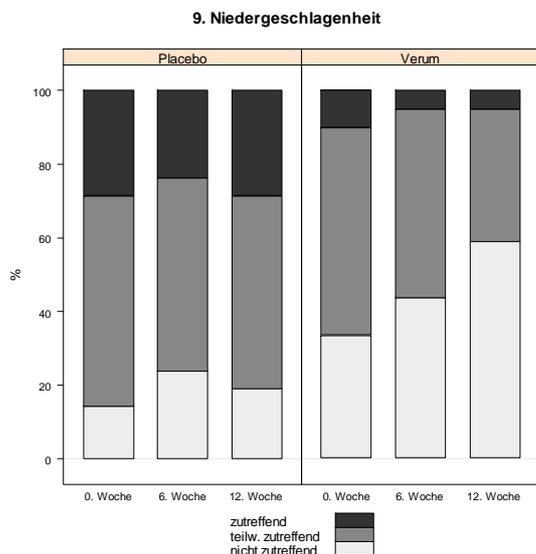


Abb.: 10

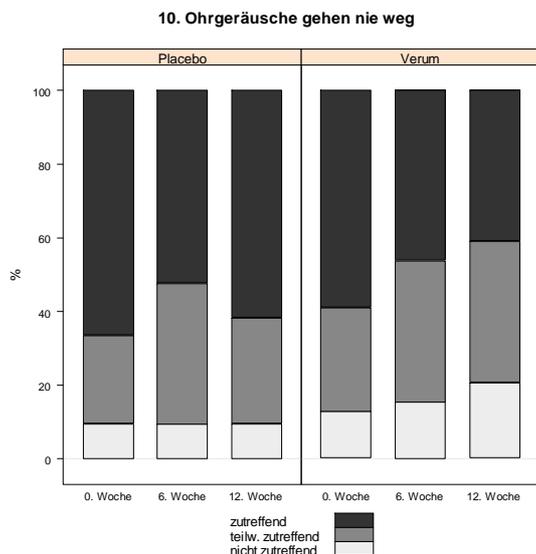


Abb.: 11

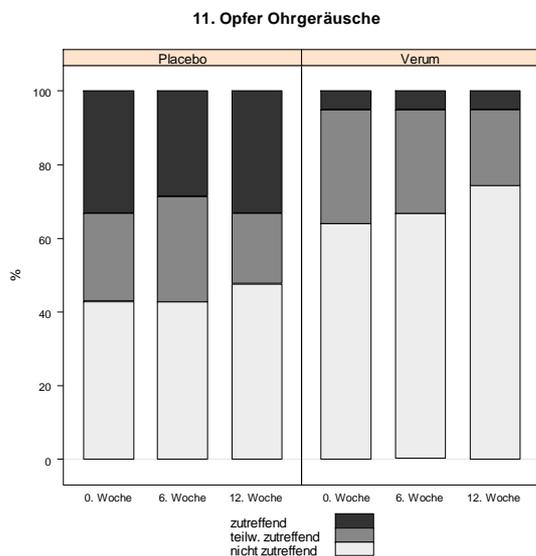


Abb.: 12

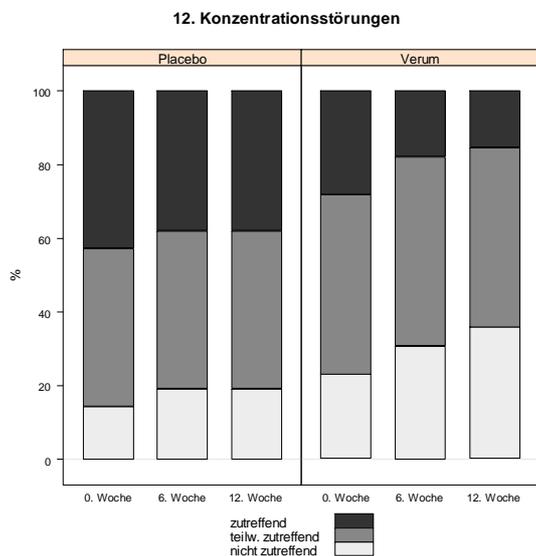


Abb.:13

16.3.2. Visuelle Analogskala der Tinnitusbeschwerden (VAS)

Die visuellen Analogskalen fungieren als ein Instrument der Selbsteinschätzung der empfundenen Belastung der sog. Tinnitusunannehmlichkeiten. Insgesamt konnten sechs unterschiedliche Symptomenbereiche in einer 100 mm Analogskala zu Beginn, nach der 6. und bei Abschluss nach der 12. Woche quantitativ eingetragen werden.

Die psychoakustische Empfindung der Tinnituslautstärke wurde unter Verum um 20% und unter Placebo um 12% weniger wahrgenommen (Abb.14). Eine Verringerung der Belästigung durch die Ohrgeräusche wurde nach 12-wöchiger Beobachtung in der Placebogruppe mit 10% und in der Verumgruppe mit 28% angegeben (Abb.15). Die Empfindung des Tinnitus als Stressbelastung zeigte keine merkliche Veränderung (Abb.16). Die Kontrolle und die Selbstbeeinflussung der Ohrgeräusche wurde nach Verum-Einnahme um 60% verbessert unter Placebo nur um 15% (Abb.17). Während der Tagesverlauf der Stimmung sich unter Verum um über 7% besserte sank der Stimmungsverlauf unter Placebo um fast 10% (Abb.18). Der nächtliche Schlaf wurde in der Verumgruppe nach 12 Wochen um 21% ausreichender empfunden, unter Placebo wurde eine Verbesserung der Schlafquantität nur um 12% angegeben (Abb.19).

Visuelle Analogskalen der Tinnitusbeschwerden (VAS)

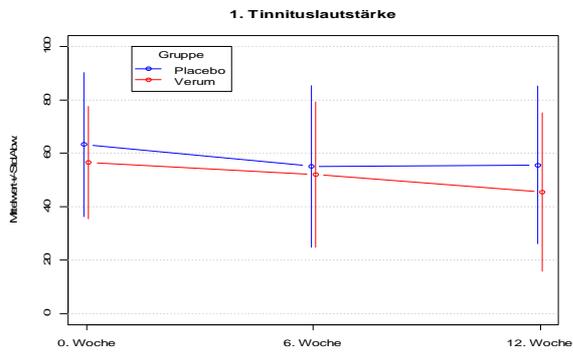


Abb.: 14

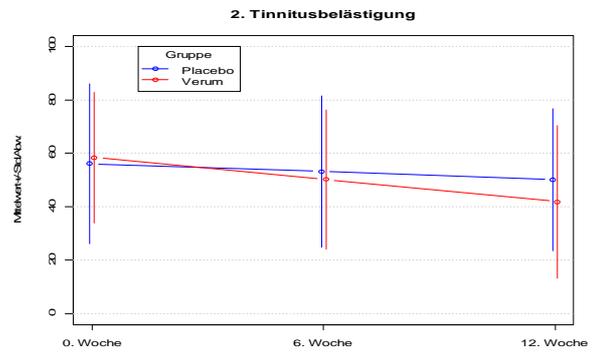


Abb.: 15

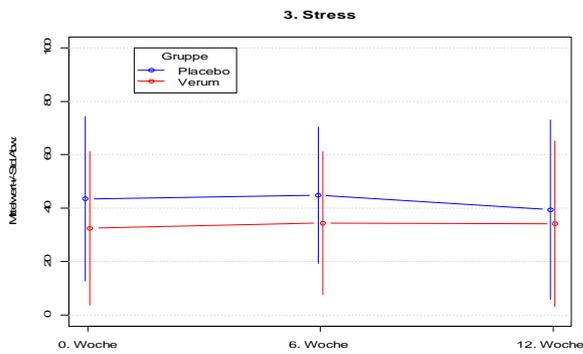


Abb.: 16

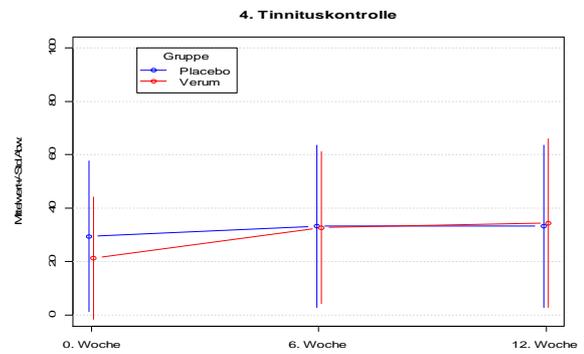


Abb.: 17

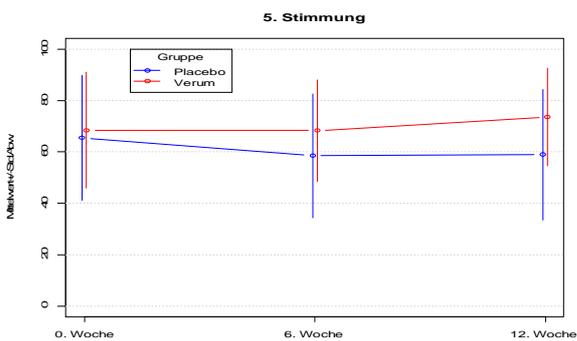


Abb.: 18

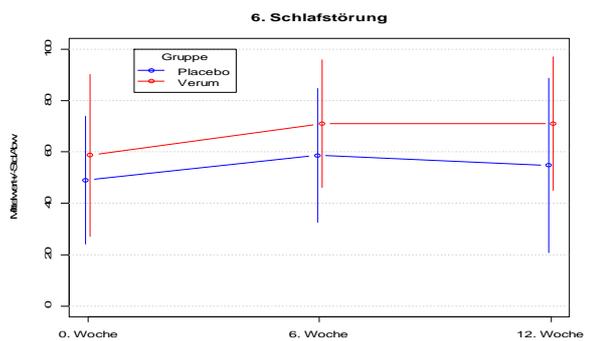


Abb.: 19

16.3.3. Beurteilung des Therapieerfolges durch Untersucher und Probanden

Am Ende der zwölfwöchigen Studienphase wurde an Hand einer vierstufigen Einteilung die subjektive Beurteilung des Therapieerfolges durch den untersuchenden Arzt und durch den Probanden selbst abgefragt.

Die Beurteilung des Therapieerfolges durch den Studienarzt erbrachte eine deutliche Besserung der Tinnitusbeschwerden nach der 12-wöchigen Einnahme von *Sonosan*[®]. Bei insgesamt 53,8% der Probanden, die *Sonosan*[®] erhielten, wurde vom Prüfarzt das Urteil „gebessert“ oder „etwas gebessert“ und bei den Probanden, die das Placebo einnahmen, wurde nur bei 33,4% die Beurteilung einer Besserung abgegeben (Abb.20).

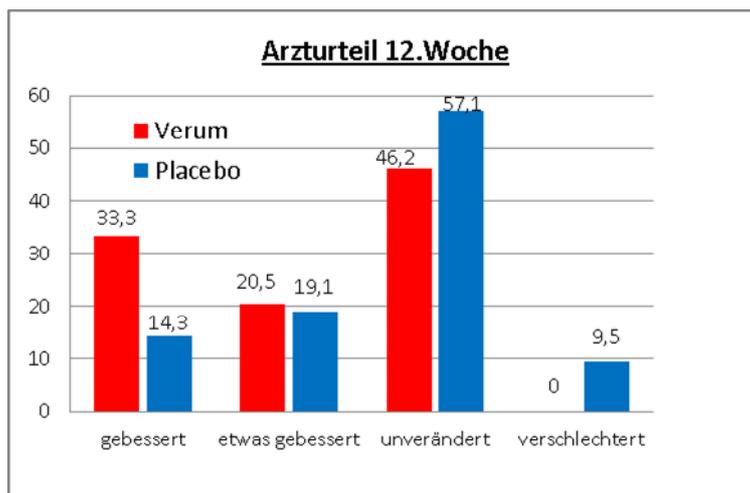


Abb.: 20

Die Probanden selbst hatten nach 12-wöchiger Einnahmezeit von *Sonosan*[®] ihre Tinnitusbeschwerden in 53,8% insgesamt als „gebessert“ oder „etwas gebessert“ empfunden. Unter Placebo-Einnahme hatten nur 38,1% der Probanden diese Beurteilungen einer Besserung angegeben (Abb.21).

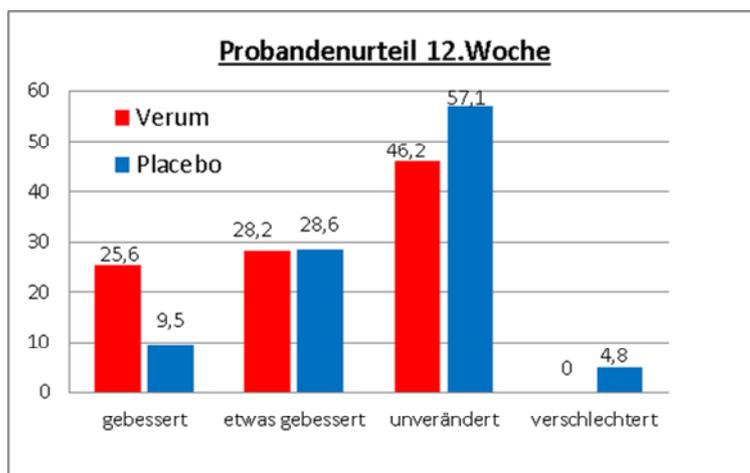


Abb.: 21

Im Verlauf der Untersuchung wurde das Beschwerdebild des Tinnitus von der 6. bis zur 12. Beobachtungswoche unter der Wirkstoffeinnahme *Sonosan*[®] von 7,7% auf 25,6% als „gebessert“ angegeben. Unter der Einnahme des Placebo-Präparates ging die Beurteilung „gebessert“ von 14,3% auf 9,5% zurück (Abb.22).

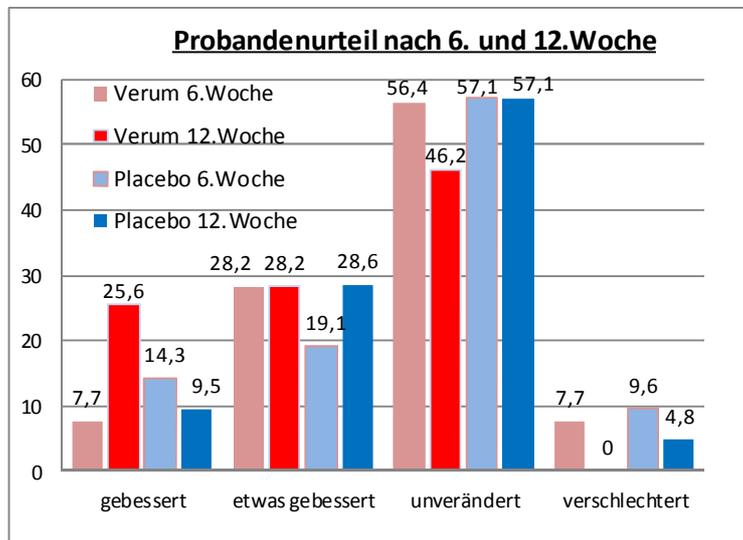


Abb.: 22

16.3.4. Verträglichkeit:

Das Studienpräparat *Sonosan*[®] wurde in 95% als „sehr gut“ und in 5% als „gut“ verträglich bezeichnet (Tab.7).

Prozent	Verum	Placebo
sehr gut	95	90,5
gut	5	9,5
mäßig	0	0

Tab.: 7

16.3.5. Nebenwirkungen:

Von den 39 Probanden die *Sonosan*[®] einnahmen wurden als Nebenwirkungen jeweils einmal ein leichtes Magendrücken und eine leichte Übelkeit mit Völlegefühl angegeben. Von den 21 Probanden, die das Placebo einnahmen, wurde zweimal von einem leichter Durchfall als Folgeerscheinung berichtet.

17. Diskussion und Bewertung der Ergebnisse

Nach aktuellen Erhebungen leiden in Deutschland mehr als 3 Millionen Menschen an den Symptomen des Tinnitus. Davon sind ca. 1,5 Millionen Menschen mittelschwer bis schwer betroffen und verspüren einen sehr hohen Leidensdruck. Viele erleben den Tinnitus als allgemein bedrückend und vor allem beim Einschlafen als äußerst störend. Einige sind durch den Tinnitus in ihrem Alltagsleben erheblich belastet und/oder leiden an schweren Angstzuständen bis hin zu therapiebedürftigen Depressionen.

Die derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Tinnitusgenese weisen auf ein multifaktorielles Geschehen hin. Daher gibt es keine allgemeine Standardtherapie, sondern jeweils nur eine den verschiedenen pathophysiologischen Erkenntnissen angepasste Therapie. Die derzeitige medikamentöse Behandlung des subakuten und akuten Tinnitus besteht nach den Leitlinien „Tinnitus“ der AWMF aus rheologischen und durchblutungsfördernden Mitteln, meist ergänzt mit Glukokortikoiden. Jeder akute Tinnitus mit oder ohne Hörstörung wird nach diesen Tinnitusleitlinien als Hörsturzäquivalent angesehen. Somit entspricht die Behandlung des Hörsturzes auch der des akuten Tinnitus. Die Behandlungsergebnisse sind bei hohen Kosten und möglichen Nebenwirkungen zumeist nicht befriedigend. Weitere medikamentöse oder andere Behandlungsansätze halten wissenschaftlichen evidenzbasierten Analysen meist nicht stand

Das Prüfpräparat **Sonosan**[®] ist ein diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke, das zur diätetischen Behandlung von Funktionsstörungen des Innenohres insbesondere bei Hörsturz und Tinnitus entwickelt wurde, die Einnahme erfolgt insoweit als Nährstoffkonzept.

Mit den Inhaltstoffen L-Arginin, als nachgewiesenem Aktivator des vasculären NO-Systems, und mit weiteren mikrobiologischen, antioxidativen Nahrungszusätzen soll ein positiver Effekt auf die Durchblutung der Cochlea des Innenohres genutzt werden. Weiterhin soll durch Zufuhr von exogenen Antioxidantien, Vitaminen und Spurenelementen der Organismus in der Lage sein stressbezogene freie Radikale zu neutralisieren.

Ziel dieser randomisierten, doppelblinden, monozentrischen und placebokontrollierten Studie ist es den Nachweis der Wirksamkeit von **Sonosan**[®] bei der Behandlung von akutem und subakutem subjektivem Tinnitus zu erbringen.

Von den 64 in die Studie aufgenommen Probanden konnten nach 3-monatiger Behandlungs- und Untersuchungszeit, bei 4 drop-out Fällen, insgesamt 60 Probanden ausgewertet werden. Gemäß der Randomisierung hatten 39 der Testpersonen das Wirkstoffpräparat **Sonosan**[®] (12 weiblich, 27 männlich) und 21 Personen (9 weiblich, 12 männlich) das Placebopräparat eingenommen. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer lag bei 52 Jahren und die Tinnitusproblematik bestand im Mittel seit circa 7 Monaten. Nach den Tinnitus-Klassifizierungen von Biesinger hatten ca. 17% der Probanden ein Stadium I und 83% ein Stadium II. Bei den Untersuchungsterminen wurde jeweils der Tinnitus-Fragebogen TQ12 nach Hiller und Goebel, bestehend aus 12 Items, sowie als Instrument der Selbsteinschätzung eine visuellen Analogskale (VAS) mit sechs sog. Tinnitusunannehmlichkeiten von den Probanden ausgefüllt. Weiterhin erfolgte jeweils zu den Untersuchungsterminen eine Beurteilung des subjektiven Therapieerfolges durch den Prüfarzt und die Probanden.

Der **Tinnitus-Fragebogen TQ 12** ist ein Instrument mit einer hohen Veränderungssensitivität. Unter der 12-wöchigen Einnahme des Placebos senkte sich der Gesamtscore des TQ12 von 14,8 um 1,0 auf 13,8 (=7%). Unter **Sonosan**[®] verbesserte sich der Summenscore von 11,5 um 2,6 auf 8,9 (=23%). Dies entspricht einer Verringerung der persönlichen Tinnitusbelastung nach dem TQ12 von Grad III (schwer) auf Grad II (leicht). Unter Placebo kam es zu keiner Veränderung des Tinnitus-schweregrades. Die Unterschiede der beiden Behandlungsarme (Placebo/Verum) zeigen bei den unkorrigierten Gesamtscores einen Signifikanzwert von $p=0.0856$. Bei einer Subgruppenanalyse (Gesamtscore <15) sind die Differenzen der Summenscores von **Sonosan**[®] und Placebo zwischen 0. und 12. Woche mit einem $p=0.04633$ deutlich signifikant. Somit konnte die Tinnitusbelastung für den Probanden unter Einnahme von **Sonosan**[®], statistisch nachgewiesen, deutlich signifikant verringert werden

Die **visuellen Analogskalen** zeigten als Instrument der Selbsteinschätzung der eigenen Tinnitusbelastung bei den befragten sechs Symptomenbereiche unter **Sonosan**[®]-Einnahme im Gegensatz zum Placebo jeweils eine leichte bis deutliche Verbesserung der tinnitusspezifischen Beeinträchtigungen. Das Vermögen die Ohrgeräusche zu beeinflussen verbesserte sich unter **Sonosan**[®]-Einnahme um 60% und unter Placebo-Einnahme nur um 15%. Die Probanden fühlten sich durch ihren Tinnitus unter **Sonosan**[®] um 28% und unter Placebo um 10% geringer belästigt. Auch die Schlafqualität wurde nach 3 Monaten unter **Sonosan**[®]-Einnahme um 21% mehr als ausreichend empfunden, unter Placebo wurde nur 12% Veränderung angegeben.

Bei der subjektiven Beurteilung des Therapieerfolges wurde vom Prüfarzt nach 12-wöchiger **Sonosan**[®]-Einnahme insgesamt in 53,8% die Befindung „gebessert“ oder „etwas gebessert“ angegeben. Unter Placebo wurde dieses Urteil nur in 33,4% angekreuzt.

Die Probanden selbst hatten unter **Sonosan**[®] ihre Tinnitusbeschwerden in 53,8% als „gebessert“ oder „etwas gebessert“ empfunden. Unter Placebo-Einnahme wurde nur in 38,1% diese Beurteilung abgegeben.

Im Verlauf der Untersuchung wurde das Beschwerdebild des Tinnitus von der 6. bis zur 12. Beobachtungswoche unter der Wirkstoffaufnahme von **Sonosan**[®] von 7,7% auf 25,6% als „gebessert“ angegeben. Unter der Einnahme der Placebo-Präparate ging die Beurteilung „gebessert“ von 14,3% auf 9,5% zurück. Dies spricht dafür, dass nach längerer **Sonosan**[®]-Einnahme eine noch bessere Wirkung eintritt.

Das Studienpräparat **Sonosan**[®] wurde in 95% als „sehr gut“ und in 5% als „gut“ verträglich bezeichnet.

Als Nebenwirkungen wurden unter **Sonosan**[®] nur einmal ein Völlegefühl bzw. ein leichte Übelkeit angegeben.

18. Fazit

Nach dieser randomisierten, doppelblinden, monozentrischen und placebokontrollierten Studie können folgende Aussagen zur positiven Beeinflussung des subakuten und akuten Tinnitus gemacht werden:

- Die positiven Effekte der Beeinflussung des subakuten und akuten subjektiven Tinnitus durch **Sonosan**[®] sind offensichtlich.
- Die persönliche Tinnitusbelastung bessert sich im Gegensatz zum Placebo unter **Sonosan**[®] von Grad III (schwer) auf Grad II (leicht).
- Die Tinnitusbelastung nach TQ12 konnte für den Probanden unter Einnahme von **Sonosan**[®], statistisch nachgewiesen, signifikant ($p=0.04633$) verringert werden.
- Die tinnituspezifischen Beeinträchtigungen zeigten unter **Sonosan**[®]-Einnahme im Gegensatz zum Placebo jeweils eine deutliche Verringerung.
- Sowohl der Prüfarzt, als auch die Probanden beurteilten den Therapieerfolg unter **Sonosan**[®]-Einnahme erheblich besser als unter Placebo.
- Von den Probanden wurde unter längerer **Sonosan**[®]-Einnahme ein noch besserer Wirkung angegeben.
- Die Verträglichkeit war sehr gut. Es gab keine nennenswerten Nebenwirkungen.

19. Literatur

1. Bertora GO, Bergman JM. Doppler ultrasonography in tinnitus patients. *Int Tinnitus J.* 2002;8(2):124-126.
2. Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Feb 18;100(4):1920-5.
3. Biesinger E, Heiden C, Greimel KV, et al. Strategien in der ambulanten Behandlung des tinnitus. *HNO.* 1998;46(2):157-169.
4. Durga J, Verhoef P, Anteunis LJ, et al. Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults. *Ann Intern Med* 2007;146(1):195-204.
5. Edem DO. Palm oil: biochemical, physiological, nutritional, hematological, and toxicological aspects: a review. *Plant Foods Hum Nutr.* 2002;57(3-4):319-41.
6. Enrico P, Sirca D, Mereu M. A. Antioxidants, minerals, vitamins and herbal remedies in tinnitus therapy. *Prog Brain Res* 2007;166:323-30
7. Gersdorff M, Robillard T, Steni F, et al. A clinical correlation between hypozincemia and tinnitus. *Arch Oto rhinolaryngol* 1987;244:190-193.
8. Goebel G, Hiller W. Qualitätsmanagement in der Therapie des chronischen Tinnitus. *Otorhinolaryngol Nova* 2000;10:260-268.
9. Gordin A, Goldenberg D, Golz A, et al. Magnesium: a new therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2002;23(4):447-51.
10. Haase GM, Prasad KN, Cole WC, et al. Antioxidant micronutrient impact on hearing disorders. *Am J Otolaryngol* 2011;32(1):55-61
11. Hiller W, Goebel G. Rapid assessment of tinnitus-related psychological distress using the Mini-TQ. *Int J Audiol.* 2004;43(10):600-604.
12. Joachims HZ, Segal J, Golz A, et al. Antioxidants in treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otol Neurotol.* 2003;24(4):572-575.
13. Khan M, Gross J, Haupt H, et al. A pilot clinical trial of the effects of coenzyme Q10 on chronic tinnitus aurium. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133(1):72-77.
14. Meikle MB, Stewart BJ, Griest SE, et al. Assessment of tinnitus: measurement of treatment outcomes. *Prog Brain Res.* 2007;166:511-521.
15. Moslehner A. Persönliche Mitteilung: Fallberichte nach Einnahme von L-Arginin-Präparaten.
16. Muharis SP, Top AG, Murugan D, Mustafa MR. Palm oil tocotrienol fractions restore endothelium dependent relaxation in aortic rings of streptozotocin-induced diabetic and spontaneously hypertensive rats. *Nutr Res.* 2010;30(3):209-216.

17. Nakashami T, Naganawa S, Sone M, et al. Disorders of cochlear blood flow. *Brain Res Rev* 2003;43(1):17-28.
18. Neri S, Signorelli S, Pulvirenti D, et al. Oxidative Stress, nitric oxide, endothelia dysfunction and tinnitus. *Free Radical Research* 2006;40(6):615-618.
19. Ochi K, Okashi T, Kinoshita H, et al. The serum zinc level in patients with tinnitus and the effect of zinc treatment. *Nippon Jibunkoka Gakkai Kaiho* 1997;100:915-919.
20. Offergeld C, Schellong S, Schmidt A, et al. Diagnostic value of color-coded Doppler sonography in neuro-otologic disorders. *Ultraschall Med.* 2008 ;29(6):627-632.
21. Oguntibeju OO, Esterhuyse AJ, Truter EJ. Red palm oil: nutritional, physiological and therapeutic roles in improving human wellbeing and quality of life. *Br J Biomed Sci.* 2009;66(4):216-222
22. Paaske BP, Pederme CB, Kjems G, et al. Zinc in the management of tinnitus; placebo-controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:647-649.
23. Savastano M, Brescia G, Marioni G. Antioxidant therapy in idiopathic tinnitus: preliminary outcomes. *Arch Med Res.* 2007;38(4):456-459.
24. Sendowski I. Magnesium therapy in acoustic trauma. *Magnes Res.* 2006;19(4):244-254.
25. Sergi B, Fentoni AR, Ferraresi A, et al. The role of antioxidants in protection from ototoxic drugs. *Acta Otolaryngol Suppl.*2004;(552):42-45:
26. Shambaugh GE Jr. Zinc for tinnitus, imbalance, and hearing loss in the elderly. *Am J Otol* 1986;7:476-477.
27. Sziklai I, Komora V, Ribari O. Double-blind study of the effectiveness of a bioflavonoid in the control of tinnitus in otosclerosis. *Acta Chirurgica Hungarica* 1992-93;33:101-107.
28. Takumida M, Anniko M, Popa R, Zhang DM. Pharmacological models for inner ear therapy with emphasis on nitric oxide. *Acta Otolaryngol.* 2001;121(1):16-20.
29. AWMF (2010) Leitlinie „Tinnitus“. Leitlinien der Dtsch. Ges. f. HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. Leitlinie 017/064:1-16