FIBRINOGEN-UND LDL-APHERESE ZUR BEHANDLUNG DES AKUTEN HÖRSTURZES IM VERGLEICH ZUR STANDARDTHERAPIE NACH STENNERT

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von:

Barbara Hagemeyer

geboren am 09.07.1984 in Berlin

angefertigt in der

Universitätsklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der Universität Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. Andreas Dietz , Dr. Thomas Berger

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 21.01.2014

Inhaltsverzeichnis

Bibliographische Beschreibung: IV

Abkürzungsverzeichnis V

1. Einleitung 1

1.1 Wissenschaftliche Motivation der Studie 1

1.2 Das Gehör 2

1.3 Der Hörsturz 7

1.3.1 Definition 7

1.3.2 Epidemiologie 8

1.3.3 Differentialdiagnose und Pathogenese 9

1.3.4 Klassifikation des Hörsturzes 14

1.3.5 Therapieprinzipien 15

1.3.6 Prognose 19

2. Material und Methoden 21

2.1 Patientengut und Studiendesign im prospektiven Untersuchungsteil 21

2.2 Patientengut und Studiendesign im retrospektiven Untersuchungsteil 24

2.3 Erhebung klinischer Daten 25

2.4 Methoden 26

2.4.1 Diagnostische Methoden 26

2.4.1.1 Tonaudiometrie 26

2.4.1.2 Tympanometrie 28

2.4.1.3 Labortests 29

2.4.2 Therapeutische Methoden 29

2.4.2.1 HELP-Apherese 29

2.4.2.2 Standardtherapie 31

2.5 Definition der Zielkriterien 32

2.6 Statistische Auswertung 32

3. Ergebnisse 34

3.1 Untersuchungskollektiv – deskriptive Auswertung 34

3.2 Therapienvergleich 45

3.2.1 Gesamtkollektiv 45

3.2.2 Therapieergebnis in Abhängigkeit vom Schweregrad 49

3.2.3 Therapieergebnis in Abhängigkeit von der betroffenen Frequenz 51

3.2.4 Therapieergebnis in Abhängigkeit vom Lebensalter 53

3.2.5 Therapieergebnis in Abhängigkeit vom Geschlecht 56

3.2.6 Therapieergebnis in Abhängigkeit von Begleiterscheinungen 58

3.2.7 Therapieergebnis in Abhängigkeit von der Latenzzeit bis Therapiebeginn . 61

3.2.8 Therapieergebnis in Abhängigkeit vom Hörverlust 62

3.2.9 Therapieergebnis bei Anschlussbehandlung mit der Standardtherapie 64

3.2.10 Therapieergebnis in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum 65

3.2.11 Therapieergebnis in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum 66

3.2.12 Therapieergebnis in Abhängigkeit von der Lokalisation 67

3.2.13 Therapieergebnis in Abhängigkeit von metabolischen Risikofaktoren 67

3.2.14 Therapieergebnis in Abhängigkeit vom Body Mass Index 70

3.3 Risikofaktoren 71

3.4 Prognosefaktoren 74

3.5 Auswertung der Laborparameter 75

4. Diskussion 80

4.1 Diskussion der Methoden 80

4.2 Diskussion der Ergebnisse 81

4.2.1 Die Frage nach der Ätiologie und möglichen Risikofaktoren 82

4.2.2 Die Therapie des Hörsturzes - Apherese versus Glukokortikoide 86

4.2.3 Mögliche Prognosefaktoren 94

4.3 Schlussfolgerung und Ausblick 96

5. Zusammenfassung 98

6. Literaturverzeichnis 100

6.1 Literaturverzeichnis elektronischer Dokumente 109

7. Anhang 110

7.1 Abbildungsverzeichnis 110

7.2. Tabellenverzeichnis 112

7.3. Danksagungen 115

8. Erklärung über eigenständige Abfassung der Arbeit 116

9. Lebenslauf 117

Bibliographische Beschreibung:

Hagemeyer, Barbara

Fibrinogen-und LDL-Apherese zur Behandlung des akuten Hörsturzes im Vergleich zur Standardtherapie

Universität Leipzig, Dissertation

120 S[1]., 134 Lit[2], 33 Abb., 41 Tab.

Referat:

Für die vorliegende Arbeit wurden 85 Patienten, die an einem akuten idiopathischen Hörsturz erkrankt sind, mit einer Fibrinogen-und LDL-Apherese behandelt. Diese untersuchte Therapie besteht in einer einmaligen Behandlung mit der HELP-Apherese (Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation), die Fibrinogen und LDL-Cholesterin im Blut der Patienten reduziert und so die Fließeigenschaften des Blutes maßgeblich verbessert. Verglichen wurde die Wirksamkeit der HELP-Apherese mit einem retrospektiven Patientengut, das mit der Standardtherapie, einer glukokortikoidhaltigen Infusionstherapie nach dem Stennert-Schema behandelt wurde. Die Effektivität beider Therapien konnte anhand der prozentualen Hörverbesserungen post interventionem verglichen werden. Zusätzlich erfolgte die Identifikation von prädisponierenden und prognoseverändernden Faktoren für das Krankheitsbild des akuten idiopathischen Hörverlustes.

---

[1] Seitenzahl insgesamt

[2] Zahl der im Literaturverzeichnis ausgewiesenen Literaturangaben

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AK	Ausschlusskriterium
ApoA	Apolipoprotein A
BMI	Body Mass Index
cm	Zentimeter
CRF	patient case report
DaPa	Decapascal
dB	Dezibel
EK	Einschlusskriterium
g	Gramm
h	Stunde
HELP	Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNO	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
HWS	Halswirbelsäule
Hz	Hertz
ISO	International Organization for Standardization
i.v.	intravenös
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
kHz	Kilohertz
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein
m	Meter
mg	Milligramm
mmol	Millimol
ml	Milliliter
NYHA	New York Heart Association
ret.	retard
Tab.	Tabelle
u.a.	Unter anderem
z.B.	Zum Beispiel
µm	Mikrometer

1. Einleitung

1.1 Wissenschaftliche Motivation der Studie

Das menschliche Ohr verarbeitet Schallreize mit äußerster Präzision. Das Ohr kann uns wie kein anderes Sinnesorgan viele unterschiedliche Eindrücke vermitteln. Einschränkungen des subjektiven Hörempfindens werden von Betroffenen als äußerst störend und psychisch belastend wahrgenommen.

Die Pathogenese und die Therapieempfehlung für den akuten idiopathischen Hörsturz sind umstritten. Häufig diskutiert wird die Theorie der kochleären Mikrozirkulationsstörung.

Hierzu konnten vorangegangene Studien zeigen, dass Patienten mit akutem Hörverlust als Risikofaktor signifikant erhöhte Fibrinogenwerte aufweisen können, was zu einer erhöhten Plasmaviskosität führt (M Suckfüll u. a. 2002). Die HELP-Apherese ist ein Verfahren zur Senkung des LDL- und Fibrinogenspiegels, welches eine Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes und der kochleären Mikrozirkulation zur Folge hat (Canis u. a. 2008a; M Suckfüll 2002). In ausgewählten Studien konnte eine Hörverbesserung unter Anwendung der HELP - Apherese bei der Therapie des akuten Hörsturzes nachgewiesen werden (Alpa u. a. 2011; Canis u. a. 2008b; M Suckfüll 2002; Bianchin u. a. 2010; Canis & M. Suckfüll 2010). Ziel dieser Studie ist es, die Effektivität einer HELP-Apherese gemessen anhand der Hörerholung bei Patienten mit einem akuten Hörsturz mit der Effektivität einer retrospektiv ausgewerteten Kontrollgruppe (in Deutschland übliche Standardtherapie, die antiinflammatorische und wahrscheinlich antiödematöse Infusionstherapie nach Stennert) zu vergleichen. Sekundäre Ziele waren neben dem direkten Therapievergleich die Identifikation von möglichen Risikofaktoren und die Prognose beeinflussenden Faktoren sowie eine spezifische Subgruppenanalyse. Gemessen wurde die Effektivität anhand der Hörverbesserung (%) post interventionem.

In Sachsen wurde erstmals in einem Kollektiv von über 100 Patienten mit akutem Hörsturz der klinische Nutzen der HELP-Therapie in einem für unsere Bevölkerung gesundheitsfördernden Ansatz untersucht, um neue Erkenntnisse zur Pathogenese und der sich daraus ableitenden zielgerichteten Prävention des Hörsturzes zu erhalten.

Da alle bisherigen Studien zu dem Thema Hörsturz nur eine geringe Evidenz aufwiesen, wurde mittels dieser Studie der Versuch unternommen, erstmalig anhand fester Einschlusskriterien und dem Vergleich zweier ähnlicher Patientengruppen einen hohen Evidenzgrad zu erreichen und somit eine wissenschaftliche Grundlage bei der Therapieempfehlung zu gewährleisten.

1.2 Das Gehör

Hören ist eine der fünf Sinneswahrnehmungen des Menschen. Dieser Sinn ist Voraussetzung zum Erwerb der Lautsprache und bildet damit eine wichtige Voraussetzung für die Interaktion und Kommunikation mit unseren Mitmenschen. Der plötzliche Hörverlust führt daher häufig zu einer starken Einschränkung des sozialen Lebens und damit zu einer bedeutenden Minderung der Lebensqualität.

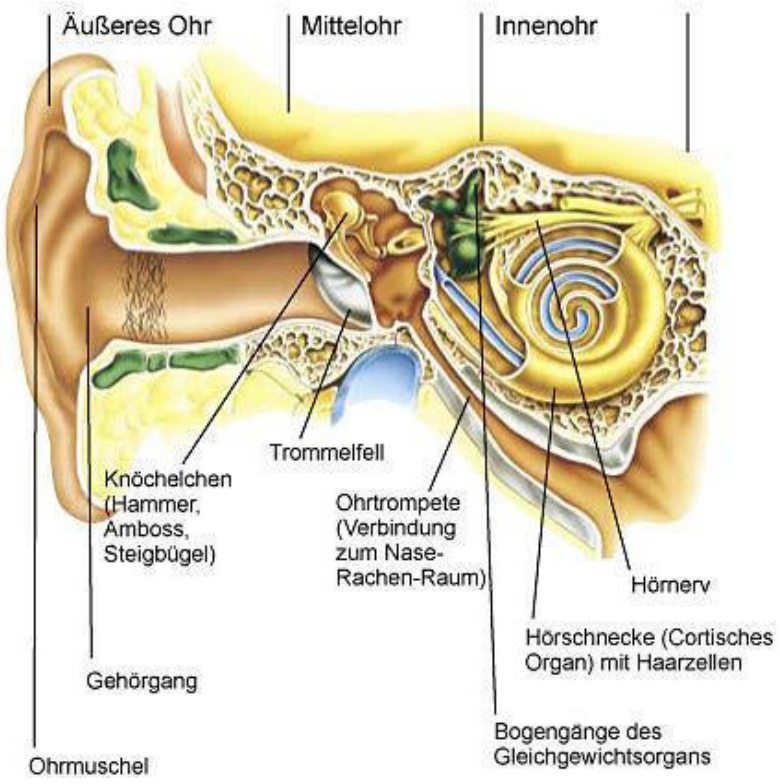


Abb. 1: Anatomie des Ohres:
(Quelle :http://www.uni-magdeburg.de/fgse/dekanat/lehre/wiki/lib/exe/detail.php/lehre/sose2009/digitale_medien/ohr.jpg*)*

Das Ohr besteht aus drei Bestandteilen, dem äußeren Ohr, dem Mittelohr mit seinen 3 Gehörknöchelchen Hammer (*Malleus*), Amboss (*Incus*) und Steigbügel (*Stapes*), das von dem äußeren Gehörgang durch das Trommelfell (*Membrana tympanica*) abgegrenzt wird, und schließlich dem Innenohr, das aus der Cochlea und dem Vestibularapparat besteht, [Abb. 1].

Äußeres Ohr

Von außen sichtbar ist bereits die Ohrmuschel (*Auricula*), die, mit Ausnahme des Ohrläppchens, aus elastischem Knorpel besteht und dem äußeren Ohr seine Form gibt. Außerdem dient sie als Schalltrichter dem Richtungshören. Die Schallwellen erreichen über die Ohrmuschel den etwa 3cm langen äußeren Gehörgang. Im vorderen Teil ist seine Wand durch elastischen Knorpel verstärkt, im hinteren Teil besteht er aus einer knöchernen Wand. Vor allem im vorderen Abschnitt liegen zahlreiche Drüsen, die ein Sekret produzieren, das sowohl den Schutz vor Fremdkörpern, als auch die Feuchtigkeit des Epithels gewährleistet. Das perlgraue Trommelfell trennt den äußeren Gehörgang vom Mittelohr. Zu unterscheiden ist ein kleinerer schlaffer Abschnitt, die *Pars flaccida* von dem größeren gespannten Abschnitt, der *Pars tensa*. Die Stelle der stärksten Einziehung ist der Trommelfellnabel (*Umbo membranae tympani*). Bei einem gesunden Trommelfell entsteht im vorderen, unteren Quadranten durch das eintreffende Licht ein dreieckiger Lichtreflex, dessen Lage Rückschlüsse auf die Trommelfellspannung zulässt (Lippert 2003; Schünke u. a. 2009).

Mittelohr

Das Mittelohr besteht aus der Paukenhöhle (*Cavum tympani*) und der Ohrtrompete (*Tuba audtitiva*). Das Cavum tympani als wichtigster Mittelohrraum ist gegen den äußeren Gehörgang durch das Trommelfell abgegrenzt, welches seinerseits über eine Kette aus drei Gehörknöchelchen an das Innenohr gekoppelt ist. Diese bilden die Schallleitungskette und sind maßgeblich an der Hauptfunktion des Mittelohres, der Impedanzanpassung und Übertragung der Schwingungen des Trommelfells auf das Innenohr, beteiligt. Deswegen werden äußeres Ohr und Mittelohr gemeinsam auch als Schallleitungsapparat bezeichnet, in

Abgrenzung zum Innenohr, das den Schallempfindungsapparat bildet. In unmittelbarer Nachbarschaft zur Paukenhöhle befinden sich viele wichtige anatomische Strukturen, die bei Entzündungen mit betroffen sein können und daher von klinischer Relevanz sind, z. B. die pneumatisierten Räume in dem *Processus mastoideus*, die enge Lage zur mittleren Schädelgrube sowie zum *Sinus sigmoideus* und *Canalis facialis*.

Die Ohrtrompete stellt eine offene Verbindung zwischen Mittelohr und Rachen her. Wie auch der äußere Gehörgang besteht sie aus einem knöchernen (Richtung Felsenbein) und einem knorpeligen Anteil (Richtung Rachen). Sie sichert eine konstante Belüftung des Mittelohrs sowie den Druckausgleich zwischen äußerer Umgebung und Mittelohr. Dieser Druckausgleich ist notwendig für die normale Beweglichkeit des Trommelfells, ohne die es zur Schwerhörigkeit käme (Schünke u. a. 2009; Lippert 2003).

Innenohr

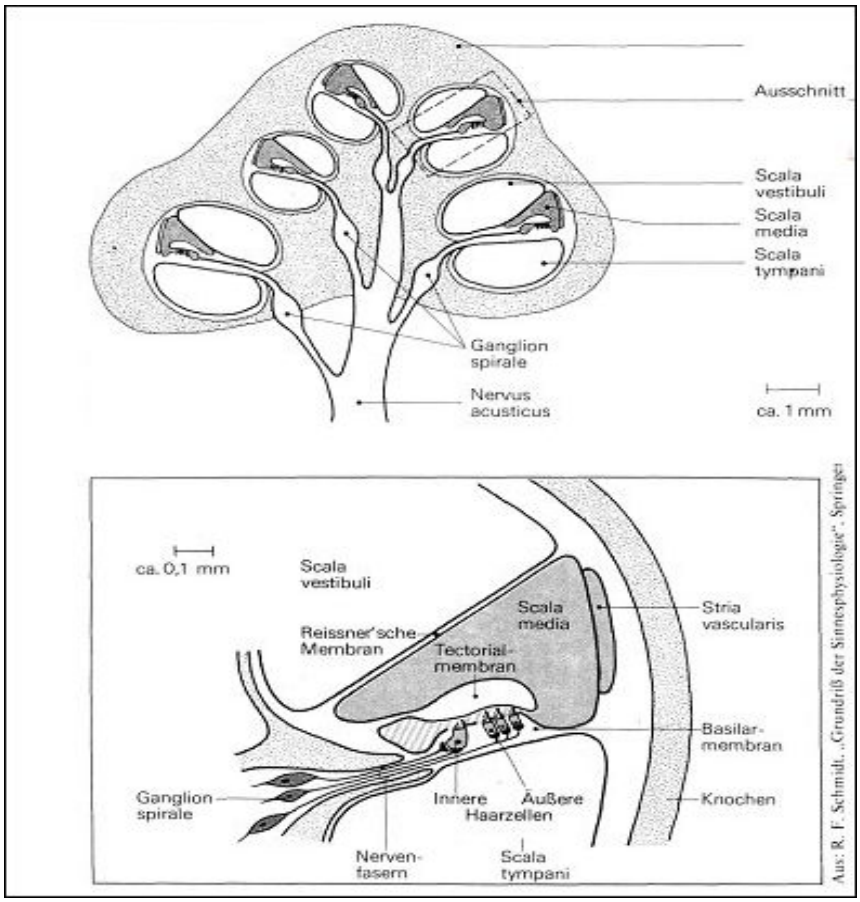


Abb. 2: Aufbau der Kochlea (R. F. Schmidt 1985)

Das Innenohr enthält das Hör- und Gleichgewichtsorgan. Es besteht aus mehreren zusammenhängenden Gängen in der *Pars petrosa* des Schläfenbeins (*Os temporale*). Diese Gänge bilden das Labyrinth, das aus einem häutigen (*Labyrinthus membranaceus*) und einem knöchernen Anteil (*Labyrinthus osseus*) besteht.

Zum Hörorgan gehört die Hörschnecke (*Kochlea*), die das Sinnesepithel des Hörorgans (Corti Organ) enthält. Zum Gleichgewichtsorgan gehören die drei Bogengänge (*Ductus semicirculares*) sowie *Sacculus* und *Utriculu*s.

Die Kochlea ist mit 2,5 Windungen um die knöcherne Schneckenachse, den Modiolus, gewunden. Von ihm geht die Lamina spiralis, ein dünnes Knochenbälkchen aus, welches zusammen mit der Basilarmembran und der Reißner-Membran den 30-35 mm Canalis spiralis cochleae in seine drei Teile teilt, siehe Abbildung 2 (Schünke u. a. 2009). Die Reißner-Membran grenzt den Ductus cochlearis (*Scala media*) von der oberen *Scala vestbuli* ab, während die Basilarmembran den Ductus cochlearis von der unteren *Scala tympani* trennt. Scala vestibuli und Scala tympani enthalten natriumreiche Perilymphe und sind an der Schneckenspitze (*Helicotrema*) miteinander verbunden. Der Ductus cochlearis enthält die kaliumreiche Endolymphe und endet blind im apikalen Teil der Kochlea. Die unterschiedliche Elektrolytzusammensetzung in Peri- und Endolymphe hat eine Potentialdifferenz über den beiden Membranen zur Folge, was eine bedeutende Rolle für den Vorgang der Sinneswahrnehmung spielt. Im Ductus cochlearis auf der Basalmembran liegt das Corti Organ, das aus Stütz- und Sinneszellen besteht und das eigentliche Hörorgan darstellt, [Abb. 3]. Die seitliche Begrenzung bildet das *Ligamentum spirale*, in dessen Epithel sich die *Stria vascularis* befindet, wo die Endolymphe produziert wird (Lippert 2003). Die Sinneszellen bestehen aus äußeren und inneren Haarzellen, die mit ihren Fortsätzen (*Stereozilien*) in die Tektorialmembran ragen. An ihrer basalen Seite befinden sich synaptische Verbindungen zu afferenten und efferenten Neuronen. Die Haarzellen sind in der Lage, mechanische Schwingungen in elektrische Impulse umzuwandeln, welche über den N.cochlearis in das Gehirn geleitet werden (Schünke u. a. 2009). Die Basilarmembran wird bis zur Schneckenspitze hin immer breiter. Als Tonotopie bezeichnet man die Tatsache, dass hohe Frequenzen an schmalen und tiefe Frequenzen an breiteren Abschnitten der Basilarmembran wahrgenommen werden (Schünke u. a. 2009).

Die Blutversorgung des Innenohrs geschieht über die *Arteria labyrinthi*, einem Ast der *A. cerebelli inferior anterior*, die aus der *A. basilaris* entspringt. Die *A. labyrinthi* zweigt sich intracochleär in die *A.vestibularis anterior* und *A.cochlearis communis auf*. Letztere teilt sich in die *A.vestibulocochlearis* und in die *A.spiralis modioli*. Die Kochlea wird bis auf den unteren Bereich von der *A.spiralis modioli* versorgt, die eine funktionelle Endarterie darstellt, da keine Anastomosen zu anderen arteriellen Gefäßen bestehen. Durch die anatomische Lage der Spiralarterie unterhalb der Basilarmembran werden Gefäßgeräusche und –schwingungen stark gedämpft, damit sie das Hören nicht beeinflussen. Die Versorgung der Haarzellen mit Sauerstoff und Nährstoffen geschieht durch Diffusion aus der Peri- und Endolymphe, um ebenfalls Störgeräusche zu vermeiden (Olaf Michel 1994; Haberland & Neumann 1998). Der kochleäre Blutfluss unterliegt einer starken Autoregulation. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine bedeutende Absenkung des systemischen Blutdrucks nur eine geringe Veränderung des kochlären Blutflusses bewirkt (Nakashima 1999; Shi 2011; Albera u. a. 2003).

Die drei Bogengänge des Vestibularorgans (*Ductus semicirculares anterior, posterior und lateralis*) tragen erweiterte Abschnitte (*Ampullae membranaceae*) vor der Einmündung in den *Utriculus*. Diese enthalten die Sinnesleisten mit ihren Haarzellen (*Cristae ampullares*). Bei Bewegung wird die darüber liegende Gallertkuppel in Gegenrichtung der Kopfbewegung ausgelenkt und ebenso die Haarzellen der Sinnesleiste. Die Bogengänge stehen rechtwinkelig zueinander, entsprechend den drei Dimensionen des Raums und reagieren auf Drehbeschleunigung. Die Vorhofsäckchen *Sacculus* und *Utriculus*, die ebenfalls zum Gleichgewichtsorgan zählen, enthalten die Sinnesfelder mit Haarzellen (*Macula utriculi und Macula sacculi*), deren Kinozilien mit einer Gallertschicht aus Glykoproteinen bedeckt sind. Auf dieser Schicht liegen die kristallinen Otolithen, welche entsprechend der Schwerkraft die Sinneshaare abbiegen und so erregen. Die Maculaorgane reagieren im Unterschied zu den Bogengängen auf horizontale (*Macula utriculi*) und vertikale (*Macula sacculi*) Linearbeschleunigungen (Lippert 2003).

1.3 Der Hörsturz

1.3.1 Definition

Der akute idiopathische Hörsturz ist eine der häufigsten akuten Neuerkrankungen in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Auf die Epidemiologie wird unter Kapitel 1.3.2 noch detailliert eingegangen.

Laut der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde ist er definiert als eine ohne erkennbare Ursache plötzlich beginnende Schallempfindungsschwerhörigkeit cochleärer Genese mit in der Regel einseitigem Auftreten. Der Hörsturz kann in unterschiedlichen Schweregraden bis hin zur Ertaubung vorkommen, wobei Begleitsymptome wie ein peripher-vestibulärer Schwindel und/oder Tinnitus zusätzlich möglich sind (Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie 2010). Vorrausetzung für die Diagnosestellung des akuten idiopathischen Hörsturzes ist zuvor der Ausschluss aller möglicher identifizierbarer Ursachen, die zu einem plötzlichen Hörverlust führen könnten, wie z. B. ein Akustikusneurinom, Multiple Sklerose oder Perilymphfisteln (Mattox & Lyles 1989; O Michel 1994; Wilson & Gulya 1993). Der Hörsturz tritt meist aus voller Gesundheit heraus auf und stellt für die Betroffenen häufig ein dramatisches Ereignis dar. Eine Beeinträchtigung des Richtungshörens, eine eingeschränkte Erwerbstätigkeit sowie eine Reduktion des Sprachverstehens und evtl. daraus resultierende Isolierung vom sozialen Umfeld können Folgen eines plötzlichen Hörverlustes sein. Dies kann zu Angst- sowie anderen psychosomatischen Störungen und letztlich einer Einschränkung der Lebensqualität führen (M Suckfüll 2009; M. Suckfüll 2005). Zur Definition des Hörsturzes werden Kriterien angewandt, die von dem “Sudden Deafness Research-Team“ des japanischen Ministeriums für Gesundheit (nach Nomura 1988) formuliert worden sind. Dabei zählen neben den Hauptkriterien der plötzlichen und unklaren Schallempfindungsschwerhörigkeit ebenso Nebenkriterien, wie ein Ohrgeräusch, Schwindel und Übelkeit. Hirnnervenausfälle gelten dagegen als Ausschlusskriterium.

1.3.2 Epidemiologie

Die Bezeichnung „ idiopathischer Hörsturz“ ist eine Ausschlussdiagnose. Mit der Präzision und Exaktheit der Definition variiert die Inzidenzrate (Stokroos u. a. 1996)

In der Fachliteratur finden sich sehr unterschiedliche Angaben über die Inzidenz des Hörsturzes. Japanische Studien beschreiben eine Inzidenz von 8-13 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Nakashima u. a. 2000; Yanagita u. a. 1994), wobei in den USA eine die Erkrankungshäufigkeit mit ungefähr 11 pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben wird. (Byl 1977; Byl 1984)

Laut aktuellen Studien (Klemm u. a. 2009; Olzowy u. a. 2005) liegt die tatsächliche Inzidenz in Deutschland weit über der in den Leitlinien veröffentlichten Zahl von 20 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie 2010). Klemm et al ermittelten eine Inzidenz von 160 idiopathischen Hörstürzen pro 100.000 Einwohner für das Jahr 2004. Darüber hinaus veröffentlichten Olzowy et al sogar eine Inzidenz von 290 pro 100.000 Einwohner/Jahr, errechnet aus Zahlenangaben der gesetzlichen Krankenkassen in Baden-Württemberg und Nordrhein (Klemm u. a. 2009; Olzowy u. a. 2005). Es ist zu vermuten, dass die tatsächliche Inzidenz im Bereich zwischen den oben angeführten Zahlen liegt und der Hörsturz dementsprechend nicht mehr zu den seltenen Erkrankungen nach den Kriterien der Europäischen Union (Prävalenz unter 50/100 000 Einwohner) zählt (Europäisches Parlament 2000).

Der Hörsturz tritt bei Männern und Frauen gleich häufig mit einem Erkrankungsgipfel um das 50. Lebensjahr auf, wobei laut den aktuellen Leitlinien vermutet wird, dass in Zukunft häufiger jüngere Patienten davon betroffen sein werden (Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie 2010). Ein begleitender Tinnitus tritt bei ca. 85% der Hörsturzpatienten auf (M Suckfüll 2009) und in etwa 30-40% der Fälle kommt es zu peripher-vestibulärem Schwindel (Nakashima u. a. 2000; M Suckfüll 2009).

1.3.3 Differentialdiagnose und Pathogenese

Differentialdiagnose einer Schallempfindungsschwerhörigkeit

Um die Diagnose des akuten idiopathischen Hörsturzes stellen zu können, müssen alle möglichen identifizierbaren Ursachen, die zu einem plötzlichen Hörverlust führen könnten, sicher ausgeschlossen werden. In diesem Fall spricht man von einem symptomatischen Hörsturz, bei welchem die Schallempfindungsschwerhörigkeit als Symptom der Grunderkrankung auftritt (Hughes u. a. 1996). Laut unterschiedlichen Studien kann in 7-45 % der Fälle eine Ursache identifiziert werden (Byl 1984; Chau u. a. 2010; Fetterman u. a. 1996; Nosrati-Zarenoe u. a. 2010). Zu den häufigsten diagnostizierten Auslösern für eine plötzliche Hörminderung zählen nach einer Metaanalyse von 23 Studien Infektionskrankheiten (13%), Erkrankungen des Ohres (5%), Traumata (4%), vaskuläre oder hämatologische Erkrankungen (3%) gefolgt von Neoplasien (2%) sowie anderen Ursachen (2%) (Chau u. a. 2010). Mögliche weitere Differentialdiagnosen können autoimmuner (z.B. Lupus erythematodes), metabolischer (z.B. Diabetes Mellitus), neurologischer, toxischer, nephrologischer (z.B. bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz) oder auch psychogen sein (M Suckfüll 2009; Kuhn u. a. 2011).

Pathogenetische Hypothesen des Hörsturzes

Bislang ist die Pathogenese des akuten Hörsturzes nicht abschließend geklärt. Viele verschiedene Hypothesen zur Pathophysiologie wurden formuliert. Zu den meist diskutierten gehören die Durchblutungsstörungen und die immunologischen Vorgänge (Greco u. a. 2011). Daneben werden auch Infektionen (wie zum Beispiel durch neurotrope Viren), eine kochleäre Membranruptur, hereditäre Ursachen, Störungen der Ionenkanäle der Haarzellen und der Zellen der Striae vascualris, (z. B. endolymphatischer Hydrops) sowie Störungen der Synapsen infolge Neurotransmitter Dysfunktion und efferente Fehlsteuerungen als mögliche Ursache für den akuten Hörsturz vermutet. Ebenso denkbar ist ein multikausales Geschehen dieser pathogenetischen Substrate (M Suckfüll 2009; Friedrich 1985; Kuhn u. a. 2011; Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie 2010). Da Virusinfektionen, vaskuläre Erkrankungen und andere Krankheiten auch häufig unentdeckt bleiben können, ist

die Grenze zwischen symptomatischem Hörverlust und dem idiopathischen Hörsturz allerdings eine fließende.

Pathophysiologische Mechanismen einer Schädigung des Innenohres sind am Beispiel der Lärmschwerhörigkeit gut untersucht. Es ist bekannt, dass aufgrund einer akuten Schädigung eine vermehrte Ausschüttung von Glutamat an den Synpasen zwischen innerer Haarzelle und afferentem Neuron resultiert. Dies kann einen Untergang der Synpasen induzieren und somit zu einer Störung der mechanoelektrischen Transduktion führen. Der akustische Reiz kann nicht mehr in ein neuronales Signal umgewandelt werden, was eine Minderung des Hörvermögens zur Folge hat. Die Lage und Anzahl der Haarzellen bestimmen die Frequenz des Hörverlustes und deren Ausmaß. Dieser Vorgang ist prinzipiell reversibel, kann aber im ungünstigsten Fall auch zur Schädigung des afferenten Neurons führen (Puel u. a. 1998; Hu 2002; M Suckfüll 2009).

- Immunpathologische Genese

Erstmalig 1979 von McCabe und später auch von Veldman et al wurde der autoimmune Hörsturz als eigene Entität definiert, die sich vom idiopathischen Hörsturz abgrenzte (McCabe 1979; Veldman u. a. 1993). Die immunologische Hypothese basiert auf der Theorie, dass Antikörper mit Innenohrantigenen oder aktivierten T-Zellen kreuzreagieren und so das Innenohr schädigen (Berrocal & Ramírez-Camacho 2002; Veldman u. a. 1993). Arnold et al und anderen Autoren gelang es zwar verschiedene Antikörper gegen Innenohrstrukturen nachzuweisen, konnten jedoch hiermit noch nicht die immunpathologische Genese des Hörsturzes beweisen (W. Arnold & Gebbers 1984; Elies 1983; Olaf Michel 1994; Veldman u. a. 1993).

- Virale Genese

Drei unterschiedliche Mechanismen, die erklären sollen, wie eine virale Infektion zu einer akuten Hörminderung führen könnte, werden diskutiert. Die erste beschreibt den direkten Virusbefall von Innenohrstrukturen, im Sinne einer Cochleitis oder Neuritis, mittels hämatologischer Streuung oder Fortleitung von Liquor oder Mittelohr. Der zweite Mechanismus beruht auf der Reaktivierung einer latenten Virusinfektion. Als dritte

Möglichkeit kommt die Virusinfektion als Trigger in Frage, wobei sie eine Antikörper-Produktion auslösen könnte, die mit Innenohrstrukturen kreuzreagiert, was in direktem Zusammenhang mit der immunpathologischen Hypothese steht (Wilson 1986; Greco u. a. 2011). Obwohl in einigen tierexperimentellen und anderen Studien virale Antikörper bei Hörsturzpatienten identifiziert werden konnten (Mentel u. a. 2004; Wilson u. a. 1983; Kuhn u. a. 2011), wurde ebenso festgestellt, dass die tierexperimentell durch Viren induzierten Hörverluste höchstgradig und nicht reversibel waren (Mattox & Simmons 1977; Merchant u. a. 2008; Stokroos u. a. 1998; Kuhn u. a. 2011). Dies macht aufgrund der Reversibilität des idiopathischen Hörsturzes zumindest die alleinige virale Genese als Hypothese unwahrscheinlich.

- Vaskuläre Genese

Eine vaskuläre Genese wird aktuell am häufigsten als pathophysiologische Ursache für einen idiopathischen Hörsturz diskutiert.

Das abrupte Einsetzen, die meist einseitige Symptomatik, und die anatomische Gegebenheit, dass das versorgende Gefäß eine funktionelle Endarterie (*A.labryinthi* aus der *A. cerebelli anterior inferior(=AICA)*) ist, deuten auf die Möglichkeit einer akuten Perfusionsstörung hin (O Michel 1994). An tierexperimentellen Versuchen an Eidechsen konnte gezeigt werden, dass die Kochlea besonders sensibel gegenüber Perfusionsstörungen ist. Die fehlende Möglichkeit zur Kollateralbildung bei Okklusion des Gefäßes wird hierbei als entscheidender Faktor vermutet (M. R. Miller & Beck 1988). Es ist bekannt, dass adrenerge Rezeptoren, vor allem in den glatten Muskelzellen des Modiolus, den Blutfluss in der *A.labyrinthi* regulieren. Im distalen Teil der Arterie wird der Blutfluss allerdings nur schwach reguliert und ist somit umso abhängiger von Plasmaviskosität und Thrombozyten (Greco u. a. 2011). Außerdem benötigt das gesamte Innenohr bezogen auf seine Größe einen unverhältnismäßigen hohen Prozentsatz des verfügbaren Blutvolumens (Maass 1982).

Mögliche Mechanismen eines vaskulär bedingten Hörsturzes sind thrombotisch-embolische Verschlüsse, Mikrozirkulationsstörungen, Blutungen oder Vasospasmen (Asakura u. a. 1995; O Michel 1994; Colclasure & Graham 1981; Jaffe 1970; Seidel & Wieland 1982a; Ruben u. a. 1969), die alle zu einer Sauerstoffunterversorgung ohne mögliche Kompensation über andere

Arterien führen. Auch Lin et al lassen mit ihrer Veröffentlichung einen Zusammenhang zwischen vaskulären Pahologien und dem Hörsturz vermuten. So fanden sie heraus, dass Hörsturz-Patienten ein 1,64-fach erhöhtes Risiko haben, in den nächsten 5 Jahren einen Schlaganfall zu erleiden, wobei hierbei ein besonders hohes Risiko besteht, einen Insult zu erleiden, der die *AICA* mit betrifft (H.-C. Lin u. a. 2008). Dieser Zusammenhang könnte eine neurologische und internistische Vorsorge dieser Patienten erforderlich machen (M Suckfüll 2009).

Untersuchungen zu pathogenetisch relevanten Zusammenhängen zwischen Systemerkrankungen mit einer erhöhten Plasmaviskosität und dem Auftreten von Hörstürzen konnten die Theorie der vaskulären Genese mit regionaler Perfusionsstörung der Kochlea erhärten. Zum Beispiel konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Sichelzell-Patienten eine wesentlich höhere Hörsturz-Inzidenz aufweisen als eine gesunde Kontrollgruppe (46% vs. 8%) (Jovanovic-Bateman & Hedreville 2006). Andere Autoren beschreiben den akuten Hörverlust als erstes Symptom von Makroglobulinämie (Platia & Saral 1979; Ruben u. a. 1969) und Leukämie (Chae u. a. 2002) und postulieren ebenfalls eine Relation zwischen der Hörminderung und der krankheitsbedingten erhöhten Plasmaviskosität.

Die Ergebnisse von Studien, die den Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und dem akuten Hörsturz untersuchten, sind hingegen diskordant. Zahlreiche Veröffentlichungen konnten eine Assoziation zwischen Risikofaktoren, wie arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Hyperglykämie, Hyperurikämie und Adipositas und dem Auftreten des Hörsturzes belegen (Marcucci u. a. 2005; Friedrich 1985; Schmolke & H\örmann 1990; M Suckfüll u. a. 1997; Hesse & Hesch 1986; Capaccio u. a. 2007; Chau u. a. 2010). Andere wiederum widerlegten diese Zusammenhänge (D. Ullrich u. a. 1992; Preyer u. a. 1992; Ballesteros u. a. 2009; Cadoni u. a. 2005).

Schweinfurth und Kollegen, die ebenfalls Mikrozirkulationsstörungen als Ursache des Hörsturzes annehmen, führten eine Studie durch, in der sie mittels zirkulierender Eisenpartikel unter Magnetkontrolle eine unilaterale cochleäre Embolisation bei sechs New Zealand white rabbits provozierten. Die hierdurch hervorgerufenen Veränderungen in den otoakustischen Emissionen (Verlust um 12-37dB) ähnelten den klinischen Veränderungen bei Hörsturzpatienten. Zu Spontanheilung kam es in 33% der Fälle (Schweinfurth & Cacace 2000).

Ein weiterer möglicher Einflussfaktor für Perfusionsstörungen der Kochlea wird in veränderten Blutwerten vermutet (Canis & M. Suckfüll 2010). Dieser Ansatz wird u. a. von Suckfüll postuliert, der bei Hörsturzpatienten signifikant erhöhte Plasma-Fibrinogen-Spiegel nachweisen konnte (M Suckfüll 2002). Erhöhte Fibrinogenspiegel sind aus anderen Studien bereits bekannt dafür, das Risiko für kardiovaskuläre und atherothrombotische Ereignisse zu erhöhen (Maresca u. a. 1999). Erhöhte LDL-Cholesterin und Fibrinogenwerte im Blut führen zu einer erhöhten Plasmviskosität und können darüber hinaus die Endothelzellen in ihrer Stickstoffmonoxidproduktion, was im Gefäß als physiologischer Vasodilatator dient, hemmen.(Feron u. a. 2001). Außerdem kommt es durch eine Ablagerung von Cholesterin in die Lipiddoppelmembran der äußeren Haarzellen zu einer erhöhten Membranrigidität (Nguyen & W E Brownell 1998). Hieraus resultiert eine Motilitätsstörung der äußeren Haarzellen des Innenohrs, die ebenfalls in einer Beeinträchtigung des Hörvermögens resultiert (Canis u. a. 2009; Rajagopalan u. a. 2007).

Fibrinogen als großes Glykoprotein (340 kDa) erhöht die Plasmaviskosität und triggert die Induktion der Aggregation von Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten. Dies ruft ebenfalls wichtige rheologische Veränderungen hervor und kann zu Stase und Mikrothrombenbildung im betroffenen Gefäß führen (Suzuki u. a. 2000; Canis u. a. 2009; M Suckfüll u. a. 2002).

Weitere Erforschungen einer möglichen vaskulären Genese sind aktuell Gegenstand vieler Studien, um eine auf dem Pathomechanismus basierende Therapie zu etablieren.

1.3.4 Klassifikation des Hörsturzes

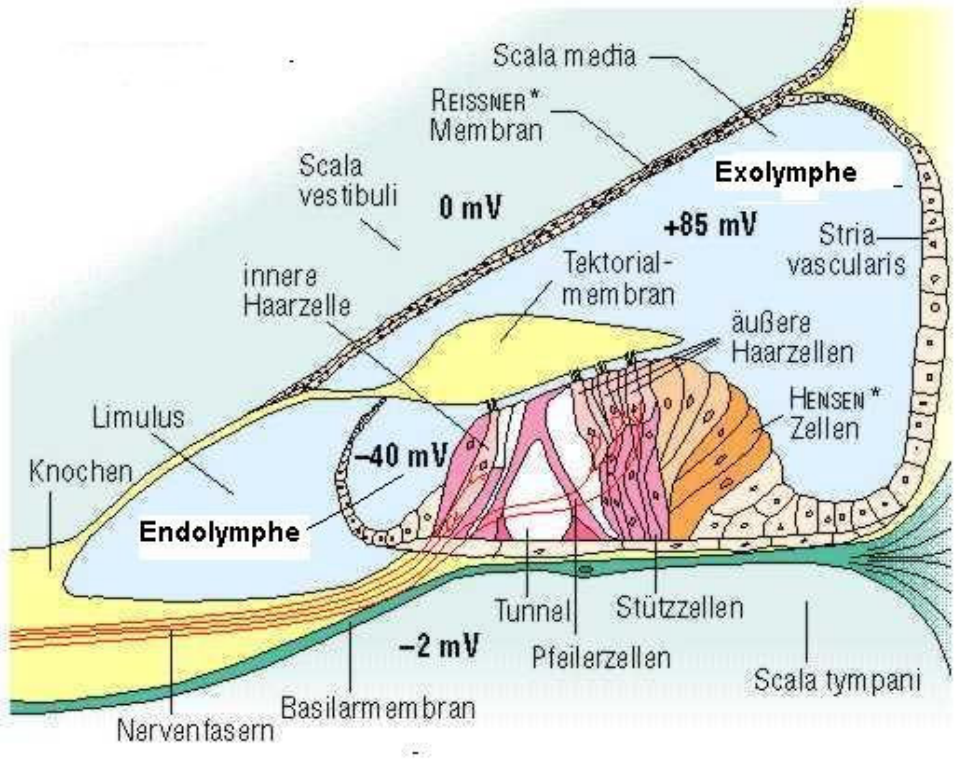


Abb. 3: Das Corti-Organ des Innenohrs

(Quelle: Urban und Fischer, Roche Lexikon Medizin, 5. Auflage, 2003)

Nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaf für Hals-, Nasen-, Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie wird der Hörsturz hinsichtlich betroffenem Frequenzbereich und Schweregrad in folgende Formen eingeteilt:

- Hochton-Hörverlust
- Tiefton-Hörverlust
- Pancochleärer Hörverlust
- Mittelton-Hörverlust
- Taubheit
- Sonstige

(Dt. Ges .f. Hals-Nasen-Ohren- Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie 2010)

Je nach betroffener Frequenz wird eine unterschiedliche Lokalisation der Kochlea für den Innenohrschaden verantwortlich gemacht [Abb. 3].

Dem Hochtonhörverlust liegt vermutlich eine Insuffizienz der äußeren und inneren Haarzellen zugrunde, während der Tieftonhörverlust wahrscheinlich auf einem endolymphatischen Hydrops und/oder einer Perfusionsstörung der Lamina Spiralis mit Hypoxie und Störung des elektrischen Potentials der Endolymphe basiert (Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie 2010; M. Suckfüll 2005).

Der pantonale Hörverlust wird subjektiv als besonders schwerwiegend empfunden. Eine Störung der Durchblutung von Stria Vascularis und/oder zuführenden Arterien mit konsekutiver Hypoxie und Elektrolytstörungen, die den gesamten Endolymphraum betreffen, wird als pathogenetische Grundlage angenommen (Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie 2010; M. Suckfüll 2005). Der Mittelfrequenz-Hörverlust ist am wenigsten untersucht. Denkbar sind vor allem genetisch determinierte Schädigungen, aber auch lokale Durchblutungsstörungen (im Bereich der Lamina spiralis ossea mit folgender Hypoxie des Corti-Organs.)(Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie 2010; M. Suckfüll 2005) Für die Ertaubung könnte beispielsweise ein thrombotischer/embolischer Verschluss der A.cochlearis communis verantwortlich gemacht werden (Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie 2010).

1.3.5 Therapieprinzipien

Bei dem Krankheitsbild des Hörsturzes handelt es sich nicht um einen Notfall, vielmehr wird er als Eilfall deklariert, wobei Diagnostik- und Behandlungsbeginn abhängig sind von dem Schweregrad, den Begleitsymptomen, etwaigen Vorschäden und dem subjektiven Leidensdruck (Linßen & Schultz-Coulon 1997; Klemm 2008; Noriko Saeki & Masaaki Kitahara 2009).

Bevor man auf die Vielzahl der unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten aus der Literatur eingeht, sollen die zwei wesentlichen Angriffspunkte kurz dargestellt werden. Wie bereits oben geschildert, sind zwei der bedeutendsten Ansätze zur Pathogenese die Durchblutungsstörung und die Fehlregulation des Immunsystems. Diese bieten demnach zwei grundsätzlich unterschiedliche Herangehensweisen für die Therapie. Die hier beschriebenen

Therapieprinzipien sollen deswegen wie auch in den aktuellen Leitlinien eingeteilt werden. Zum einen die rheologische Therapie, die eine Mikrozirkulationsstörung der Kochlea als Ursache der Störung annimmt, zum anderen die antiphlogistische Therapie, die autoimmune sowie inflammatorische Vorgänge vermutet und andere (O. Michel 2011).

- Rheologische Therapie

Die rheologische Therapie zielt darauf ab, die Fließeigenschaften des Blutes in den Gefäßen der Kochlea zu verbessern. Hierfür sind verschiedene Möglichkeiten bekannt. Dazu gehört die Hämodilutionstherapie mit den Plasmaexpandern Hydroxyethylstärke (z.B. HES®-steril) oder Dextranen (z.B. Rheomacrodex®). Letztere werden jedoch aufgrund von Allergien nur noch selten angewendet (M. Suckfüll 2005). Durch eine Erhöhung des intravasalen Volumens wird die Blutviskosität gesenkt und das Herzzeitvolumen erhöht, was den Perfusionsdruck steigert und die kapilläre Durchblutung fördert (Jung u. a. 1990). Ebenfalls verwendet wird Pentoxifyllin (Trental®), das die Membranfluidität der Erythrozyten erhöht und den Fibrinogenspiegel im Blut senkt (M. Suckfüll 2005; Asakura u. a. 1995; Olaf Michel 1994). Da Fibrinogen erwiesenermaßen die Plasmaviskosität maßgeblich beeinflusst (siehe Kapitel 1.5 *Differentialdiagnostik und Pathogenese*), ist eine Reduktion dieses Glykoproteins ein möglicher therapeutischer Ansatz, die Mikrozirkulation zu verbessern und dem Hyperviskositätssyndrom (Vermehrte Aggregation der Erythrozyten und Thrombozyten, Hypofluidität, Hyperkoagulabiliät und Hypofibrinolyse) entgegen zu wirken (M Suckfüll u. a. 2002).

Das in der vorliegenden Studie untersuchte Verfahren zur Senkung des Fibrinogenspiegels im Blut ist die **H**eparin-induzierte **E**xtrakorporale **L**DL-**P**räzipitation (= HELP)- Apherese als rheologischer Therapieansatz und soll im Folgenden genauer dargestellt werden. Sie sorgt für eine Senkung der Plasmaviskosität und vermindert die Neigung zur Aggregation von zellulären Bestandteilen des Blutes (Seidel 1996; Horstkotte & K.-P. Mellwig 2003; Blessing 2004).

Die HELP-Apherese ist ein Verfahren, um neben dem LDL-Cholesterin auch rheologisch und vaskulär besonders wirksame Plasmabestandteile zu entfernen. Das angestrebte Ziel ist eine verbesserte Endothelfunktion und Mikrozirkulation der Kochlea. Das Prinzip der HELP-

Apherese beruht auf der selektiven Elimination des Fibrinogens, LDL (Low-Density-Lipoprotein)-Cholesterins und Lipoprotein(a) aus dem Blutplasma (Walch u. a. 1996). Die Entwicklung der HELP-Apherese erfolgte basierend auf den Ideen von Wieland und Seidel in Zusammenarbeit mit B. Braun beginnend 1980. Im Jahr 1982 erfolgte die Erstpublikation dieses neuen Therapieverfahrens zur selektiven Entnahme von LDL (Seidel & Wieland 1982). Es folgten tierexperimentelle Untersuchungen und anfängliche Anwendungen an freiwilligen Probanden bis schließlich 1987 die HELP-Apherese anhand einer erfolgreichen Pilot-Studie erstmals klinisch eingesetzt wurde (Eisenhauer u. a. 1987). Nach anschließenden multizentrischen Studien konnte die Wirksamkeit belegt werden und 1994 die Zulassung nach Arzneimittelrecht genehmigt werden (Schuff-Werner u. a. 1994). Die aktuellen Hauptanwendungsgebiete bestehen in der Therapie der familiären Hypercholesterinämie, der Therapie der koronaren Herzkrankheit sowie des akuten Hörsturzes. Viele weitere Anwendungsgebiete sind in der Testung und ebenfalls bereits publiziert worden, wie die Therapie der Hyperlipoproteinämie, der pAVK, die Therapie nach koronarer Bypass-Operation, der Präeklampsie, des nephrotischen Syndroms sowie von cerebrovaskulären Ereignissen (Blessing 2004).

Das Grundprinzip besteht in der Erhöhung der positiven Ladungen von LDL und Lp(a)-Partikeln bei geringem pH Wert. So formen diese einen Komplex mit Heparin und Fibrinogen, (Seidel & Wieland 1982b; V. Armstrong 1990; Seidel 1990), was nur eine geringe Anzahl an anderen Heparin-bindenden Plasma-Proteinen unter gegebenen Voraussetzungen tut (Blessing 2004). Proteine wie ApoA, Albumin oder Immunglobuline binden nicht signifikant bei niedrigem pH (V. Armstrong 1990; Eisenhauer u. a. 1987). Die einzelnen Schritte dieses Verfahrens werden detailliert im Abschnitt Material und Methoden erläutert.

Neben der Plasmapherese gibt es auch die Möglichkeit, Fibrinogen medikamentös mittels Batroxobin zu senken. Dieses ist allerdings schlechter steuerbar als die Apherese und hinterlässt vasoaktive Fibrinogenspaltprodukte im Blutkreislauf (M. Suckfüll 2005).

- Antiphlogistische Therapie mit Glukokortikoiden

Auf der Annahme, dass dem Hörsturz ein immunologischer Prozess zugrunde liegt, basiert die Therapie mit Glukokortikoiden. Die antiphlogistischen und antiproliferativen Effekte dieser Medikamentengruppe stehen hier im Vordergrund. Des Weiteren verfügen Glukokortikoide über einen membranstabilisierenden Effekt, der die Ausbildung eines Ödems verhindern kann. Ödeme entstehen unter anderem durch Entzündungsprozesse und können ihrerseits die Reperfusion des betroffenen Gewebes beeinträchtigen (Alexiou u. a. 2001; M. Suckfüll 2005). In der in Deutschland üblichen Standardtherapie wird Urbason oder Prednisolon mit 250mg als Startdosis in absteigender Dosierung verabreicht (in Kombination mit rheologischer Infusionstherapie = Stennert Schema).

Dieses Kombinationsschema nach Stennert wird in seiner ursprünglichen Form und modifiziert als Standardtherapie bei Patienten mit akutem Hörsturz eingesetzt (O. Michel u. a. 2000). Außerdem findet das Therapieschema nach Stennert Anwendung in der Behandlung von akuten Labyrintherkrankungen, Tinnitus oder der ideopathischen Fazialisparese (O. Michel u. a. 2000). Das Behandlungskonzept besteht aus den Rheologika Dextran 40 und Pentoxiphyllin sowie dem Antiphlogistikum Kortison in absteigender Dosierung (Tabelle 1). (J. Strutz 2000)

Behandlungstag	Dextran 40 mit Sorbit oder Mannit [ml/Tag]	Pentoxifyllin [ml/Tag]	Kortison (Prednisolon Äq.) [mg/Tag]
1	2mal 500/16 h	2mal 15	2mal 50
2	2mal 500/16 h	2mal 15	2mal 50
3	2mal 500/16 h	2mal 15	2mal 37,5
4	500/8 h	15	75
5	500/8 h	15	50
6	500/8 h	15	50
7	500/8 h	15	25
8	500/8 h	15	25
9	500/8 h	15	20 (per os)
10	500/8 h	15	17,5 (per os)

Tab. 1: Antiphlogistisch-rheologisches Infusionsschema nach Stennert (Michel 2000)

Eine neue Form der Glukokortikoidgabe ist die bislang wenig in Studien evaluierte intratympanale Applikation (Greco u. a. 2011; O. Michel 2011). Hier wird sich zeigen, ob diese eine Alternative zur systemischen Gabe darstellen kann.

- alternative Therapieansätze

Es existiert eine Vielzahl an weiteren Therapieansätzen bei Hörsturzpatienten. In der Literatur beschrieben sind unter anderem die ionotrope Therapie durch systemische Lokalanästhetika, welche den Ionentransportprozess verändern, die Osmodiurese zur Reduktion des Endolymph-Volumens bei endolymphatischem Hydrops, die Gabe von Antioxidantien zur Neutralisation zytotoxischer freier Radikale, die hyperbare Oxygenierung sowie die antivirale Therapie und die Gabe von Magnesium (M. Suckfüll 2005).

Diese Heterogenität der verschiedenen Therapieansätze verdeutlicht, dass durch die nicht hinreichend bekannte Pathogenese des akuten idiopathischen Hörsturzes auch die Therapieformen nach wie vor kontrovers diskutiert werden.

1.3.6 Prognose

Viele unterschiedliche Faktoren können Einfluss auf die Prognose des akuten idiopathischen Hörverlustes nehmen. Beispielsweise haben Patienten, die an isolierter Schwerhörigkeit des Tiefton- oder Mitteltonverlustes leiden, im Vergleich zu Patienten mit anderen Frequenzverlusten eine deutlich bessere Prognose (Seidel & Wieland 1982a; Chang u. a. 2005; Huy & Sauvaget 2005; Nosrati-Zarenoe u. a. 2010; Linßen & Schultz-Coulon 1997) Allerdings scheinen Hörstürze im Tief- und Mitteltonbereich besonders häufig zu rezidivieren (Olaf Michel 1994; O. Michel 2011). Des Weiteren spielt der Schweregrad des Hörverlustes eine Rolle für die Hörerholung der Patienten. Je höher der Ausgangshörverlust ist, desto schlechter ist die Prognose, wobei für Patienten mit an Taubheit grenzender Schwerhörigkeit oder Taubheit die ungünstigste Prognose besteht (Byl 1984; Olaf Michel 1994; Xenellis u. a. 2006). Ein fortgeschrittenes Alter (in den meisten Studien > 60 Jahre) ist ebenfalls ein negativer Prognosefaktor und geht mit einer geringeren Hörverbesserung einher (Byl 1984; Huy & Sauvaget 2005; Mattox & Lyles 1989; Xenellis u. a. 2006; Olaf Michel 1994). Die Zeitspanne zwischen Auftreten der Symptome und Behandlungsbeginn scheint auch einen

Einfluss auf die Prognose zu haben. So haben Patienten, bei denen diese Latenzzeit weniger als 7 Tage betrug in Studien eine bessere Hörerholung gezeigt als Patienten, die später behandelt wurden (Byl 1984; Nosrati-Zarenoe u. a. 2010; Xenellis u. a. 2006). Ob das Vorliegen einer Begleiterscheinung in Form von Schwindel oder Tinnitus einen Einfluss auf die Prognose von Hörsturzpatienten hat, bleibt umstritten. So zeigte sich Schwindel in einigen Studien als signifikant negativer Prognosefaktor (Byl 1984; Chang u. a. 2005; Huy & Sauvaget 2005), während andere Studien keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Hörverbesserung und dem Vorhandensein von Schwindel finden konnten (Nosrati-Zarenoe u. a. 2010; Xenellis u. a. 2006).

Das gleichzeitige Auftreten von Tinnitus zeigte sich in den meisten Studien als nicht relevant für die Prognose der Hörsturzpatienten und scheint somit keinen Einfluss auf die Hörverbesserung zu haben (Olaf Michel 1994; Chang u. a. 2005; Nosrati-Zarenoe u. a. 2010; Xenellis u. a. 2006). Das Risiko für Patienten mit einseitigem idiopathischem Hörsturz ein Zweitereignis der kontralateralen Seite zu erleiden liegt bei <2% (Kuhn u. a. 2011).

Ein weiterer wesentlicher Einflussfaktor, der allerdings schwer zu objektivieren ist, ist die Spontanremission. Mattox und Simmons beschrieben 1977 erstmalig das Auftreten der Spontanremission beim Hörsturz (Seidel & Wieland 1982a). Weinaug und Michel zählten Spontanerholungsraten von 65-70%, während Laird eine Rate von 28% zählte (Laird & Wilson 1983; Weinaug 2001; O Michel & Matthias 1991). Die von Heiden im Jahr 2000 veröffentlichte Review zur Spontanerholung beim Hörsturz postulierte den wahren Wert zwischen 40 und 50%, was bedeuten würde, dass immerhin die Hälfte der Hörsturzpatienten (50-60% der Patienten) von einer Therapie profitieren könnten und damit weitere Studien zur Ermittlung der Pathogenese und einer optimalen Therapie des idiopathischen Hörverlustes eine Berechtigung hätten (Heiden u. a. 2000).

2. Material und Methoden

2.1 Patientengut und Studiendesign im prospektiven Untersuchungsteil

An der HNO-Universitätsklinik Leipzig wurde in der Zeit vom 22.03.2007 bis zum 19.10.2009 eine multizentrische, prospektive, einarmige Evaluationsstudie (analog zu Phase IV) nach dem MPG (Medizin-Produkte-Gesetz) durchgeführt. Untersucht wurde der therapeutische Nutzen beim akuten Hörsturz durch Anwendung einer Heparin-induzierte-extrakorporale-LDL-Präzipitation (HELP)-Apherese an 100 Patienten. Studienzentrale war die HNO-Universitätsklinik Leipzig (Leiter: Professor Andreas Dietz). Als weitere Studienzentren fungierten die HNO-Klinik des Klinikum Chemnitz, die HNO-Klinik des St-Georg-Krankenhauses Leipzig und sämtliche niedergelassene HNO-Ärzte im Einzugsgebiet der Kliniken. Die HELP-Apherese erfolgte in der Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie der Universität Leipzig (Leiter: Professor Michael Stumvoll) und die labormedizinischen Untersuchungen und Kooperation bei der HELP-Apherese erfolgte durch das Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik des Universitätsklinikums Leipzig (Leiter: Professor Joachim Thiery).

Die Studiendurchführung erfolgte nach den Empfehlungen der Deklaration von Helsinki und nach positivem Votum der lokalen Ethikkommission.

Jeder Patient wurde mündlich vom behandelnden Arzt aufgeklärt und bestätigte sein Einverständnis schriftlich. Bei der Auswahl des Patientenkollektivs wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt:

Einschlusskriterien:

1. einseitiger, idiopathischer Hörsturz
2. Diagnosestellung innerhalb von 7 Tagen nach Eintreten des Hörverlustes
3. mittlere Hörverlust beträgt in 3 Frequenzen > 15dB
4. Fibrinogenwert > 2,0 g/l und/oder einem LDL-Wert über 3,0 mmol/l

Ausschlusskriterien:

1. nicht im Alter zwischen 18 und 89 Jahren
2. Es handelt sich um einen subakuten Hörverlust
3. diagnostizierte Hörsturz wurde bereits mit Glukokortikoiden behandelt
4. Hörverlust ist auf Morbus Meniére zurückzuführen
5. Es liegt eine Schallleitungsschwerhörigkeit vor
6. Es existieren Tumore im Bereich des Mittelohres, Innenohres oder Kleinhirnbrückenwinkels
7. Der Hörverlust ist auf psychogene Taubheit zurückzuführen
8. Der Patient leidet an Multipler Sklerose
9. Der Patient leidet an einer Herzerkrankung Herzinsuffizienz NYHA III und IV, Arrythmien)
10. Der Patient erlitt einen Herzinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate
11. Der Patient besitzt hämodynamisch relevante Herzklappenfehler
12. Es liegt eine bösartige Tumorerkrankung im Finalstadium vor
13. Es handelt sich um einen Hämodialyse-Patienten
14. Der Patient leidet an unbehandelter dekompensierter Hypertonie
15. Teilnahme des Patienten an einer klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor dieser Studie
16. Gleichzeitige Teilnahme des Patienten an einer anderen klinischen Prüfung
17. Die Patientin befindet sich innerhalb einer Schwangerschaft oder Stillzeit
18. Der Patient leidet an einer psychiatrischen Erkrankung
19. Bei dem Patienten liegt eine Heparinunverträglichkeit vor
20. Bei dem Patienten besteht eine Störung der Blutgerinnung
21. Der Patient erhielt eine thrombolytische Behandlung innerhalb der letzten Woche
22. Der Patient leidet an Lebererkrankungen
23. Der Patient ist erkrankt an HIV, Hepatitis B/C
24. Der Patient besitzt ein Ulkusleiden im Magen-Darm-Bereich
25. Der Patient befindet sich in einem Zustand nach hämorrhagischer Apoplexie innerhalb von 3 Monaten
26. Der Patient leidet an Demenz

Die Patienten wurden meist durch Fachärzte für HNO-Heilkunde oder niedergelassene Hausärzte zur Behandlung eines akuten Hörsturzes zugewiesen. In der HNO-Universitätsklinik wurde anschließend nach einem gründlichen HNO-Status sowie audiologischer Kontrollen die Diagnose bestätigt. Im Folgenden wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, die Patienten ausführlich aufgeklärt und das schriftliche

Einverständnis eingeholt. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten nun innerhalb von 72 Stunden einmalig eine ambulante HELP-Apherese, die ca. 2 - 3 Stunden dauerte. Sie stellten sich erneut am 1., 5., 10. und 30. Tag nach Apherese in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-,Ohrenheilkunde der Universität Leipzig zur audiologischen Nachuntersuchung vor, wobei ebenfalls jeweils erneute ärztliche Konsultationen gewährleistet waren. Die laborchemischen Kontrollen erfolgten direkt vor und nach Apherese sowie am 1., 5. und 10.Tag nach Apherese. Die Studie und erhobene Parameter wurden auf einem eigens entwickelten Patientendokumentationsbogen (CRF) schriftlich dokumentiert. Diese werden nach entsprechenden Richtlinien zur Aufbewahrung und Kontrolle für die nächsten 5 Jahre in der HNO-Universitätsklinik Leipzig gelagert. Der Ablauf der Studie ist in Tabelle 2 in einem Flow Chart zusammengefasst.

Untersuchung / Abfrage	Einschluss	Unmittelbar vor Apherese	Unmittelbar nach Apherese	1.Tag nach Apherese	5. Tag nach Apherese	10. Tag nach Apherese	1 Monat nach Apherese (Abschluss-untersuchung)
Einwilligungserklärung	●						
Tonaudiometrie und Tympanometrie	●			●	●	●	●
Labor	●	●	●	●	●	●	
Einschlusskriterien	●						
Ausschlusskriterien	●						
Körperliche Untersuchung	●						
Anamnese	●						
Begleiterkrankungen	●						●
Unerwünschte Ereignisse/Nebenwirkungen			●	●	●	●	●
Begleitmedikation	●		●	●	●	●	●
Duchführung der HELP.-Apherese	●						

Tab. 2: *Studienablauf anhand eines Flow Charts*

2.2 Patientengut und Studiendesign im retrospektiven Untersuchungsteil

Für eine retrospektive Untersuchung wurden die Krankenakten, inklusive der Tonaudiogramme und Tympanogramme derjenigen Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von September 2005 bis Oktober 2009 an der HNO-Universitätsklinik Leipzig aufgrund eines Hörsturzes mit dem modifizierten Stennert-Schema stationär behandelt wurden.

Hierzu wurden die Namen und Geburtstage aller Patienten mit der Diagnose Hörsturz (DRG= H.91.2) in dem entsprechenden Zeitraum erfasst und im Hinblick auf unten beschriebene Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Es wurden insgesamt 398 Patientenakten hinsichtlich ihrer Kompatibilität mit den Studienkriterien der Patienten, bei denen eine HELP-Apherese durchgeführt wurde, beurteilt. Die Krankenakten befanden sich im Archiv der Kopfklinik (Jahre 2009-2007) und im medizinischen Zentralarchiv (Jahre 2006-2005) der Universität Leipzig. Insgesamt wurden 100 Patienten anhand folgender Kriterien in die Studie eingeschlossen:

Einschlusskriterien:

1. einseitiger, idiopathischer Hörsturz
2. Diagnosestellung innerhalb von 7 Tagen nach Eintreten des Hörverlustes
3. mittlere Hörverlust beträgt in 3 Frequenzen >15dB

Ausschlusskriterien:

1. nicht im Alter zwischen 18 und 89 Jahren
2. Es handelt sich um einen subakuten Hörverlust
3. diagnostizierte Hörsturz wurde bereits mit Glukokortikoiden behandelt
4. Hörverlust ist auf Morbus Meniere zurückzuführen
5. Es liegt eine Schallleitungsschwerhörigkeit vor
6. Es existieren Tumoren im Bereich des Mittelohres, Innenohres oder Kleinhirnbrückenwinkels
7. Der Hörverlust ist auf psychogene Taubheit zurückzuführen
8. Der Patient leidet an Multipler Sklerose

2.3 Erhebung klinischer Daten

Die bei der Aufnahmeuntersuchung in beiden Therapiegruppen anamnestisch und klinisch eruierten Informationen zu Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Zeitpunkt des Symptombeginns, Lokalisation der Symptome, Medikamentenanamnese, systolischer und diastolischer Blutdruck, begleitender Schwindel und begleitender Tinnitus sowie Begleiterkrankungen und Nikotin- und Alkoholkonsum wurden zur Erfassung möglicher Risikofaktoren und Subgruppenanalysen dokumentiert und in die Auswertung einbezogen.

Folgende Begleiterkrankungen wurden erfasst:

- arterielle Hypertonie
- Hyperurikämie
- Diabetes Mellitus
- pAVK
- KHK
- Allergien
- Hyperlipidämie
- Blutgerinnungsstörungen

Jeder Patient wurde bei Aufnahme einer routinemäßigen HNO-Inspektion inklusive Otoskopie unterzogen, bei der unter anderem Trommelfellstörungen und Mittelohrergüsse ausgeschlossen werden konnten.

2.4 Methoden

2.4.1 Diagnostische Methoden

2.4.1.1 Tonaudiometrie

Reintonaudiogramme dienen zur Bestimmung der Hörschwelle. Mittels der Tonschwellenaudiometrie wird die relative Hörschwelle in dB HL („Hearing level“) bestimmt. Gemessen wurden die Reintonhörschwellen für die Frequenzen von 125 Hz bis 10 kHz (entsprechend ISO 7029). Biometrisch beurteilt wurden die Frequenzen 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz und 8000 Hz.

Es werden grundsätzlich die Hörschwellen für Luft- und Knochenleitung ermittelt, um eine Differenzierung zwischen Schallleitungsstörung (Knochenleitung normal, Luftleitung gestört) und Schallempfindungsstörung (beide Leitungen gestört) vornehmen zu können. Die Ursache einer Schallleitungsstörung ist meist eine pathologische Veränderung des äußeren Ohres oder des Mittelohres, während bei der Schallempfindungsstörung von einer Innenohrfunktionsstörung auszugehen ist (Lehnhardt & Laszig 2009).

Zur Ermittlung der Hörschwelle bei Luftleitung wurde der Patient mit reinen Tönen aus dem genannten Frequenzbereich, beginnend bei 0 dB über einen Kopfhörer beschallt und gab an, ab welcher Lautstärke er den Ton gerade wahrnahm. Eine Vertäubung des nicht untersuchten Ohres wirkte einem Überhören von diesem Ohr während der Untersuchung entgegen. Die Hörschwelle der Knochenleitung wurde mit Hilfe von Vibratoren gemessen, die im Bereich des Mastoids oder der Stirn auf den Schädelknochen aufgesetzten wurden.(Becker u. a. 1989) Das Tonaudiogramm ist eine subjektive Höruntersuchung und verlangt die aktive Mitarbeit des Patienten. Für Patienten mit symmetrischem Hörvermögen vor dem Hörsturz wurde der Hörverlust in der jeweiligen Frequenz als Differenz von krankem und gesundem Ohr definiert (M Suckfüll 2002).

Bei Patienten, die kein symmetrisches Hörvermögen vor Symptombeginn aufwiesen, wurden präexistierende Audiogramme des betroffenen Ohres als Vergleich verwendet, wobei dann die Differenz der Reintonhörschwelle des kranken Ohres vor und nach Symptombeginn als Hörverlust definiert wurde (M Suckfüll 2002). Die Hörverbesserung des jeweiligen Messtages

errechnete sich aus der Differenz der Reintonschwellen des betroffenen Ohres vor und nach Therapiebeginn.

In der prospektiven Gruppe (HELP) wurden an 5 Zeitpunkten Tonaudiogramme durchgeführt (Aufnahmeuntersuchung, 1.Tag, 5.Tag, 10.Tag und 30.Tag nach Therapie). Bei der Vergleichsgruppe konnten retrospektiv nicht immer Reintonaudiogramme der Patienten an genau diesen Zeitpunkten gefunden werden, sodass Zeitfenster definiert wurden, innerhalb derer sich die Audiogramme befinden durften (siehe Tabelle. 3).

Messzeitpunkt	**Definiertes Zeitfenster**
Vor Therapie	2 Tage vor bis 1 Tag vor Therapie
1.Tag nach Therapie	1.-2. Tag nach Therapie
5. Tag nach Therapie	3.-7.Tag nach Therapie
10.Tag nach Therapie	8.-16. Tag nach Therapie
1 Monat nach Therapie	17. Tag bis 3 Monate nach Therapie

Tab. 3: Einteilung der Zeitspannen, die zu den Messzeitpunkten definiert wurden

Alle vorhandenen Audiogramme des jeweiligen Patienten wurden gesichtet und der gemessene Hörverlust nach der, in der Praxis üblichen Typbezeichnung in pantonaler, Tiefton-, Mittelton- und Hochton-Hörverlust sowie deren Kombinationen eingeteilt, [Tab. 4]. Außerdem wurde der Hörverlust je nach seinem Ausmaß in Dezibel verschiedenen Schweregraden zugeordnet. [Tab. 5].

Klinische Bezeichnung	Tiefton	Mittelton	Hochton	Pantonal
Betroffene Frequenzen	125-500 Hz	500-2000 Hz	>2000 Hz	Alle Frequenzen

Tab. 4: Einteilung der Typbezeichnung des Hörsturzes nach betroffenen Frequenzen

	Geringgradig	Mittelgradig	Hochgradig	An Taubheit grenzend	Totale Taubheit
Hörverlust	≤ 30 dB	31-60 dB	61-90 dB	91-120 dB	≥ 121 dB

Tab. 5: Einteilung der Schweregrade des Hörverlustes

Der Therapieerfolg der Patienten wurde anhand der jeweiligen Tonaudiogramme ausgerechnet und nach der Hörverbesserung eingeteilt in Vollremission, Teilremission, keine Remission und Verschlechterung. Tabelle 6 zeigt diese Aufteilung als Übersicht.

	Vollremission	Teilremission	Keine Remission	Verschlechterung
Hörverbesserung in %	>70%	40-70%	0-40%	<0%

Tab. 6: Einteilung des Therapieerfolges nach Hörverbesserung

2.4.1.2 Tympanometrie

Zum Ausschluss einer das Ergebnis verfälschenden Schallleitungsstörung wurde bei allen Patienten eine Impedanzmessung des Trommelfells durchgeführt.

Die tympanometrischen Untersuchungen wurden zu denselben 5 Messzeitpunkten vorgenommen, wie die tonaudiometrischen (Aufnahmeuntersuchung, 1. Tag, 5. Tag, 10. Tag und 30. Tag). Die Tympanometrie gehört zu den objektiven Messverfahren, weswegen hierbei keine aktive Mitarbeit des Patienten von Nöten ist. Gemessen wird die Änderung des akustischen Widerstandes, der Impedanz des Trommelfells in Abhängigkeit von unterschiedlichen Luftdrücken im äußeren Gehörgang. Durch eine Sonde wird der äußere Gehörgang luftdicht abgeschlossen, um im Anschluss eine definierte Luftdrucksteigerung von -300 daPa bis auf +300 daPa zu erzeugen. Die hierbei entstandenen Änderungen der Compliance (Kehrwert der akustischen Impedanz) des Trommelfells werden graphisch dargestellt und können beurteilt werden. Im gesunden Ohr sind die Drücke in Gehörgang und Mittelohr identisch, was eine optimale Schallübertragung zur Folge hat und im Tympanogramm der Lage des Impedanzoptimums entspricht (Pau & Koch 1978).

Die Normkurve eines Tympanogramms wird als Typ A beschrieben. Pathologische Veränderungen des Trommelfells oder Mittelohrs verändern die Normalkurve im Tympanogramm. Eine Kurvenverschiebung in den negativen Druckbereich beispielsweise kann unter anderem auf Unterdruck im Mittelohr hinweisen und wird als C-Kurve bezeichnet. Ein abgeflachtes Tympanogramm wird als B-Kurve bezeichnet und kann beispielsweise

Ausdruck von Flüssigkeitsansammlungen im Mittelohr oder Vernarbungen des Trommelfells sein (Pau & Koch 1978).

2.4.1.3 Labortests

Laborchemische Tests wurden vom Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und molekulare Diagnostik der Universität Leipzig mittels Standardmethoden durchgeführt. Blutabnahmen wurden direkt vor und direkt nach der Apherese sowie am 1., 5. und 10.Tag nach Therapie vorgenommen. Außerdem erfolgte zum Zeitpunkt der ersten klinischen Untersuchung des Patienten eine Blutabnahme, um die Einschlusskriterien der Studie im Hinblick auf die Fibrinogen- und LDL-Cholesterinwerte zu überprüfen sowie um eine Schwangerschaft auszuschließen. Die Bestimmung zahlreicher Blutparameter erfolgte ausschließlich in der prospektiven Studiengruppe. Für den retrospektiven Patiententeil, d. h. für die Standard-Gruppe, liegen keine vergleichbaren Laborwerte vor, da standardmäßig nur eine Blutbildbestimmung bei Aufnahme erfolgt und somit keine differenziertere Bestimmung weiterer Parameter durchgeführt wurde. Ein Teil der erhobenen laborchemischen Parameter wurde für die statistische Auswertung herangezogen (LDL-Cholesterin, Fibrinogen, Hämatokrit, Hämoglobin).

2.4.2 Therapeutische Methoden

2.4.2.1 HELP-Apherese

Das Verfahren der HELP-Apherese (B.Braun, Melsungen) ist auf der Abbildung 4 dargestellt. Der erste Schritt besteht in einer Plasmaseparation über einen Membranfilter. Direkt im Anschluss werden die Blutzellen dem Körper wieder zugeführt. Dem Plasma wird nun kontinuierlich in einem Mischverhältnis von 1:1 ein Acetatpuffer (pH von 4,85) beigemischt, der 100.000 Einheiten Heparin/l enthält. Das Plasma-Puffer-Gemisch führt bei einem pH von 5,12 zu einer sofortigen Präzipitation des Heparin-Lipoprotein-Fibrinogen-Komplexes. Das Präzipitat wird durch einen zweiten Filter, der eine 0,4µm Polyethersulfon-Membran enthält, abgetrennt. Das LDL-freie Plasma wird jetzt durch einen Heparinadsorber von dem Heparinüberschuss befreit. Dieser arbeitet mittels eines Ionenaustauschverfahrens und bindet bei gegebenem pH ausschließlich und nahezu vollkommen Heparin. Dieser Adsorber ist hergestellt, um mindestens 300.000 Einheiten Heparin/l zu entfernen. Somit wird dem

Patienten kein Heparin infundiert. Danach wird mit Hilfe einer Bicarbonat-Dialyse und einer Ultrafiltration das Ausgangsvolumen sowie der physiologische pH von 7,4 wiederhergestellt und dem Körper reinfundiert (Blessing 2004; Bianchin u. a. 2010).

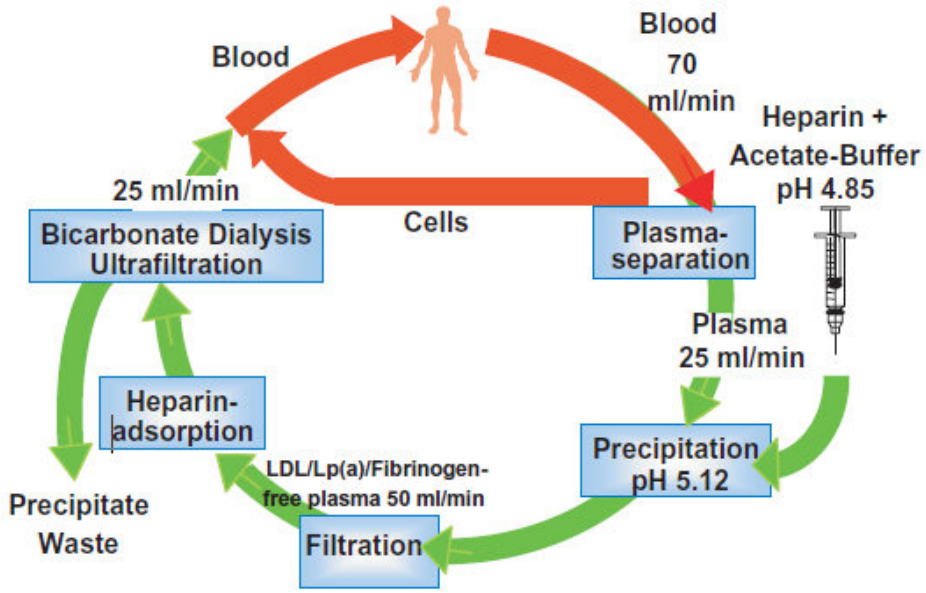


Abb. 4: Schematische Darstellung des Prinzips der HELP.-Therapie (Blessing 2004)

Die Gefäßzugänge erfolgen über die Armvenen und die Dauer der Anwendung beträgt je nach Blut-und Plasmafluss 2-3 Stunden, wobei der Zeitbedarf der Vor- und Nachbereitung etwa 50 Minuten und die Füll- und Spülphase etwa 40 Minuten beträgt.

Das Zielvolumen des behandelten Plasmas pro Therapie sollte ca. 3000 ml betragen (durchschnittlich behandelte Plasmamenge = 2622,13 ml). Die HELP-Apherese ist eine ambulante Behandlung und wurde bei einem einmaligen Aufenthalt der Studienpatienten durchgeführt. Mit dem Plasmat® Futura (B. Braun Melsungen, Deutschland) wurden alle notwendigen Schritte zur Behandlung automatisch gesteuert und integriert. In der Behandlungseinheit waren das HELP-Futura-Set, Filter, Schlauchsystem und alle notwendigen Lösungen, wie isotonische Kochsalzlösung, Acetatpuffer, Dialysierflüssigkeit und Heparinlösung, enthalten. Die HELP-Apherese-Behandlungseinheit ist ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt, entspricht den Bestimmungen des Medizin-Produkte-Gesetzes (MPG) und stammt aus normalen Produktionschargen. Alle Filter und Schläuche, die für diese Behandlung benötigt wurden, waren steril, pyrogenfrei, für den einmaligen Gebrauch und ausschließlich für die HELP-Apherese-Behandlung einzusetzen.

2.4.2.2 Standardtherapie

In der HNO-Universitätsklinik Leipzig wird standardmässig eine modifizierte Version des bereits in der Einleitung beschriebenen Stennert Schemas angewendet, mit welchem die Vergleichsgruppe bestehend aus einem retrospektiven Patientengut therapiert wurde, [Tab. 7].

Behandlungstag	Urbason (mg / Tag)	0,9% NaCl als Träger-lösung (ml / Tag)	Pentoxiphyllin (mg / Tag)
1	250 i.v.	100	300 in 500ml Dextran
2	250 i.v.	100	300 in 500ml Dextran
3	125 i.v.	10ml Spritze	300 in 500ml Dextran
4	96 i.v.	10ml Spritze	300 in 500ml Dextran
5	60 oral		300 in 500ml Dextran
6	40 oral		300 in 500ml Dextran
7	20 oral		300 in 500ml Dextran

Tab. 7: Modifiziertes Infusionsschema nach Stennert für stationäre Therapie

Wenn eine stationäre Therapie aufgrund von privaten Gründen abgelehnt wird oder der Schweregrad des Hörverlustes keine stationäre Therapie erforderlich macht, werden die Patienten standardmäßig mit dem ambulanten modifizierten Stennert-Schema behandelt, in welchem statt Urbason, wenn es keine Kontraindikationen gibt, Prednisolon Verwendung findet (Tabelle 8).

Behandlungstag	Prednisolon (mg/Tag)	Pentoxiphyllin
1	250 i.v.	600mg ret. 1-0-1
2	250 i.v.	600mg ret. 1-0-1
3	125 i.v.	600mg ret. 1-0-1
4	100 oral	600mg ret. 1-0-1
5	75 oral	600mg ret. 1-0-1
6	50 oral	600mg ret. 1-0-1
7	40 oral	600mg ret. 1-0-1
8	30 oral	600mg ret. 1-0-1
9	20 oral	600mg ret. 1-0-1
10	10 oral	600mg ret. 1-0-1
11	5 oral	600mg ret. 1-0-1
12	2,5 oral	600mg ret. 1-0-1

Tab. 8: Modifiziertes Stennert-Schema für ambulante Therapie

2.5 Definition der Zielkriterien

Das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die HELP-Apherese mit der Standardtherapie hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zu vergleichen. Als Hauptparameter wurde die unter der Therapie gemessene Hörverbesserung gewählt.

Sekundäre Ziele sind die Identifizierung von Subgruppen, bei denen eine von beiden Therapien besonders wirksam ist, sowie die Ermittlung von möglichen Risikofaktoren und prognoseverschlechternden Faktoren für das Outcome der Patienten im Gesamtkollektiv.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS-Version 18 und dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel.

Die zugrunde liegende Studie vergleicht eine experimentelle Gruppe A (neue Therapie) mit einer historischen Kontrolle B. Als Auffälligkeitskriterium dienen die zur Irrtumswahrscheinlichkeit I. Art von 0.05 gehörenden kritischen Grenzen der jeweils verwandten Statistiken.

- Modelle zur Untersuchung der Stichproben

Die wichtigsten deskriptiven Analysen beschreiben die beiden Gruppen durch den Stichprobenumfang n, Mittelwert plus Standardabweichung und ggf. Median plus Perzentile. Die Vergleiche der Gruppen beruhten auf dem t-test von zwei unabhängigen Stichproben und auf zweifaktoriellen Varianzanalysen. Zusammenhänge zwischen der Hörverbesserung, dem Hörverlust und mehreren Variablen wurden mit der Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Die Identifizierung von Einflussfaktoren auf Hörverlust und Hörverbesserung erfolgte mittels Regressionsanalysen. Die Testung auf signifikante Unterschiede im Vergleich von Häufigkeiten wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Zur graphischen Darstellung für die primäre Zielgröße und ausgewählte sekundäre Variable werden Streudiagramme, Balkendiagramme und Fehlerbalken verwendet.

- Primäre Zielgröße

Die Hörverbesserung nach 5 Tagen wird als normalverteilte Variable angenommen.

- Sekundäre Variable

Mittlerer Hörverlust, Alter, Geschlecht, zusätzlicher Schwindel, zusätzlicher Tinnitus, Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, Begleiterkrankungen (Hypertonie, Diabetes Mellitus, Hyperurikämie, KHK, Allergien), Body Mass Index, Lokalisation der Hörminderung, Art des Hörverlustes, Latenzzeit bis Therapie, Schweregrad des Hörverlustes, Behandlungsart (ambulant/stationär), Nebenwirkungen und Betriebsstörungen der neuen Therapie, gefilterte Plasmamenge der neuen Therapie

- Ein-und Ausschluss von Patienten – Analysedatensätze

Es werden jeweils alle Patienten herangezogen, die in den untersuchten Variablen vollständige Informationen aufweisen. Da nach dem 5. Tag die beiden Gruppen durch weitere systematische Einflüsse wie zusätzliche Therapie in der Testgruppe bei Nichterfolg mit Verzerrungen zu rechnen ist, werden weitere Zeitpunkte nicht zu systematischen Vergleichen herangezogen.

3. Ergebnisse

3.1 Untersuchungskollektiv – deskriptive Auswertung

Insgesamt wurden 100 Patienten mit der HELP-Apherese behandelt. Allerdings konnten aufgrund von frustran verlaufenden Apheresen und nach Intervention festgestellten Ausschlusskriterien nur 85 Patienten in die statistische Datenanalyse mit eingehen [Tab. 9]. Für die historische Kontrollgruppe konnten 89 Patienten eingeschlossen werden, sodass das ausgewertete Gesamtkollektiv aus 174 Patienten besteht. Gemeinsam ist allen Patienten der durch einen Arzt diagnostizierte akute idiopathische Hörverlust.

Nicht erfülltes Ein-,oder Ausschlusskriterium	Anzahl der Patienten, die ausgeschlossen wurden
3.EK: in 3 Frequenzen Hörverlust von >15dB	n=2
3.AK: bereits behandelt mit Glukokortikoiden	n=2
Frustrane Apherese	n=8
Hörverlust nicht bestimmbar, da kein Vergleich des gesunden Ohres existent	n=2
Therapieabbruch	n=1
Gesamt	n=15
Anzahl aller eingeschlossenen Patienten	n= 85

Tab. 9: Aus der Datenauswertung ausgeschlossene Patienten in der HELP Gruppe, n= 100

Die Altersverteilung zeigt eine Spannbreite von 18 bis 89 Jahren. Das mittlere Alter des gesamten Patientenguts liegt bei 57,61 ± 15,29 Jahren. Die Altersgruppe der 60-69j-Jhrigen ist am häufigsten vertreten [Tab. 12 Abb. 5]. Sie entspricht einer Normalverteilung nach dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest. Das Durchschnittsalter in der Apherese-Gruppe beträgt 54,22±14,91 Jahre und das der Stennert-Gruppe liegt bei 60,85±15,03 Jahren.

Der Altersunterschied der beiden Gruppen ist mit einer Wahrscheinlichkeit von p= 0,004 signifikant unterschiedlich. (Tabelle 10).

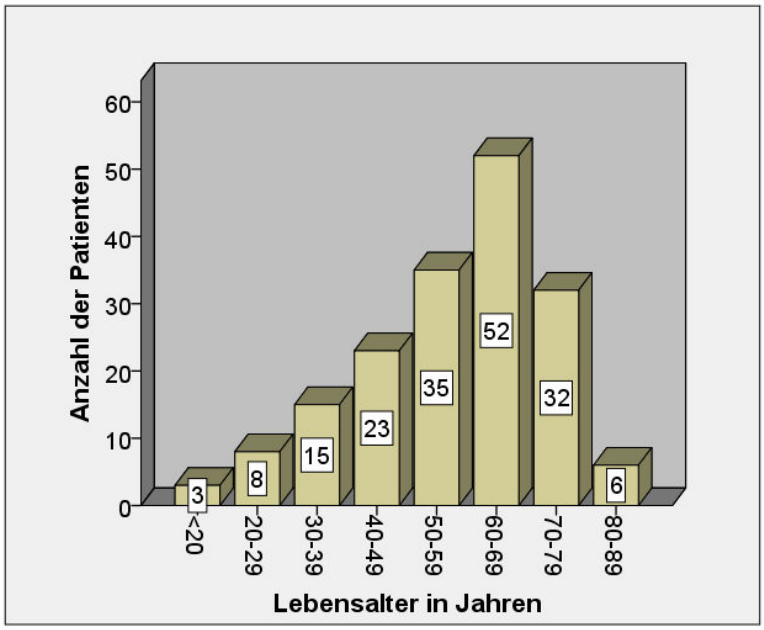


Abb. 5: Verteilung der verschiedenen Altersgruppen im Gesamtkollektiv, n = 174

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert
HELP-Apherese	85	24	85	54,22 ± 14,91
Standardtherapie nach Stennert	89	18	89	60,85 ± 15,03

Tab. 10: Durchschnittsalter der Patienten in beiden Gruppen, n= 174

Geschlechterverteilung

Es fand sich im Gesamtkollektiv eine ausgeglichene Verteilung bezüglich des Geschlechts. 55% (n= 96) der Patienten waren männlich und 45% (n = 78) waren weiblich, wobei in der der HELP- Gruppe prozentual mehr Männer (61%, n=52) eingeschlossen wurden als Frauen (39%). In der Standardgruppe konnten 49% (n=44) männliche und 51% (n= 45) weibliche Patienten in die Auswertung mit eingehen.

Seite des betroffenen Ohrs

83 Patienten (48%) haben eine Hörminderung auf der rechten Seite, während bei 91 (52%) Patienten die linke Seite betroffen ist. Innerhalb der HELP -Gruppe gaben 44 Patienten (52%) einen Hörverlust auf der rechten Seite an und 41 Patienten (48%) auf der linken Seite. Ähnlich war die Verteilung in der Standardgruppe (rechts n=.39 (44%); links n= 50 (56%)).

Begleiterscheinungen

33 Patienten (19%) geben zusätzlich Schwindelsymptome an, wobei die Verteilung in beiden Gruppen ähnlich ist. In der HELP-Gruppe klagen 18 Patienten (21%) und in der Standardgruppe 15 Patienten (17%) über gleichzeitig zum Hörverlust aufgetretenen Schwindel. Über ein neben der Hörminderung aufgetretenes Ohrgeräusch klagen 91 (52%) der Patienten, wovon 43 (51%) aus der HELP-Gruppe und 48 (54%) aus der Standardgruppe Tinnitus angeben.

Alkoholgenuss

Unter allen Patienten geben 86 (49%) an, im Alltag Alkohol zu konsumieren, wobei es bei 49 Patienten (28%) nicht bekannt ist, weil die Angaben hierzu fehlen. Unter den mit der HELP-Apherese behandelten Patienten befinden sich 51 (60%), die einen Alkoholkonsum bejahen und unter der Stennert-Gruppe sind dies 35 (39%).

Nikotin

In dem gesamten Untersuchungskollektiv befinden sich 26 Raucher (15%) und 114 Nicht-Raucher (65,5 %), bei den übrigen 34 Patienten (19,5 %) ist das Rauchverhalten nicht bekannt. 20 Patienten (23,5%) der Apheresegruppe rauchen und 6 Patienten (6,7%) der Standardgruppe, wobei hier die Angaben von 18 Patienten (20,2%) fehlen (Abbildung 6).

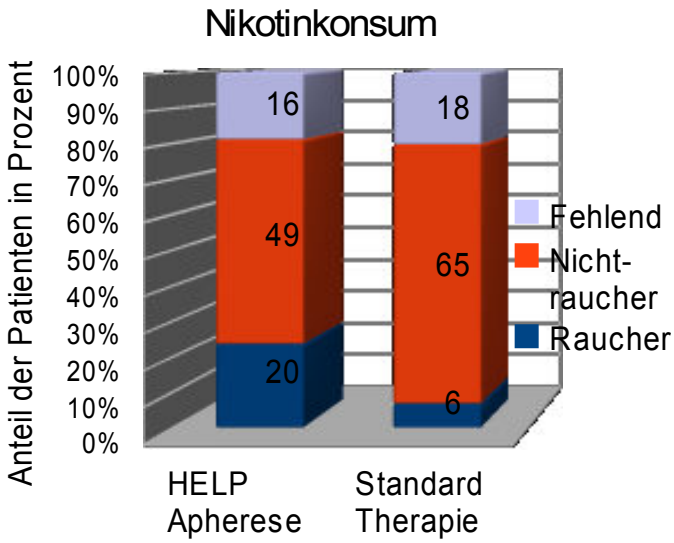


Abb. 6: Nikotinkonsum bei beiden *Therapieformen, n= 174*

Begleiterkrankungen

84 von den insgesamt 174 eingeschlossenen Patienten (48%) sind an arterieller Hypertonie erkrankt, 19 (10,9%) an Diabetes Mellitus Typ II, 18 Patienten (10,3%) leiden an Hyperurikämie, 14 (8%) an koronarer Herzkrankheit und 42 Patienten (24,1%) geben Allergien in der Eigenanamnese an.

Die Abbildung 7 zeigt, dass der Anteil in beiden Therapiegruppen jeweils ähnlich verteilt ist.

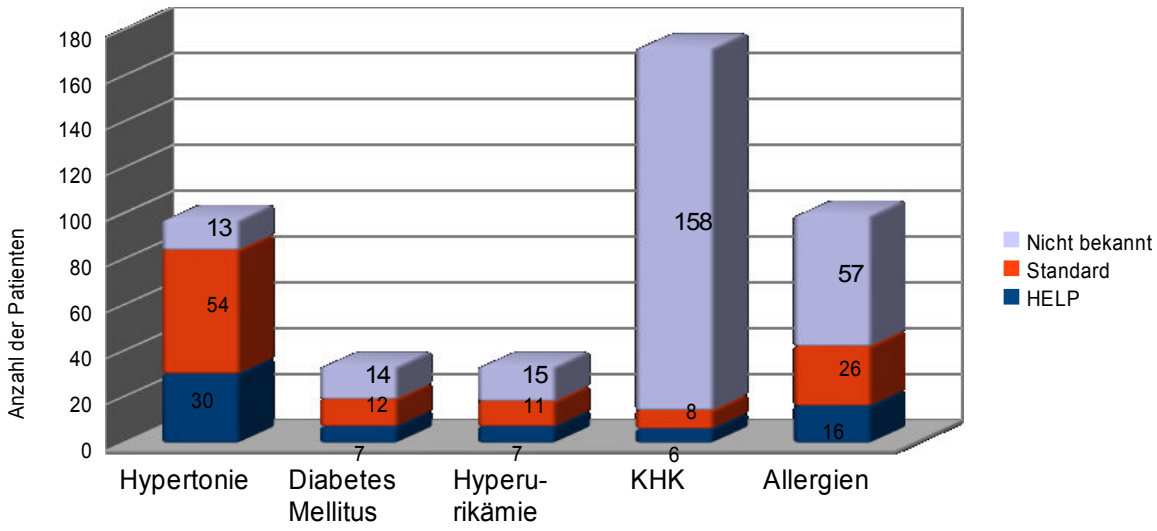


Abb. 7: Begleiterkrankungen aller Patienten in beiden Therapiegruppen, n= 174

Art des Hörverlustes

Die Art des Hörverlustes wurde je nach betroffenen Frequenzen eingeteilt. So zeigten 101 Patienten (58%) einen pantonalen Hörverlust, bei dem definitionsgemäß alle Frequenzen betroffen sind. Bei 8 Patienten (5%) fand sich ein Verlust der hohen Frequenzen, bei 9 (5%) der tiefen Frequenzen und bei 5 (3%) der mittleren Frequenzen. Des Weiteren waren bei einigen Patienten mehrere Frequenzbereiche gleichzeitig betroffen. So zeigte sich bei 5 Patienten (3%) eine Kombination aus Hoch- und Tieftonverlust, bei 24 (14%) eine Kombination aus Hoch- und Mittelton Hörverlust und bei 21 (12%) das gleichzeitige Auftreten von Tief- und Mitteltonverlusten. Abbildung 8 zeigt diese Verteilung zusätzlich je nach Therapiegruppe.

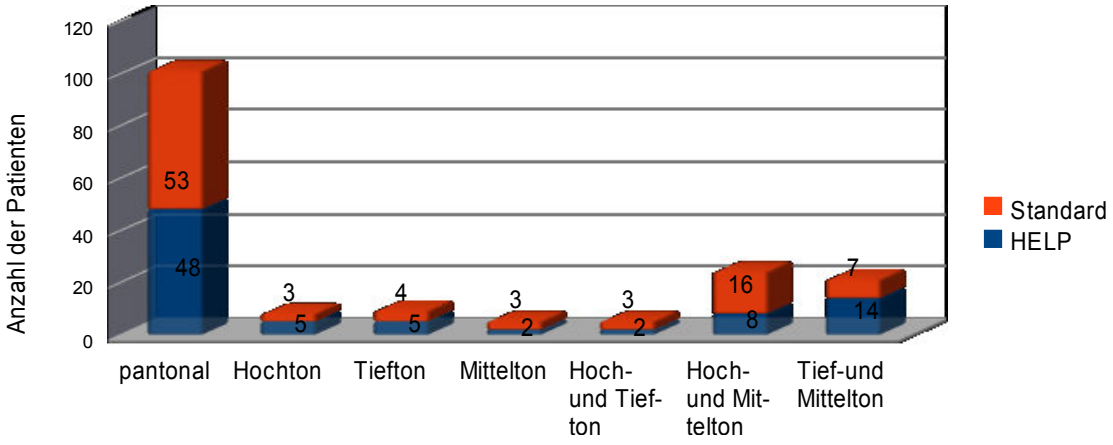


Abb. 8 Art des Hörverlustes unterteilt nach Therapieformen, n= 173

Therapiebeginn

Die Patienten erschienen jeweils eine bestimmte Zeit nach dem Erkrankungsbeginn in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, sodass die Zeitspanne zwischen Symptom- und Therapiebeginn variiert. Die meisten Patienten (n= 37; 21%) erschienen einen Tag nach dem Hörverlust, nur bei 4 Patienten (2%) aus der Standardgruppe betrug die Latenzzeit >7 Tage. In 15 Fällen (9%) konnte die Therapie bereits am selben Tag des Symptombeginns des Hörverlustes eingeleitet werden. Bei 16 Patienten war der Tag des Symptombeginns nicht bekannt. Die übrigen 102 Patienten konnten zwischen dem 2. und 7. Tag nach Hörverlust therapiert werden, siehe Tabelle 11.

Latenzzeit	0 Tage	1 Tage	2 Tage	3 Tage	4 Tage	5 Tage	6 Tage	7 Tage	8 Tage	10 Tage
HELP - Therapie	n=2 2,4%	n=14 16,7%	n=20 23,8%	n=13 15,3%	n=15 17,9%	n=14 16,7%	n=3 3,6%	n=0 0%	n=0 0%	n=0 0%
Standard Therapie	n=13 14,6%	n=23 25,8%	n=10 11,2%	n=7 7,9%	n=5 5,6%	n=4 4,5%	n=6 6,7%	n=5 5,6%	n=3 3,4%	n=1 1,1%

Tab. 11: Latenzzeit von Symptom-bis Therapiebeginn unterteilt nach Therapieformen, n=174

Hörverlust

Der Hörverlust beschreibt die Differenz der Mittelwerte von erkranktem und gesundem Ohr in dB. Wie in dem Kapitel Material und Methoden beschrieben, wurde der Hörverlust in fünf Schweregrade von geringgradig bis zur totalen Taubheit eingeteilt. So zeigte sich bei 79 Patienten (45,4%) ein geringgradiger Hörverlust. 62 Patienten (36%) waren von einem mittelgradigen und 26 Patienten (15%) von einem hochgradigen Hörverlust betroffen. Insgesamt 7 Patienten (4%) erlitten eine Hörminderung die an Taubheit grenzte oder der totalen Taubheit entsprach. Die Verteilung der Schweregrade variiert etwas zwischen den Gruppen, so fanden sich in der HELP-Gruppe nur 7 Patienten (8%) mit hochgradigem Hörverlust, während dies in der Standardgruppe 19 Patienten (21%) betraf.

Abbildung 9 und Tabelle 12 zeigen die Verteilung der Schweregrade unterteilt nach Therapiegruppen.

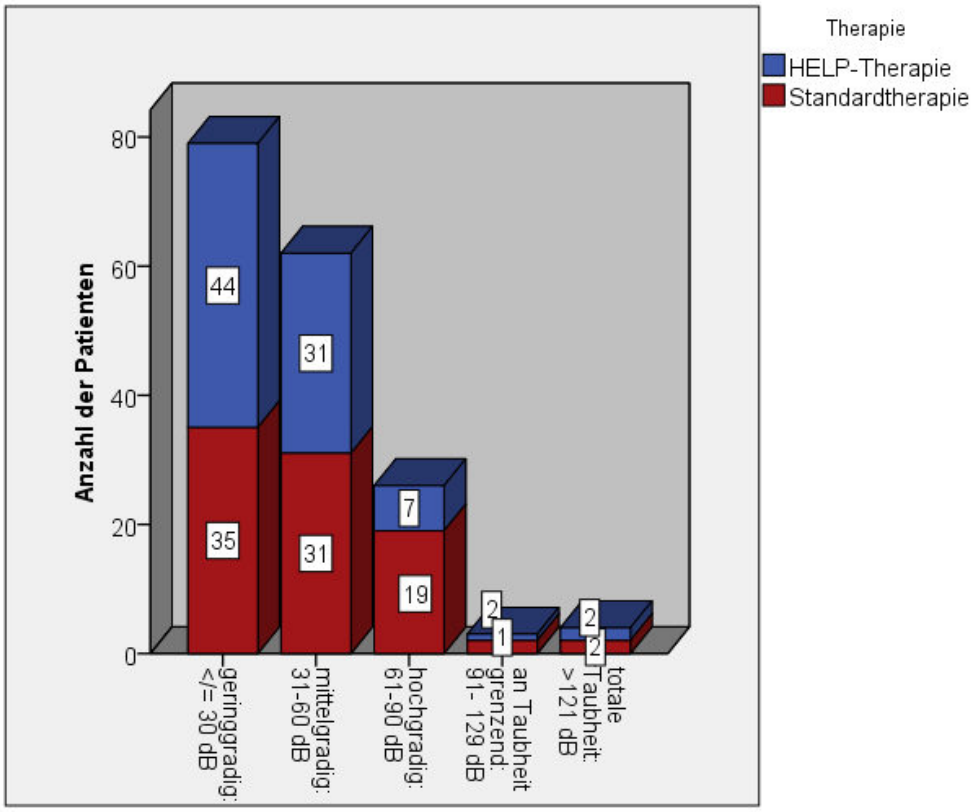


Abb. 9: Schweregrade des Hörverlusts, unterteilt in Therapiegruppen, n= 174

	Geringgradig </= 30 dB	Mittelgradig 31-60 dB	Hochgradig 61-90 dB	An Taubheit grenzend 91-120 dB	Totale Taubheit >121 dB	Gesamt
HELP-Gruppe	44 (52%)	31 (37%)	7 (8%)	1 (1%)	2 (2%)	85 (100%)
Stennert-Gruppe	35 (39%)	31 (35%)	19 (21%)	2 (2%)	2 (2%)	89 (100%)
Gesamt	79 (45%)	62 (36%)	26 (15%)	3 (2%)	4 (2%)	174 (100%)

Tab. 12: Schweregrade der Hörverluste in beiden Therapien, n= 174

Der mittlere Hörverlust des Gesamtkollektivs beträgt 39,77dB mit einer Standardabweichung von 24,42. Von den mit der HELP-Apherese behandelten Patienten beträgt der mittlere Hörverlust 35,66dB und von den mit der Standardinfusion nach Stennert behandelten retrospektiv ausgewerteten Patienten betrug der durchschnittliche Hörverlust 43,7dB. Diese beiden mittleren Hörverluste sind mit einem p=0,025 signifikant unterschiedlich zu Ungunsten der Standardgruppe (Tabelle 13).

	Anzahl	Mittelwert der Hörverluste	Standardabweichung
HELP-Therapie	85	35,66	22,72
Stennert-Therapie	89	43,7	25,45
Signifikanz		p= 0,025	
Gesamt	174	39,77	24,42

Tab. 13: Mittlerer Hörverlust in beiden Therapien, n= 174

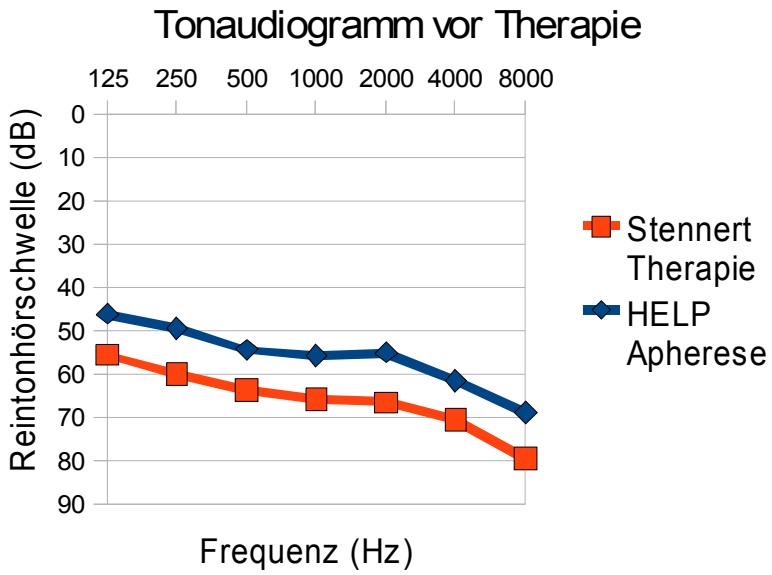


Abb. 10: Reintonhörschwellen des kranken Ohres vor Therapie, n=174

Wie auf Abbildung 10 und Tabelle 14 zu erkennen ist, ist die mittlere Dezibelzahl der Reintonhörschwelle der Standardtherapie in allen Frequenzen vor Therapie größer als die der HELP-Apherese Gruppe.

	125Hz	250Hz	500Hz	1000Hz	2000Hz	4000Hz	8000Hz
Help-Apherese	46,11± 29,88	49,46± 27,89	54,41± 27,59	55,65± 28,65	55,05± 30,15	61,53± 31,69	68,92± 34,99
Stennert-Schema	55,49± 38,12	59,87± 35,58	63,55± 31,14	65,74± 33,62	66,39± 34,48	70,36± 36,1	79,35± 38,81

Tab. 14: Hörverlust in Dezibel in den einzelnen Frequenzen in beiden Therapien, n=174

Behandlungsart

Insgesamt gehen 85 Patienten in die Auswertung mit ein, die mit der HELP-Apherese therapiert wurden und 89 Patienten, die eine Standardtherapie nach Stennert erhielten. Von den 85 Patienten der Apheresegruppe wurde wie bereits beschrieben 1, 5, 10 und 30 Tage nach Therapie ein Kontrollaudiogramm angefertigt. Aufgrund von ausbleibender Besserung respektive Verschlechterung des Hörempfindens oder bei persönlichem Wunsch der Patienten wurde bei insgesamt 35 der behandelten 85 Patienten vor dem 30.Tag eine Standardtherapie angeschlossen. Bei einem Patienten (1%) wurde bereits am 2. Tag die Therapie durch das Stennert-Schema ergänzt. Bei weiteren 29 Patienten (34 %) wurde nach dem 5.Tag die Standardtherapie zusätzlich angewendet und bei 5 Patienten (6%) nach dem 10. Tag. Folglich entstand eine Mischgruppe, denen beide Therapien zuteil geworden waren.

Für die statistische Auswertungen und Diskussionen wurde dies gesondert berücksichtigt [Abb. 11].

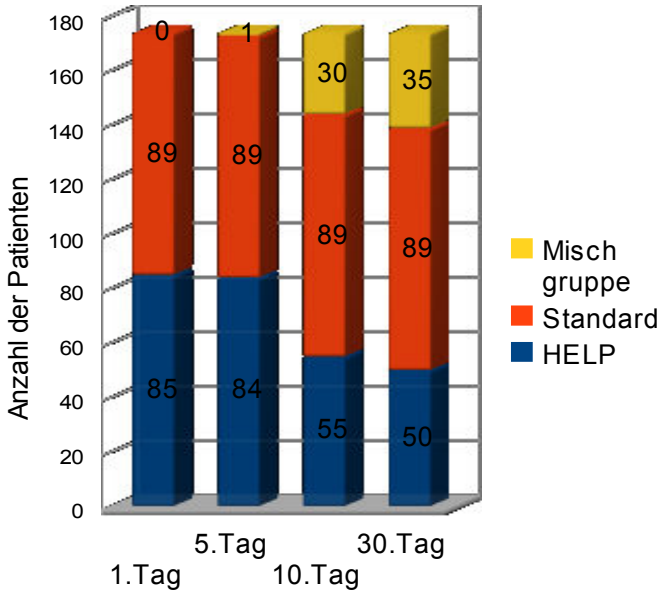


Abb. 11: Verteilung der Behandlungsarten, abhängig vom Zeitpunkt, n=174

Die HELP-Apherese ist eine ambulante Therapieform, die im Regelfall einmalig durchgeführt wird. Bei 19 Patienten (22%) wurde jedoch aufgrund der oben genannten zusätzlichen Therapie eine stationäre Behandlung angeschlossen.

Die Standardtherapie nach Stennert existiert in zwei Varianten (siehe Material und Methoden). Die Therapie kann entweder stationär oder in modifizierter Form auch ambulant durchgeführt werden. So konnten hier 24 Patienten (27%) ambulant behandelt werden, siehe Abbildung 12.

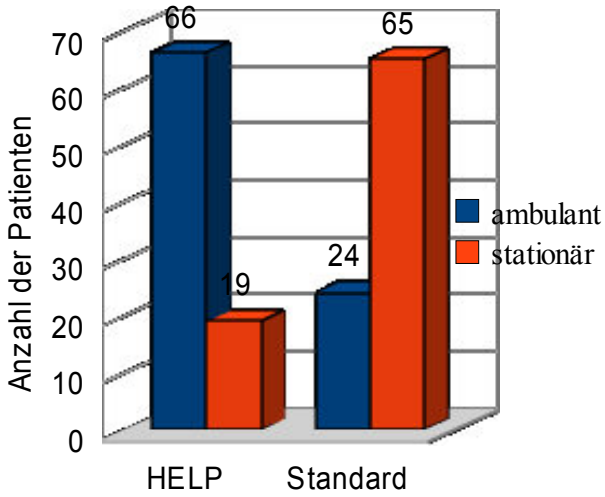


Abb. 12: Ambulante vs. Stationäre Behandlung in beiden Therapien, n=174

Nebenwirkungen

8 Patienten der HELP-Gruppe (9%) beklagten Nebenwirkungen, z. B. in Form von Schwindelgefühlen, Schwitzen oder Übelkeit. In 9 Fällen (11%) kam es zu Betriebsstörungen während der Apherese, z. B. aufgrund von schlecht punktierbaren Venen weniger gefiltertes Plasmavolumen oder Verschluss des Präzipitatfilters vor Ende der Apherese. Die Nebenwirkungen unter der Urbasontherapie nach Stennert wurden nicht dokumentiert.

Filtrierte Plasmamenge in HELP Gruppe

Die mittlere „gereinigte“ Plasmamenge während der Apherese-Therapie beträgt 2666 ml ± 600ml.

Body Mass Index

Die Bestimmung des Body Mass Index konnte nur für die HELP-Gruppe durchgeführt werden, da hierfür die Daten des retrospektiven Patientenguts der Standardgruppe nicht ausreichten. Der mittlere Body Mass Index beträgt 27,68 kg/m² ± 5,16. Des Weiteren wurden die Patienten je nach Body Mass Index in drei Gewichtsklassen eingeteilt. Hiernach fanden sich 25 Patienten (29%) mit normalem Gewicht (BMI <25), 38 Patienten (45%) waren übergewichtig (BMI 25- 30) und 22 Patienten (26%) zeigten Adipositas mit einem BMI >30.

Laborwerte

Von den bereits im Kapitel 2. (Material und Methoden) beschriebenen erhobenen Laborparametern sind die folgenden Parameter mit in die statistische Datenanalyse eingegangen. Die Blutwerte existieren allerdings nur in der HELP-Gruppe und nicht in der historischen Vergleichsgruppe. Hier fand sich vor Therapiebeginn ein mittlerer LDL-Laborwert von 3,27 mmol/l ± 0,83, ein mittlerer Fibrinogenwert von 3,18g/l ± 0,92, ein durchschnittlicher Hämatokrit von 47,05% ± 2,44 sowie ein mittlerer Hämoglobinwert von 8,85mmol/l ± 1,0.

Es fanden sich insgesamt 18 Patienten (10,3%), die einen erniedrigten Hämoglobinwert aufwiesen und 3 Patienten (1,7%), bei denen sich der Hämoglobinwert erhöht zeigte (Normwerte für Männer 8,7-11,2 mmol/l; für Frauen 7,5-9,9mmol/l). Im Hinblick auf den Hämatokritwert zeigten 28 Patienten einen erhöhten Wert (16,01%) und kein Patient einen erniedrigten Wert (Normwerte für Männer 42-50%; für Frauen 37-45%).

16,5% (n=14) wiesen einen erhöhten Fibrinogenwert auf (Normwert 1,5-4 g/l) und bei 11,8% (n=10) der Patienten fand sich ein erhöhter LDL-Cholesterin-Wert (Normwert < 4,2 mmol/l).

3.2 Therapienvergleich

3.2.1 Gesamtkollektiv

Therapieergebnis im zeitlichen Verlauf

Die Abbildungen zeigen die Hörverbesserung in % [Abb. 13] und Dezibel [Abb. 14] beider Therapien zu allen Zeitpunkten, an denen Kontrollaudiogramme angefertigt wurden [Tab. 15]. Zu bemerken ist, dass nach dem 5. Tag insgesamt 35 Patienten zusätzlich die Standardtherapie bekommen haben und somit zur oben beschriebenen Mischgruppe zählen.

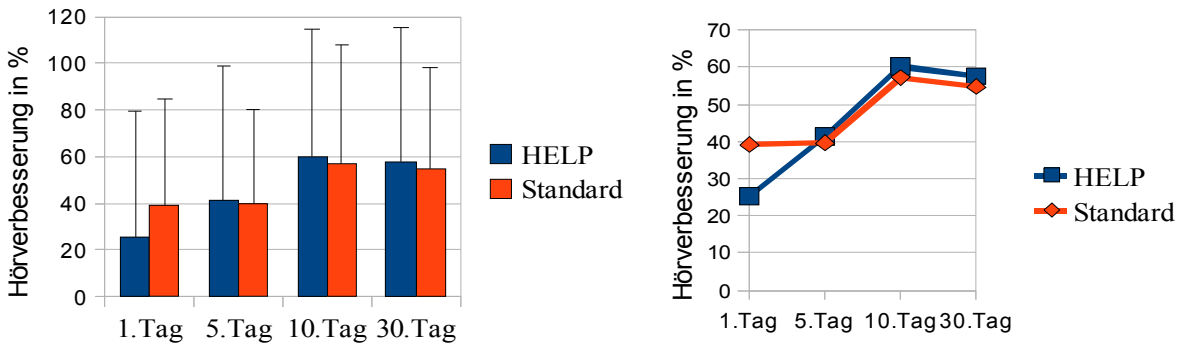
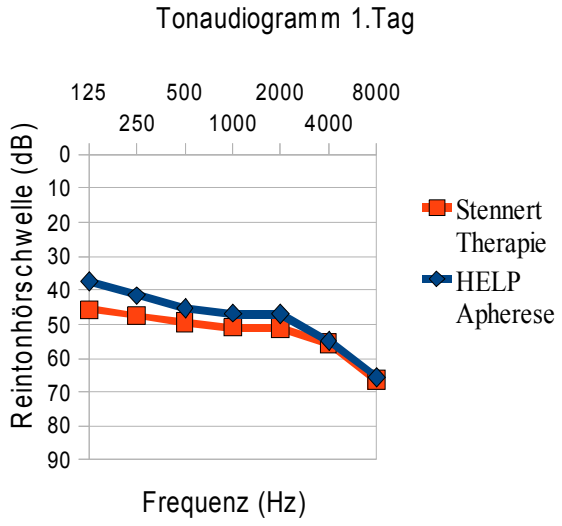
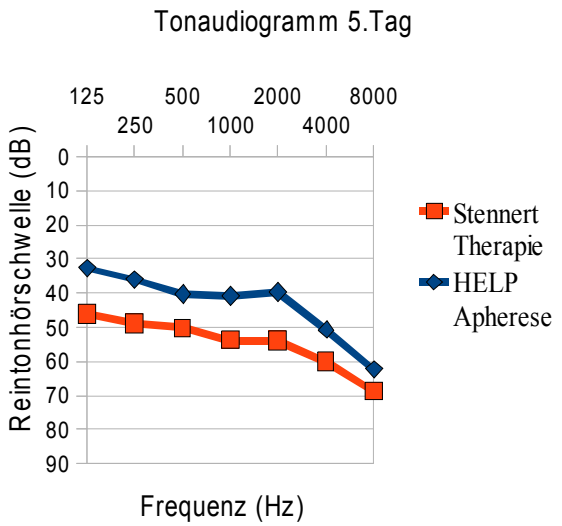


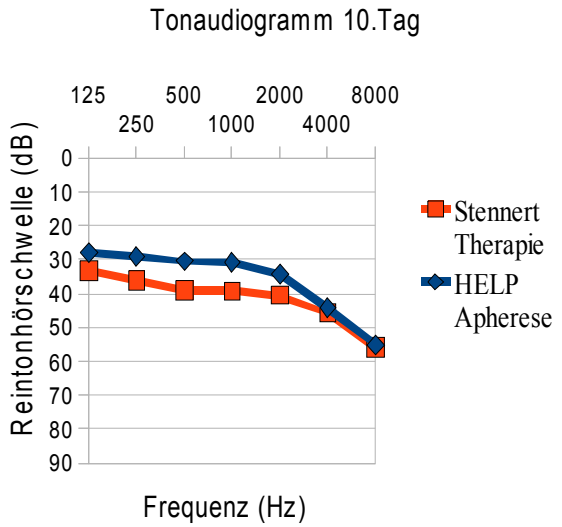
Abb. 13: Hörverbesserung an verschiedenen Zeitpunkten nach Therapie, n=174



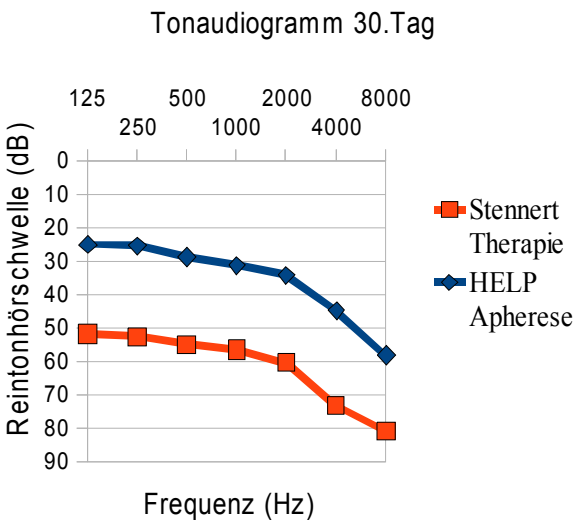
Unterschied zwischen Therapien p=0,136



Unterschied zwischen Therapien p= 0,83



Unterschied zwischen Therapien p= 0,7



Unterschied zwischen Therapien p= 0,69

Abb. 14: Tonaudiogramme 1. , 5. 10. und 30. Tag nach Therapie, n=174

Für die Darstellung der Grafik wurden die Mittelwerte der Hörverbesserungen unter allen Patienten, n = 174 verwendet. Die Hörverbesserung ist die Differenz der Mittelwerte (dB) vor und nach Therapie bezogen auf den Hörverlust in Prozent.

Am ersten Tag nach Therapiebeginn ist die Standardgruppe der Apheresegruppe überlegen, hier findet sich eine durchschnittliche Hörverbesserung von 39,15%, wo hingegen die Apheresegruppe nur eine mittlere Hörverbesserung von 25,34% aufweist.

Dieser Unterschied zwischen den Therapien ist jedoch statistisch nicht signifikant, p=0,136. An den folgenden Tagen zeigen beide Therapien eine weitgehend ähnlich Hörverbesserung, wobei HELP der Standardtherapie leicht überlegen ist [Tab. 15]. Auch hier fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapien (Tag 5 p= 0,839 ; Tag 10 p= 0,793 ; Tag 30 p=0,780). Folglich besteht zusammenfassend kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapien hinsichtlich ihrer Effektivität.

Therapie-gruppe	Hörver-besserung 1.Tag	Hörver-besserung 5.Tag	Hörver-besserung 10.Tag	Hörver-besserung 30.Tag	Anzahl der Patienten
HELP	25,34 (n=84) ± 54,09	41,29 (n= 84) ± 57,83	60,19 (n=80) ± 60,19	57,67 (n=74) ± 57,67	85
Standard	39,15 (n=41) ± 45,06	39,66 (n=68) ± 39,66	57,18 (n=27) ± 57,18	54,69 (n=28) ± 43,41	89
Signifikanz	p= 0,136	p= 0,83	p= 0,7	p= 0,69	

Tab. 15: Hörverbesserungen an verschiedenen Zeitpunkten in % nach Therapiebeginn, n=174, nicht an jedem Messzeitpunkt sind alle Audiogramme vorhanden

Therapieergebnis Tag 5

In allen folgenden Kapiteln in diesem Ergebnisteil wird lediglich die Hörverbesserung an Tag 5 miteinander verglichen und der eine Patient, der zu diesem Zeitpunkt ergänzende Therapie erhalten hatte, in allen statistischen Vergleichen ausgeschlossen. Somit können insgesamt 173 Patienten in die statistische Auswertung von Tag 5 integriert werden, ohne dass eine Vermischung der Therapien besteht.

Der Erfolg der Hörverbesserung wurde in Vollremission, Wiederherstellung des Hörvermögens von >70%, Teilremission (>40%), keine Remission (<40%) und Verschlechterung der Hörleistung nach Therapie (<0%) unterteilt. Hierfür wurde nur jeweils Tag 5 nach Therapiebeginn betrachtet, um eine Verfälschung der Gruppen durch eine Mischgruppe zu verhindern. Mit der Behandlung durch die HELP-Apherese konnte bei 27 der 85 behandelten Patienten (32%) eine Vollremission erzielt werden. Eine Teilremission konnte bei 15 Fällen (18%) beobachtet werden, unbeeinflusst zeigte sich die Hörminderung bei 26 Patienten (31%). Eine Verschlechterung des Ausgangshörverlusts musste bei 15 Patienten (18%) festgestellt werden.

Durch die Behandlung mit dem Urbason-Infusionsschema nach Stennert konnte in 16 Fällen (18%) eine Vollremission erreicht werden. Dieser Unterschied zur Help-Apherese-Gruppe ist mit p= 0,036 statistisch signifikant. Das bedeutet, dass die Apherese-Gruppe signifikant häufiger eine Vollremission erreichte als die Standardgruppe. Nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 19) zeigte sich die Anzahl derer Patienten, die eine Teilremission, keine Remission oder eine Verschlechterung erfahren mussten. So fand sich in der Standardgruppe in 19% (n=17) eine Teilremission und in insgesamt 30% (n=35) ein Therapieversagen ähnlich derer der Apherese-Gruppe.

In der Standardgruppe konnten aufgrund fehlender Daten nur 68 Patienten ausgewertet werden. Tabelle 16 und Abbildung 15 zeigen die Therapieergebnisse in beiden Gruppen.

Therapie	Anzahl der Patienten mit Vollremission	Anzahl der Patienten mit Teilremission	Anzahl der Patienten ohne Remission	Anzahl der Patienten mit Hörver-schlechterung	Anzahl der Patienten	Fehlend
HELP-Apherese	27 (32%)	15 (18%)	26 (31%)	15 (18%)	83	1
Standard-Therapie	16 (18%)	17 (19%)	22 (25%)	13 (15%)	68	21
Signifikanz 2-seitig	**p= 0,036**	p=0,848	p= 0,398	p= 0,680		

Tab. 16: Remission am 5. Tag nach Therapiebeginn, n= 151

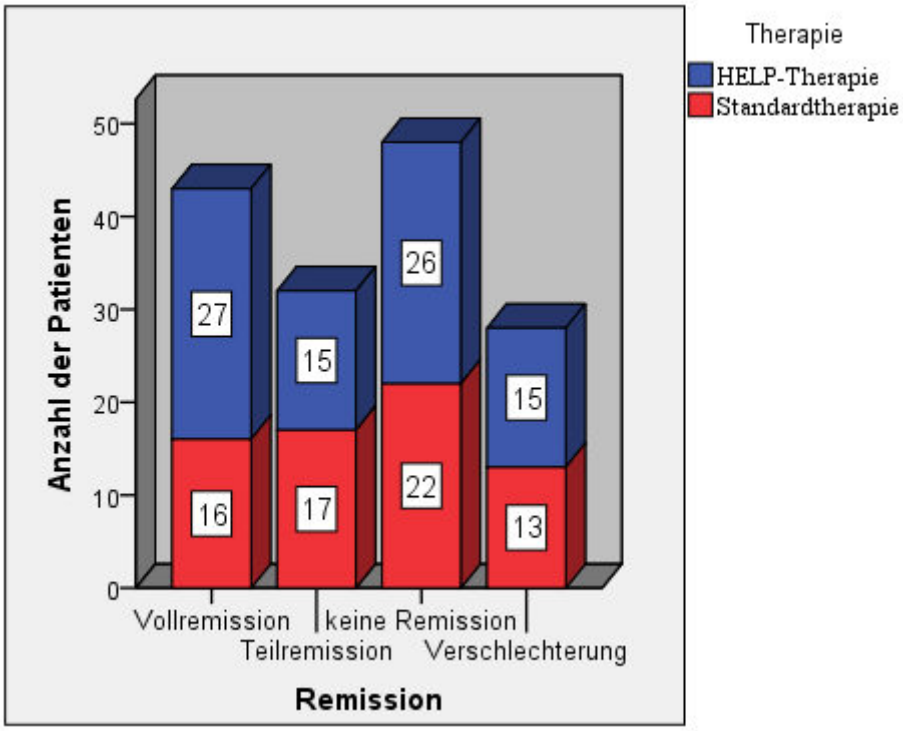


Abb. 15: : Remission am 5. Tag nach Therapiebeginn, n = 151

3.2.2 Therapieergebnis in Abhängigkeit vom Schweregrad

Eine weitere Betrachtung beschäftigt sich mit der Frage, ob sich die Hörverbesserung in den beiden Therapiegruppen unterscheidet, wenn man Subgruppen gesondert analysiert. Wie Tabelle 20 zeigt, wurde der Therapieerfolg innerhalb des Ausmaßes des Hörverlustes verglichen. Hierfür wurden die Probanden in Gruppen mit einem hochgradigen, mittelgradigen, leichtgradigen Hörverlust sowie an Taubheit grenzenden Hörverlust verteilt.

Hier zeigt sich in der Gruppe der hochgradigen Hörverluste eine Hörverbesserung bei den durch die HELP-Apherese behandelten Patienten von 51,61%, während die Standardgruppe hier nur eine Hörverbesserung von 23,77 % aufwies.

Dem Gegenüber zeigte sich in der Gruppe der geringgradigen Hörverluste die Stennert - Therapie (61, 17 %) der HELP-Apherese (49,23%) leicht überlegen. Diese Ergebnisse weisen lediglich auf mögliche Tendenzen hin und sind statistisch nicht signifikant, [Abb. 16; 17].

	Hörverbesserung bei geringgradigem Hörverlust ≤ 30 dB in %	Hörverbesserung bei mittelgradigem Hörverlust (31-60 dB) in %	Hörverbes-serung bei hochgradigem Hörverlust (61-90 dB) in %	Hörverbes-serung bei an Taubheit grenzendem Hörverlust (91-120 dB) in %	Hörverbes-serung bei totaler Taubheit (> 121 dB) in %
HELP Apherese	49,23 ± 67,86 (n= 43)	30,39 ± 45,92 (n=30)	51,61 ± 43,39 (n=7)	-1, 23 (n=1)	7,78 ± 11,00 (n=2)
Stennert Therapie	61,17 ± 36,72 (n= 25)	32, 87 ± 37,87 (n=24)	23,77 ± 38,44 (n=16)	- 3,43 (n=1)	0,69 ± 0,98 (n=2)
Signifikanz	P= 0,35	P= 0,83	P= 0,17	*	P= 0,53

Tab. 17: Therapieergebnis am 5. Tag in Abhängigkeit vom Schweregrad , n=151

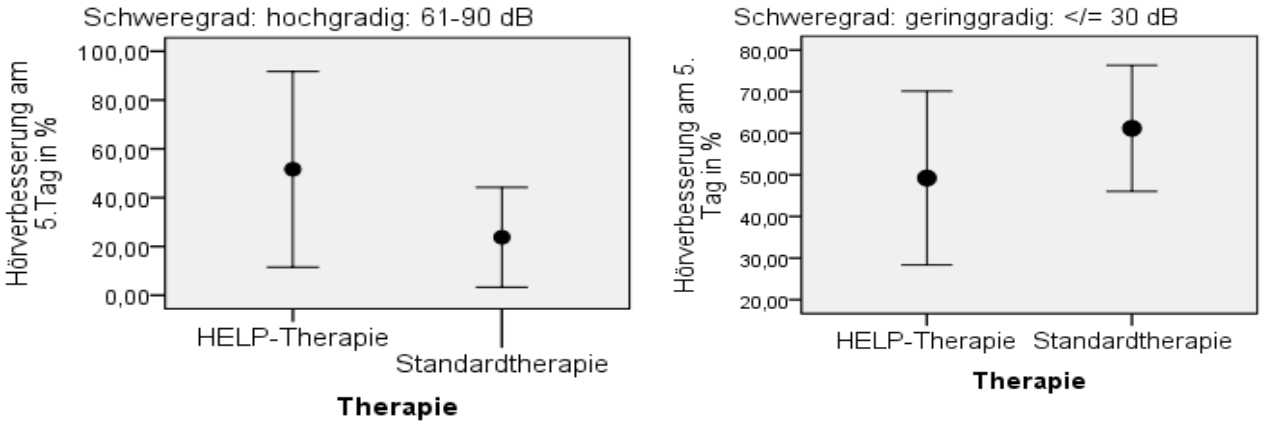


Abb. 16: Hörverbesserung in der Gruppe der geringgradigen und hochgradigen Hörverluste (Tag 5)

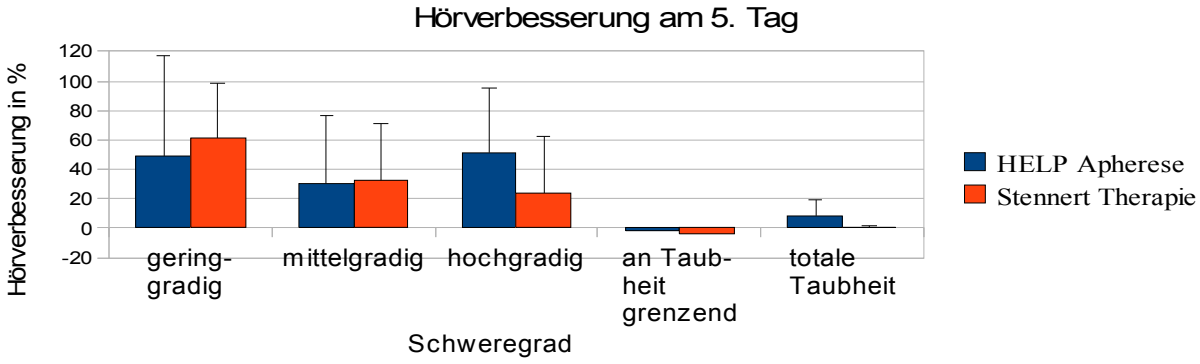


Abb. 17: Therapieergebnis am 5. Tag in Abhängigkeit vom Schweregrad, n= 151

In dem Gesamtkollektiv hat der Schweregrad des Hörverlustes einen signifikanten Einfluss auf die Hörverbesserung.

Da, wie oben erwähnt, Schweregrad und Lebensalter korrelieren, wurde das Alter in der Rechnung mitberücksichtigt, um herauszufinden, ob der Schweregrad allein als Einflussfaktor wirkt. Dieser Einfluss ist unter Berücksichtigung dessen im Gesamtkollektiv mit p=0,01 signifikant. Eine getrennte Betrachtung der Therapiegruppen ergab den Schweregrad als signifikanten Einflussfaktor bei der Standardtherapie (p=0,002) und als nicht signifikant bei der HELP-Therapie (p=0,241).

3.2.3 Therapieergebnis in Abhängigkeit von der betroffenen Frequenz

Tabelle 18 zeigt die Hörverbesserung am 5. Tag in Abhängigkeit von der vorwiegend betroffenen Frequenz der Patienten. Das Therapieergebnis war hier in beiden Therapiegruppen weitgehend ähnlich. Es fand sich keine Signifikanz hinsichtlich eines Unterschiedes in der Hörerholung

Bei Patienten mit pantonalem Hörverlust, d. h. mit einer Hörminderung in allen Frequenzen, zeigte sich in der HELP-Gruppe eine Hörverbesserung von 29 % und in der Standard gruppe eine Hörerholung von 35 %. In der Gruppe von Patienten, bei denen vorwiegend das Hören der hohen Töne beeinträchtigt war, zeigte sich in der Tendenz eine leichte Überlegenheit der HELP-Therapie (82%) gegenüber der Stennert-Therapie (61%). Bei Verlust der tiefen Töne hingegen wies die Standard-Therapie eine größere Hörerholung (68,5%) als die HELP-Gruppe (27%) auf.

Die Mitteltonverluste wiesen in beiden Gruppen eine vollständige Remission von über 100% auf. Die angeführten Ergebnisse sind aufgrund sehr geringer Fallzahlen allenfalls Tendenzen und zeigen keine Signifikanzen.

	Pantonal	Hochton	Tiefton	Mittelton	Hoch-und Tiefton	Hoch-und Mittelton	Tief-und Mittelton
HELP-Apherese	29,01 ± 52,78 (n=46)	81,71 ± 36,52 (n=5)	27,16 ± 104,1 (n=5)	117,43 ± 49,12 (n=2)	69,0 ± 53,0 (n=2)	35,46 ± 76,46 (n=8)	56,34 ± 41,74 (n=14)
Standard-Therapie	35,0 ± 39,91 (n=45)	60,73 ± - (n=1)	68,48 ± 45,95 (n=3)	114,63 ± - (n=1)	27,58 ± 34,22 (n=3)	45,23 ± 44,97 (n=11)	40,11 ± 25,35 (n=4)
Signifikanz	p=0,542	p= 0,628	p= 0,471	p= 0,970	p= 0,454	p= 0,753	p= 0,364

Tab. 18: Hörverbesserung am 5. Tag (in%) in Abhängigkeit von der betroffenen Frequenz , n= 150

Vergleicht man die Werte für das Gesamtkollektiv, lässt sich jedoch ein signifikanter Einfluss der Art des Hörverlustes auf die Hörverbesserung feststellen. (p= 0,03)

Abbildung 18 zeigt die Hörerholung in Abhängigkeit von den betroffenen Frequenzen des Hörverlustes. Hier ist zu erkennen, dass Patienten mit einem Hoch- und einem Mitteltonverlust eine bessere Hörerholung aufweisen als pantonale, kombinierte Frequenzbereiche und Tieftonverluste. Patienten, die vor allem einen Hochtonverlust erlitten haben, zeigen eine mittlere Hörverbesserung von 78%, was ebenso wie die Patienten mit Mitteltonverlusten (116,5%) einer Vollremission entspricht. Da die Fallzahlen jedoch sehr gering sind, ist dieses Ergebnis trotz Signifikanz eher als Tendenz zu werten.

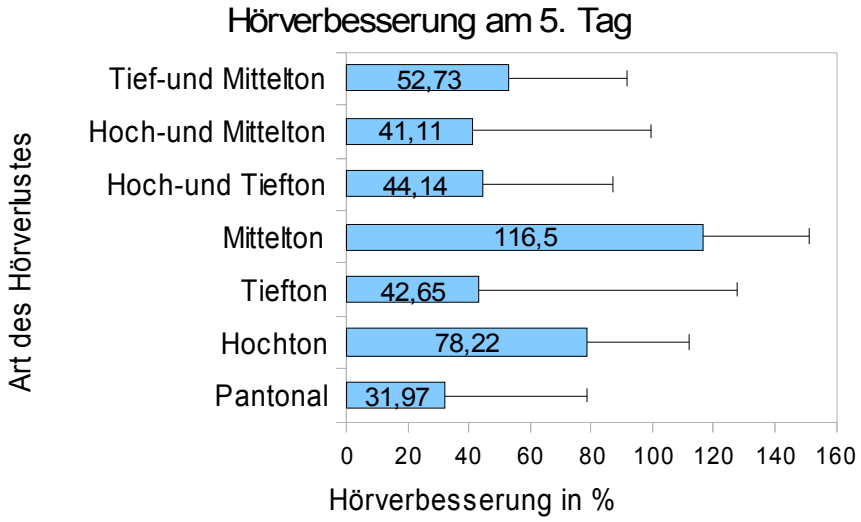


Abb. 18: Hörverbesserung am 5. Tag in Abhängigkeit von der Art des Hörverlustes, n= 151

Zusätzlich wurde im Gesamtkollektiv jede einzelne dieser Gruppen mittels T-Test in direkten Paarvergleichen miteinander verglichen. Das Therapieergebnis von Patienten mit Hochtonverlust zeigt im Vergleich zu Patienten mit pantonalem Hörverlust eine signifikant bessere Hörerholung mit p= 0,018. Die Hörverbesserung von Patienten mit Mitteltonverlust ist signifikant besser im Vergleich zum Patienten, die an pantonalen Hörverlust (p= 0,045) litten und zu Patienten mit kombinierten Frequenzverlusten (Hoch-und Tieftonverlust mit p= 0,046; Hoch-und Mitteltonverlust mit p=0,034) sowie beinahe signifikant zu Patienten mit kombiniertem Frequenzverlust aus Tief- und Mitteltönen , p= 0,066, siehe Tabelle 19. Die

Hörverbesserungen der übrigen Frequenzbereiche sind zu einander nicht signifikant unterschiedlich und in der Tabelle nicht dargestellt.

Hörverbes-serung in Abhängigkeit der Art des Hörverlustes in %	Pantonal 31,97± 46,70	Hochton 78,22± 33,77	Tiefton 42,65± 85,16	Mittelton 116,50± 34,78	Hoch und Tief 44,14± 42,45	Hoch und Mittel 41,11± 58,49	Tief und Mittel 52,73± 38,65
Hochton 78,22 ± 33,77	**p= 0,018**	-	p= 0,309	p= 0,192	p= 0,186	p= 0,073	p= 0,155
Mittelton 116,50 ± 34,78	**P=0,045**	p=0,192	p=0,073	-	p=0,046	p=0,034	p=0,066

Tab. 19: Hörverbesserung in % am 5. Tag im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Art des Hörverlustes, n =151 und die Wahrscheinlichkeiten, dass diese zueinander unterschiedlich sind.

3.2.4 Therapieergebnis in Abhängigkeit vom Lebensalter

Zur Beurteilung eines möglichen Einflusses des Lebensalters auf das Therapieergebnis wurde die Patientenkohorte in 8 Gruppen unterteilt [Tab. 23].

In derHELP-Apherese -Gruppe wurden die günstigsten Therapieergebnisse bei Patienten mit einem Lebensalter von 20-29 Jahren beobachtet. In dieser Gruppe fand sich am 5. Tag eine mittlere Hörverbesserung von 85% Das ungünstigste Therapieergebnis zeigte sich in der Gruppe der 50-59-Jährigen, bei der die durchschnittliche Hörerholung nur 26% betrug.

In der Stennert- Therapie -Gruppe fand sich die größte Hörverbesserung unter den <20-Jährigen (76%) und die geringste unter den 80-89-Jährigen, bei denen es sogar zu einer Verschlechterung des Hörvermögens kam (- 8%), siehe Tabelle 20 und Abbildung 19. Diese Unterschiede zwischen den Therapien waren jedoch in den einzelnen Altersklassen statistisch nicht signifikant.

Therapie Gruppe	<20-jährige	20-29-jährige	30-39-jährige	40-49-jährige	50-59-jährige	60-69-jährige	70-79-jährige	80-89-jährige
HELP Apherese	n=0	84,67 ± 35,86 (n=8)	55,13 ± 37,47 (n=7)	32,50 ± 80,25 (n=19)	25,98 ± 58,96 (n=13)	38,18 ± 55,08 (n=23)	36,72 ± 34,62 (n=12)	67,18 (n=1)
Stennert Therapie	76,28 ± 25,36 (n=3)	n=0	68,86 ± 44,74 (n=5)	72,98 ± 36,58 (n=4)	39,15 ± 44,18 (n=17)	36,99 ± 39,51 (n=20)	26,01 ± 29,82 (n=17)	-8,01 ± 10,75 (n=2)

Tab. 20: Hörverbesserung am 5.Tag (%) in Abhängigkeit vom Alter, n=151

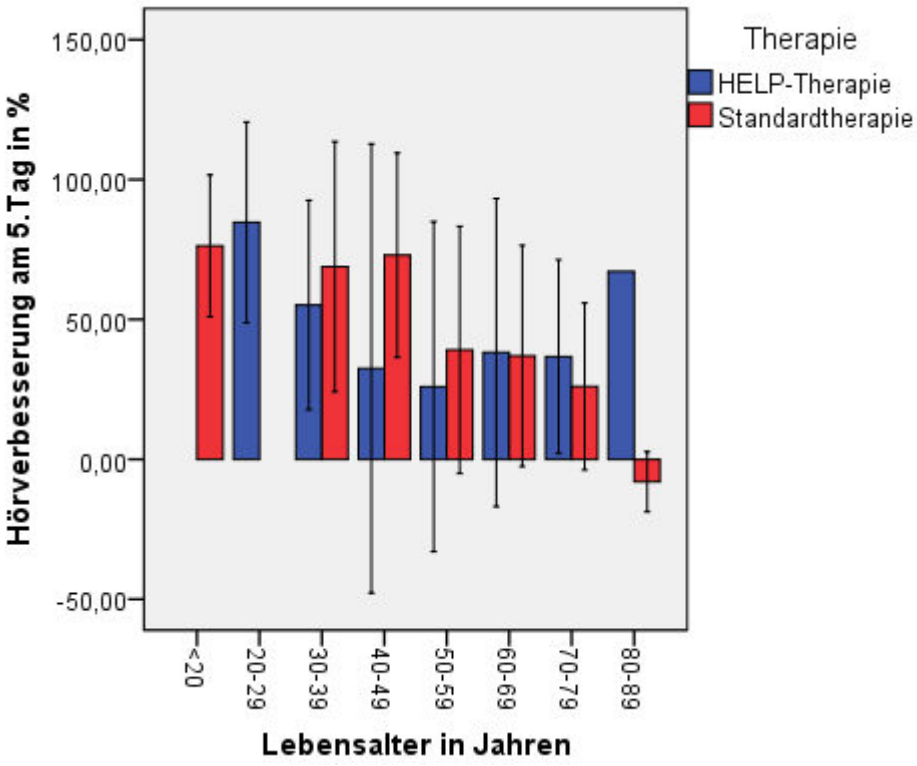


Abb. 19: Therapieergebnis am 5. Tag, in Abhängigkeit vom Alter, n =151

Des Weiteren teilten wir die eingeschlossenen Patienten in zwei Altersgruppen ein (≤ 60 Jahre und >60 Jahre). Als Cut-Off-Wert wählten wir das 60. Lebensjahr, da es einerseits nah am Mittelwert des Gesamtkollektivs ist (57 Jahre) und andererseits eine bewährte Altersgrenze mit klinischer Relevanz ist und bereits in Vorstudien verwendet wurde. Nun verglichen wir zunächst die jüngeren mit den älteren Patienten innerhalb einer Therapie. Hier zeigte sich, dass innerhalb der Standardtherapie die Gruppe <60Jahre ein signifikant besseres Therapieergebnis zeigte als die Gruppe der >60-Jährigen, *p= 0,028*, d. h. die Standardtherapie hilft signifikant besser bei Patienten <60 Jahren als bei solchen jenseits des 60.Lebensjahres. Innerhalb der HELP- Gruppe waren diese Hörverbesserungen nahezu gleich und zeigten keinen signifikanten Unterschied, *p= 0,911*. Verglichen wir anschließend die Therapien miteinander, so präsentierte sich die Tendenz, dass die Standard-Therapie bei Jüngeren bessere Ergebnisse erzielt und die HELP-Apherese bei Älteren. Es fand sich allerdings keine statistische Signifikanz, siehe Tabelle 21.

	</= 60 Jahre	>60 Jahre	Signifikanz
HELP	42,95 ± 65,25 (n=47)	38,50± 48,05 (n=36)	p= 0,722
Standard	51,01± 43,54 (n=30)	30,69± 35,73 (n=38)	**p= 0,043**
Signifikanz	p= 0,517	p= 0,432	

Tab. 21: Hörerholung am 5. in Abhängigkeit der Altersgruppe, n= 151

Außerdem hat das Alter als metrische Größe in der Standardtherapiegruppe einen signifikanten Einfluss auf die Hörverbesserung. Hier besteht eine signifikante negative zweiseitige Korrelation nach Pearson mit einem Koeffizienten von –0,421 mit einem p< 0,005. Das bedeutet, je geringer das Alter, desto besser die Hörerholung und andersherum.

Interessanterweise konnten wir dem Alter in der HELP- Gruppe keine signifikante Rolle für das Therapieergebnis nachweisen, siehe Abbildung 20.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson (– 0, 177) hat ein negatives Vorzeichen, was in der Tendenz ebenfalls dafür spricht, dass geringeres Alter mit größerer Hörerholung einhergeht, ist jedoch statistisch nicht signifikant (p= 0,109). Berücksichtigt man den Schweregrad des Hörverlustes, der ebenfalls einen Einfluss auf die Hörverbesserung hat, in der Rechnung mittels Regressionsanalyse mit, so fand sich in der Standardtherapie dennoch das Lebensalter als signifikanter Einflussfaktor auf das Outcome der Patienten (p=0,002).

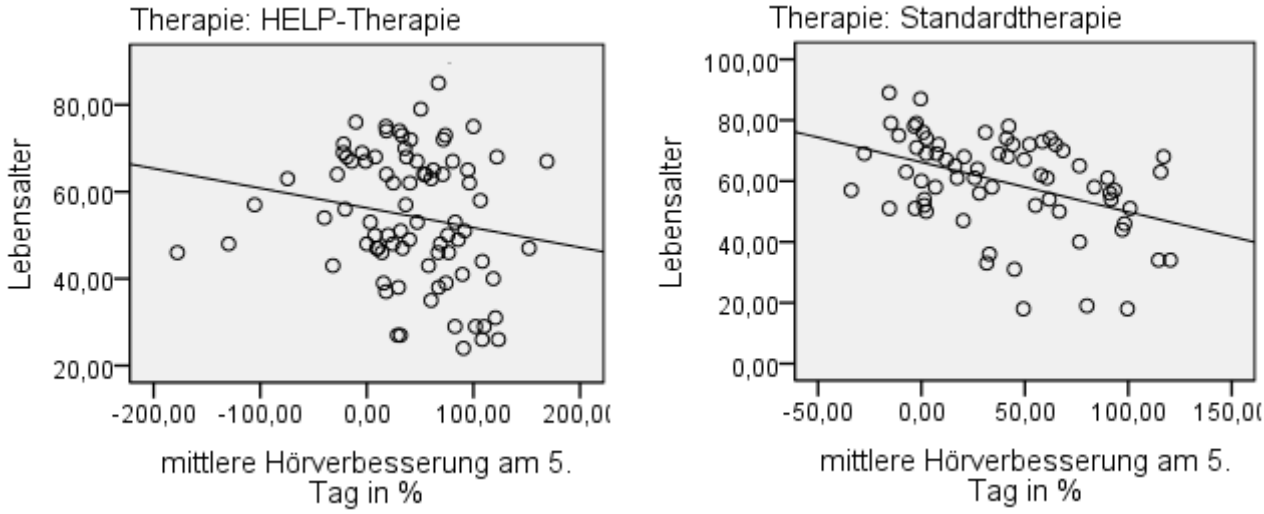


Abb. 20: Streudiagramm für Zusammenhang zwischen Hörverbesserung und Lebensalter in der Standard- und HELP-Therapie Gruppe

Das Therapieergebnis in den beiden Gruppen am 5. Tag war unabhängig von dem Geschlecht der Patienten. Die Unterschiede zwischen den Therapien in der Hörerholung waren sowohl bei weiblichen Patienten (p= 0,324), als auch bei männlichen Patienten (p= 0,509) statistisch nicht signifikant.

Die mittlere Hörverbesserung der weiblichen Patienten war in der HELP-Apherese-Gruppe 50% und in der Standardgruppe 35%, während die männlichen Patienten in der HELP-Gruppe eine Hörerholung von 36% erreichten und in der Standardgruppe von 43,5%, siehe Tabelle 22 und Abbildung 21.

	Hörverbesserung bei weiblichen Patienten in %	*Hörverbesserung bei männlichen Patienten in %*
HELP-Apherese	48,14 ± 58,89 (n= 31)	36,77 ± 57,8 (n= 52)
Stennert -Therapie	35,07 ± 43,35 (n= 31)	43,50 ± 37,84 (n= 37)
Statistische Signifikanz	P= 0,324	0,509

Tab. 22: Therapieergebnis am 5. Tag in Abhängigkeit vom Geschlecht, n=151

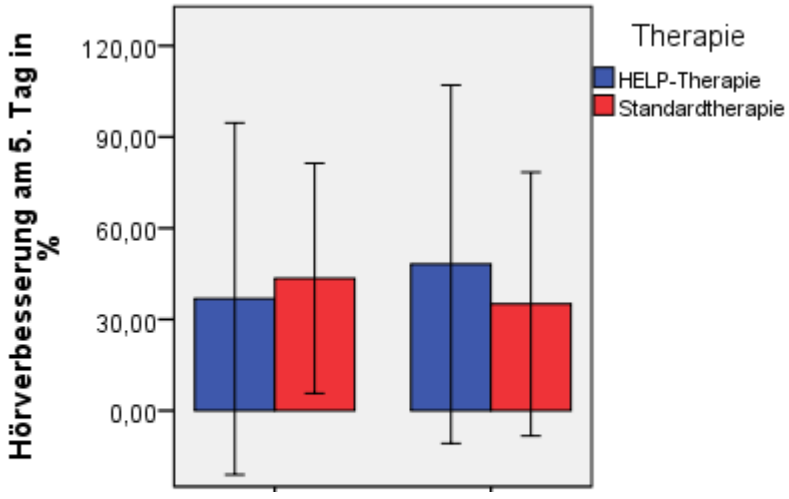


Abb. 21: Therapieergebnis am 5. Tag in Abhängigkeit vom Geschlecht, n= 149

3.2.6 Therapieergebnis in Abhängigkeit von Begleiterscheinungen

Das Therapieergebnis im Vergleich beider Therapien zeigte sich unabhängig davon, ob ein gleichzeitig aufgetretener Schwindel und/oder Tinnitus bei den Patienten bestand. So fand sich bei zusätzlichem Schwindel eine mittlere Hörverbesserung von 23% in der HELP-Gruppe und 33% in der Stennert- Gruppe, bei zusätzlichem Tinnitus eine durchschnittliche Hörerholung von 38% in der HELP-Gruppe und 42% in der Stennert-Gruppe. Wenn die Patienten sowohl von zusätzlichem Schwindel als auch Tinnitus betroffen waren, zeigte sich ebenfalls eine weitgehend ähnliche Hörverbesserung in beiden Therapien, siehe Tabelle 23. Statistisch fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieformen.

	Hörverbesserung bei zusätzlichem Schwindel in %	Hörverbesserung bei zusätzlichem Tinnitus in %	Hörverbesserung bei zusätzlichem Tinnitus und Schwindel in %
HELP-Apherese	22,55 ± 44,79 (n=17)	39,10 ± 60,68 (n= 41)	28,17 ± 46,02 (n=10)
Stennert -Therapie	32,78 ± 45,26 (n=11)	42, 01 ± 39,73 (n=36)	35,92 ± 50,67 (n=7)
Statistische Signifikanz	P= 0,564	P= 0,802	P= 0,753

Tab. 23: Therapieergebnis am 5.Tag abhängig davon ob zusätzlich Schwindel/Tinnitus bestand, n=122

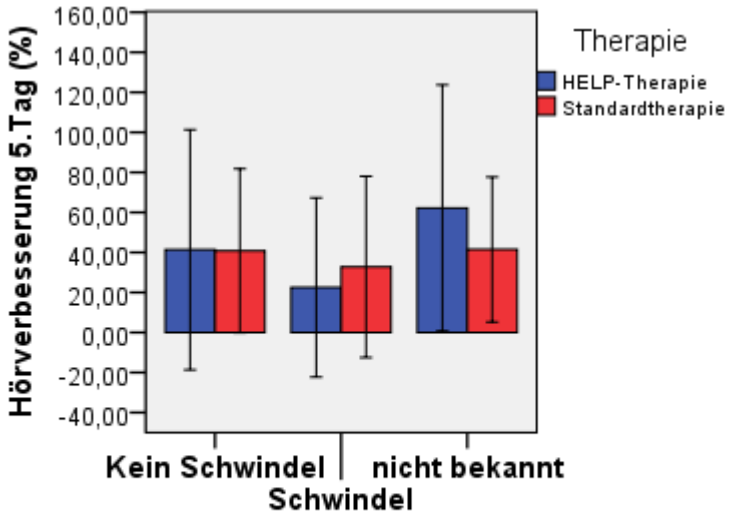


Abb. 22: Therapieergebnis in Abhängigkeit von Schwindelsymptomatik

n= 149

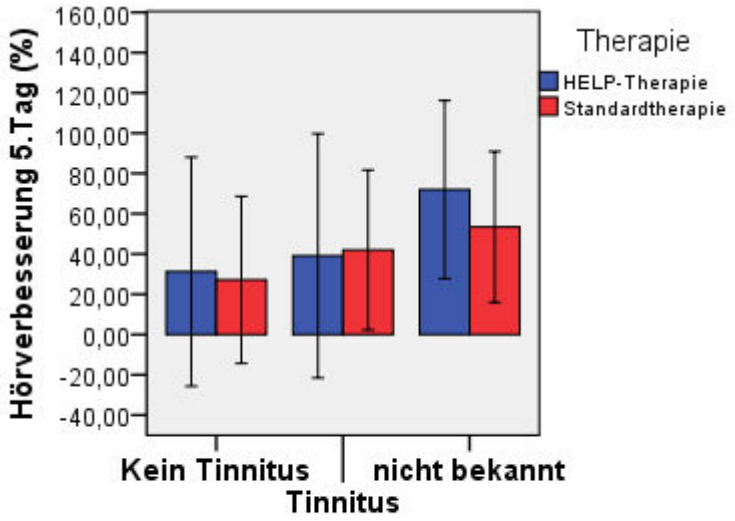


Abb. 23: Therapieergebnis in Abhängigkeit von gleichzeitigem Tinnitus n=151.

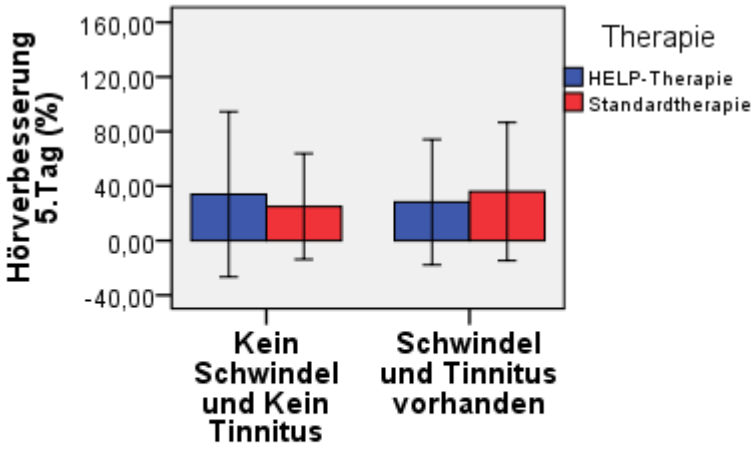


Abb. 24: Therapieergebnis in Abhängigkeit von gleichzeitig bestehendem Tinnitus und Schwindel, n= 17

Im gesamten Untersuchungskollektiv prüften wir, ob gleichzeitig bestehender Schwindel (n=28 im Gesamtkollektiv) einen Einfluss auf die Hörverbesserung hat und somit eventuell die Prognose verschlechtert. Hier fand sich eine Hörverbesserung von 41%, wenn kein zusätzlicher Schwindel (n=96) bestand und eine Erholung der Hörschwelle um 27%, wenn Schwindel als Zusatzsymptomatik vorhanden war. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, p= 0,149. Auch bei Patienten mit zusätzlichem Tinnitus (n= 77 im

Gesamtkollektiv) bestand kein signifikant unterschiedlicher Therapieerfolg im Vergleich zu Patienten ohne gleichzeitigen Tinnitus (n=50); p= 0,245.

Bei Patienten, die sowohl an gleichzeitigem Schwindel als auch an Tinnitus erkrankt waren, fand sich sogar ein fast identischer Therapieerfolg. So erreichten Patienten, die an beiden Begleiterscheinungen litten (n= 17 im Gesamtkollektiv) eine Hörverbesserung von 31,36% und Patienten, die von beiden Erscheinungen verschont geblieben waren (n=40 im Gesamtkollektiv) eine Erholung von 31,74 %. Der Einfluss der Kombination aus Tinnitus und Schwindel auf die Hörverbesserung ist mit einer Wahrscheinlichkeit von p= 0,725 nicht signifikant. Unter dem Vorbehalt, dass auch bei einer bestimmten Anzahl von Patienten (siehe Abb. 22 - 24 und Tab. 24) keine Angabe hierzu vorlag, lässt sich die Vermutung aufstellen, dass die Begleitsymptomatik keinen Einfluss auf den Therapierfolg hat.

Hörverbesserung in Abhängigkeit von Schwindel und Tinnitus in %	Schwindel	Tinnitus	Schwindel und Tinnitus
Vorhanden	26,57± 44,42 (n= 28)	40,46± 51,64 (n=77)	31,36 (n=17)
Nicht vorhanden	41,11± 51,91 (n=96)	29,60± 50,85 (n=50)	31,74 (n= 40)
Signifikanz	p= 0,149	p= 0,245	p=0,725

Tab. 24: Hörverbesserung am 5. Tag in % in Abhängigkeit von Schwindel und Tinnitus im Gesamtkollektiv, n= 173

3.2.7 Therapieergebnis in Abhängigkeit von der Latenzzeit bis Therapiebeginn

Die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Therapie hat auf die Hörverbesserung keinen signifikanten Einfluss. Der negative Korrelationskoeffizient in beiden Therapiegruppen, siehe Tab. 25 und 26, beschreibt eine leichte, jedoch nicht signifikante negative Korrelation. Das bedeutet, je weniger Tage vor Therapie vergangen sind, desto höher die Hörverbesserung. Dieser Zusammenhang entspricht allenfalls einer Tendenz und ist statistisch nicht signifikant (HELP p= 0,179; Stennert p= 0,177).

HELP-Apherese

		Tage vor Therapie	Mittlere Hörverbesserung
Tage vor Therapie	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	1 80	- 0,153 0,179 79
Mittlere Hörverbesserung	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	- 0,153 0,179 79	1 83

Tab. 25: Korrelation zwischen Latenzzeit und Hörverbesserung am 5. Tag, n= 83

Standard -Therapie

		Tage vor Therapie	Mittlere Hörverbesserung
Tage vor Therapie	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	1 77	- 0,176 0,177 60
Mittlere Hörverbesserung	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	- 0,176 0,177 60	1 68

Tab. 26: Korrelation zwischen Latenzzeit und Hörverbesserung am 5. Tag, n=77

3.2.8 Therapieergebnis in Abhängigkeit vom Hörverlust

In der Gruppe von Patienten, die mit der Standardtherapie nach Stennert behandelt wurden, fand sich eine signifikante negative zweiseitige Korrelation zwischen dem Ausgangshörverlust und dem Therapieerfolg am 5. Tag mit einem Korrelationskoeffizienten von –0, 470 und p<0,005, siehe Abb. 25. Das bedeutet, je größer der anfängliche Hörverlust war, desto geringer war die Hörerholung am 5. Tag, siehe Tab. 27. Auch nach zusätzlicher Berücksichtigung des Lebensalters als Einflussfaktor mittels Regressionsanalyse zeigte sich, dass der Ausganghörverlust allein einen signifikanten Einfluss auf das Outcome ausübt (p=0,001).

Standard-Therapie

		Mittlere Hörverbesserung	Mittlerer Hörverlust
Mittlere Hörverbesserung	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	1 68	- 0,470 * < 0,005 68
Mittlerer Hörverlust	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	- 0,470 * < 0,005 68	1 89

Tab. 27: Korrelation zwischen Hörverlust und Hörverbesserung bei der Standard Gruppe, n=68
Die Korrelation ist auf dem Niveau 0,01 (2-seitig) signifikant.

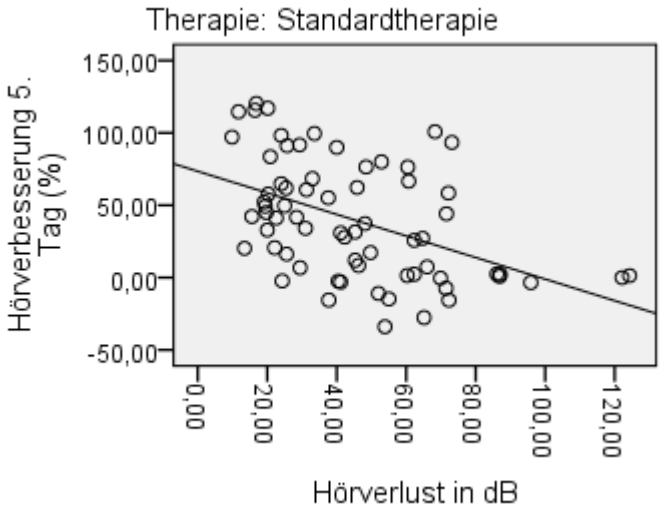


Abb. 25: Streudiagramm für linearen Zusammenhang von Ausmaß des Hörverlustes und Hörverbesserung am 5. Tag in der Standardgruppe, n= 68

In der HELP-Apherese-Gruppe konnte dieser lineare Zusammenhang nicht bestätigt werden. Hier besteht keine signifikante Korrelation (p= 0,240) zwischen Hörverlust und Hörverbesserung. Das bedeutet nicht, dass kein Zusammenhang existiert, sondern lediglich, dass dieser nicht linear ist, siehe Tabelle 28 und Abbildung 26.

HELP-Apherese

		Mittlere Hörverbesserung	Mittlerer Hörverlust
Mittlere Hörverbesserung	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	1 83	- 0,130 0,240 83
Mittlerer Hörverlust	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	- 0,130 0,240 83	1 85

Tab. 28: Korrelation zwischen Hörverlust und Hörverbesserung bei der HELP Gruppe, n=82

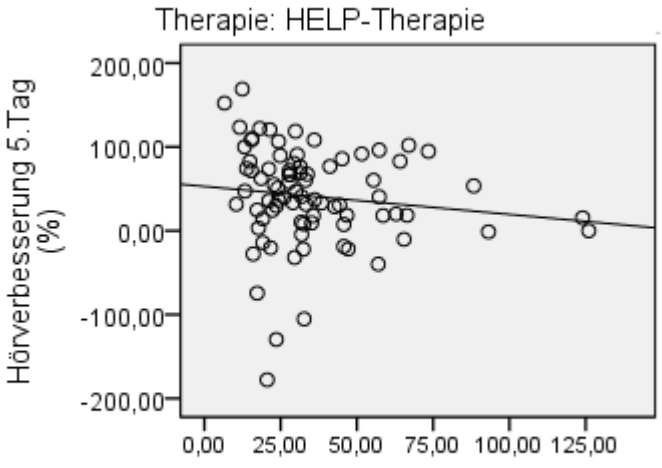


Abb. 26: Streudiagramm für linearen Zusammenhang zwischen Hörverlust in dB und Hörverbesserung am 5. Tag in der HELP-Gruppe, n=83

3.2.9 Therapieergebnis bei Anschlussbehandlung mit der Standardtherapie

Wie bereits oben beschrieben, wurde bei insgesamt 35 Patienten aus der HELP- Gruppe (41%) auf eigenen Wunsch oder nach Therapieversagen eine zusätzliche Standard-Therapie angeschlossen. Die Abbildung 27 und Tabelle 29 stellen den Verlauf dieser Mischgruppe gesondert dar. Von der Mischgruppe erhielt 1 Patient ab dem 2. Tag die Standard -Therapie, 29 Patienten nach dem 5. Tag und 5 Patienten ab dem 10. Tag. Die Grafik zeigt, wie sich vom ersten Tag (Hörverbesserung von –9%) bis zum 30. Tag (Hörverbesserung von 23,29 %) eine deutliche Hörerholung einstellt. Mögliche Ursachen hierfür werden im Diskussionsteil besprochen. Der Unterschied der Hörerholung vom 1. zum 10. Tag (p= 0,022) und 01. zum 30. Tag (p=0,047) ist statistisch signifikant. Es wurde folglich ein signifikant besseres Therapieergebnis am 10. und 30. Tag erreicht.

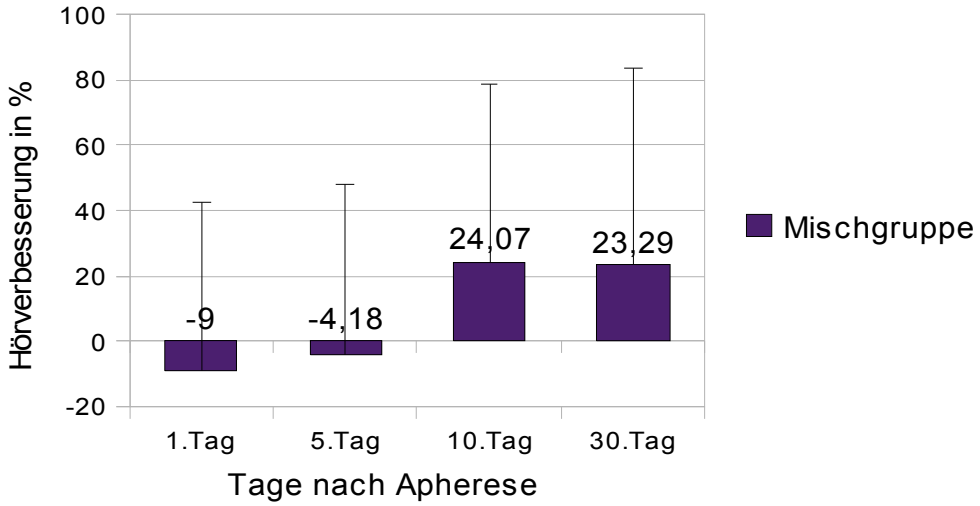


Abb. 27: Hörverbesserung nach zusätzlicher Standardtherapie im zeitlichen Verlauf, n= 35 5.Tag:1Patient zusätzlich Standard; 10.Tag:30Patienten zusätzlich Standard; 30.Tag: 35 Patienten zusätzlich Standard

	Hörverbesserung am 1.Tag in%	Hörverbesserung am 5. Tag in%	Hörverbesserung am 10.Tag in%	Hörverbesserung am 30.Tag in%
Mischgruppe (n= 35)	-9± 51,79	-4,18 ± 52,22	24,07± 54,5	23,29± 60,2

Tab. 29: Hörverbesserung bei Patientengruppe, die kombinierte Therapie bekamen zu allen Zeitpunkten, n=35

3.2.10 Therapieergebnis in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Therapieerfolges zwischen Rauchern und Nicht-Rauchern. So fand sich unter den Rauchern der HELP-Gruppe eine Hörerholung von 52% und der Standard-Gruppe von 59%. Ebenso glichen sich die Hörverbesserungen unter den Nicht-Rauchern, siehe Tabelle 30. Folglich besteht kein signifikanter Unterschied in den Subgruppen Raucher/Nicht-Raucher. Im gesamten Untersuchungskollektiv fand sich eine dezent bessere Erholung der Hörschwelle unter den Rauchern (54%) als unter den Nicht-Rauchern (36%). Dieser Unterschied ist jedoch mit p=0,190 nicht signifikant und könnte allenfalls auf eine Tendenz hindeuten.

	Hörverbesserung bei Rauchern in %	Hörverbesserung bei Nicht-Rauchern in %	Statische Signifikanz	Fehlende Angabe
HELP-Therapie	51,89 ± 66,79 (n=19)	32,17 ± 54,15 (n= 48)	p=0,261	n=16
Standard -Therapie	59, 38 ± 35,68 (n=6)	40,42 ± 41,22 (n=48)	p=0,269	n=14
Statistische Signifikanz	p= 0,728	p= 0,403	-	-
Gesamt	53,69 ± 60,18 (n= 25)	36,29 ± 48,05 (n=96)	p= 0,190	n=30

Tab. 30: Therapieerfolg in Abhängigkeit des Nikotinkonsums, n= 151

3.2.11 Therapieergebnis in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum

Ob die Patienten Alkohol konsumieren oder nicht, machte keinen Unterschied in der Hörverbesserung. So erreichten Patienten, die angaben, gelegentlich Alkohol zu trinken im Gesamtkollektiv eine Hörverbesserung von 41% und Patienten, die diesen verneinten 40%. Ebenso fand sich keine Therapie der anderen überlegen. Sowohl in der Gruppe der Alkohol bejahenden als auch in der antialkoholischen Gruppe fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,944) in der Erholung der Hörschwelle, siehe Tabelle 31.

	Hörverbesserung bei Patienten **mit** Alkoholkonsum in %	Hörverbesserung bei Patienten **ohne** Alkoholkonsum in %	Statistische Signifikanz	Fehlende Angabe
HELP-Apherese	40,26 ± 51,21 (n=49)	39,93 ± 75,22 (n=15)	p=0,988	n=19
Standard Therapie	41, 81 ± 39,62 (n=25)	40,02± 38,69 (n=18)	p=0,883	n=25
Statistische Signifikanz	p= 0,886	p=0,997	-	-
Gesamt	40,78 (n=74)	39,98 (n=33)	p=0,944	n=44

Tab. 31: Therapieerfolg am 5. Tag in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum, n= 151

3.2.12 Therapieergebnis in Abhängigkeit von der Lokalisation

Im Gesamtkollektiv fand sich kein signifikanter Unterschied der Hörverbesserung bei Patienten mit links-und rechtsseitiger Hörminderung (p=0,915). Ebenso wenig unterschieden sich die Therapieerfolge in den einzelnen Therapiegruppen voneinander. So fand sich bei Patienten mit linksseitiger Minderung des Hörvermögens, die mit HELP behandelt wurden eine Verbesserung von 44,5% und bei denen, die mit der Standardtherapie behandelt worden waren von 35% (p= 0,399). Ebenso waren die Hörerholungen bei Patienten mit rechtsseitigem Hörverlust unter den beiden Therapien nicht signifikant verschieden, siehe Tabelle 32.

	Hörverbesserung bei Patienten mit **linksseitigem** Hörverlust in %	Hörverbesserung bei Patienten mit **rechtsseitigem** Hörverlust in %
HELP-Apherese	44,48 ± 55,30 (n=39)	37,95 ± 60,99 (n= 44)
Standard -Therapie	35.06 ± 40,21 (n=36)	44,83 ± 40,52 (n=32)
Statistische Signifikanz	P= 0,399	P= 0,557
Gesamt	39,96 ± 48,56 (n=75)	40,85 ± 53,13 (n=76)

Tab. 32: Therapieergebnis am 5. Tag in Abhängigkeit von der Seite der Hörminderung, n=151

3.2.13 Therapieergebnis in Abhängigkeit von metabolischen Risikofaktoren

Bei Patienten, die an Begleiterkrankungen litten, fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Therapieerfolges der beiden verschiedenen Therapien. So zeigte sich bei den an Hypertonie, Diabetes Mellitus, Hyperurikämie, KHK und an verschiedenen Allergien erkrankten Personen kein signifikanter Unterschied unter den beiden Therapiegruppen, wie Tabelle 33 ausführlich darstellt.

Hörverbes-serungen in %,wenn unten stehende Begleiterkrankung vorhanden	HELP-Apherese	Standardtherapie	Statistische Signifikanz	Fehlende Werte
Hypertonie	31,59 ± 44,06 (n= 30)	31, 64 ± 39,84 (n=43)	P= 0,996	N= 11
Diabetes Mellitus	22, 06 ± 27,38 (n= 7)	19,59 ± 41,49 (n=11)	P=0,881	N=12
Hyperurikämie	31,47 ± 42,70 (n= 7)	36, 34 ± 36,46 (n=9)	P= 0,814	N=13
KHK	26,14 ± 33,65 (n=6)	37,49 ± 41,14 (n=7)	P= 0,595	N= 136
Allergien	62, 07 ± 43,80 (n=16)	60,98 ± 38,48 (n=20)	P=0,938	N=50

Tab. 33: Hörverbesserungen am 5. Tag im Therapievergleich in Abhängigkeit von Begleiterkrankung

Betrachtete man aber das gesamte Untersuchungskollektiv, so fanden sich manche Unterschiede zwischen erkrankten und nicht erkrankten Personen, wie Tabelle 34 und Abbildung 28 aufzeigen. Diese Unterschiede können für mögliche Prognose verschlechternde Faktoren hinweisend sein. Im Folgenden soll auf diese Faktoren gesondert eingegangen werden.

Diabetes Mellitus

Es zeigte sich, dass Patienten, die an Diabetes Mellitus litten, eine signifikant (p= 0,035) schlechtere Hörverbesserung (21%) erreichten als die, die nicht an Diabetes erkrankt waren (42%). Diabetes Mellitus ist demnach ein möglicher Risikofaktor für ein schlechteres Outcome. Jedoch hatten diese beiden Gruppen wie bereits oben beschrieben von vornherein unterschiedliche Ausgangsbedingungen. Wenn man rechnerisch das Alter und den Hörverlust mit einbezog, so war Diabetes Mellitus kein signifikanter Einflussfaktor mehr (p=0,731), siehe Tabelle 34.

Allergien

Des Weiteren zeigten interessanterweise Patienten, die an Allergien litten, eine größere Hörerholung (61,5%) als Patienten, die keine Allergien angaben (35%). Dieser Zusammenhang ist mit p= 0,007 sogar statistisch hoch signifikant. So bezogen wir erneut die Parameter Alter und Hörverlust mit ein und fanden heraus, dass unter dieser Berücksichtigung Allergien keinen signifikanten Einfluss auf die Hörverbesserung haben (p= 0,841), siehe Tabelle 34.

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Es fand sich ein fast signifikant (p= 0,058) besseres Therapieergebnis bei Patienten, die nicht an KHK litten im Vergleich zu denen, die KHK in der Eigenanamnese angegeben hatten. Allerdings konnte diese statistische Signifikanz unter Berücksichtigung von Alter und Hörverlust erneut nicht bestätigt werden (p= 0,239), siehe Tabelle 34. Ob eine arterielle Hypertonie oder eine Hyperurikämie vorlag oder nicht, machte statistisch keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Therapieergebnisses.

	Erkrankte im Gesamtkollektiv	Nicht erkrankte im Gesamtkollektiv	Statistische Signifikanz	Signifikanz unter Berücksichtigung von Alter und Hörverlust
Hypertonie	31,62 ± 41,33 (n=73)	47,38 ± 58,27 (n=67)	p=0,07	p= 0,612
Diabetes Mellitus	20,55 ± 35,76 (n=18)	41,97 ±52,18 (n=121)	p= 0,035	p=0,731
Hyperurikämie	34,21 ± 38,01 (n=16)	40,17 ± 52,38 (n=122)	p=0,580	p= 0,509
KHK	32,25 ± 36,78 (n=13)	83,78 ± 17,65 (n=2)	p=0,058	p= 0,239
Allergien	61,47 ± 40,33 (n=36)	34,99 ± 56,16 (n=65)	p=0,007	p= 0,841

Tab. 34: Hörverbesserung am 5. Tag im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von Begleiterkrankung, n=174

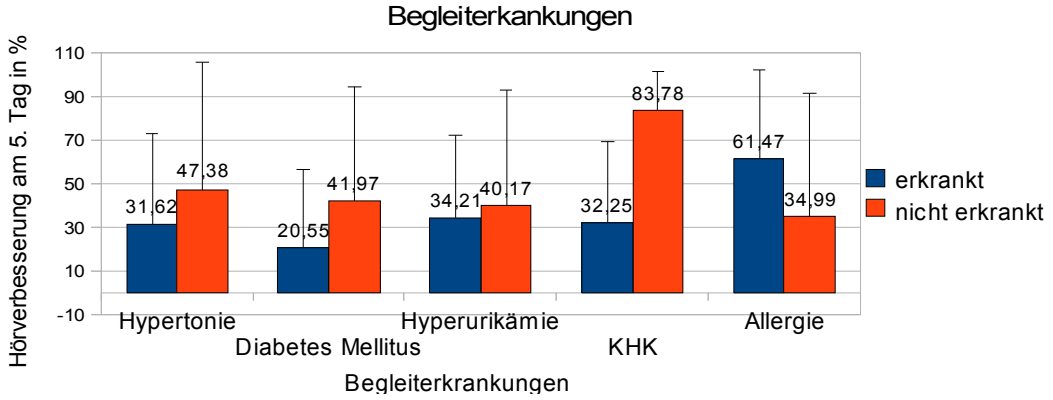


Abb. 28: Hörverbesserung am 5. Tag in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen im Gesamtkollektiv, n=173

3.2.14 Therapieergebnis in Abhängigkeit vom Body Mass Index

Die Berechnung des Body Mass Index konnte wie oben bereits erwähnt nur in der Gruppe der mit HELP-Apherese behandelten Patienten durchgeführt werden, da in dem retrospektiven Patientengut der Standardgruppe die Werte für Gewicht und Größe nicht vorlagen. Hier fand sich ein negativer Korrelationskoeffizient nach Pearson von –0,098 mit einer Signifikanz von p= 0,379. Der negative Koeffizient könnte vermuten lassen, dass mit höherem BMI die Hörverbesserung abnimmt. Diese Korrelation ist jedoch statistisch nicht signifikant und lässt nur Vermutungen zu, siehe Tabelle 35.

		Mittlere Hörverbesserung	Body Mass Index
Mittlere Hörverbesserung	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	1 151	- 0,098 0,379 83
Body Mass Index	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	- 0,098 0,379 83	1 84

Tab. 35: Korrelation zwischen Hörverbesserung am 5. Tag und Body Mass Index in der Help-Apherese Gruppe, n= 83

Weiterhin teilten wir die Patienten in drei Gewichtsklassen ein. Hier fand sich unter den normalgewichtigen Patienten eine mittlere Hörverbesserung am 5. Tag von 45,5 %, bei den übergewichtigen von 42% und bei Patienten mit Adipositas nur noch von 35%, siehe Tabelle 36. Man kann also vermuten, dass starkes Übergewicht das Therapieergebnis negativ beeinflusst. Statistisch hat jedoch die Gewichtsklasse keinen signifikanten Einfluss auf das Therapieergebnis (p= 0,836).

	Normalgewichtig	Übergewichtig	Adipös	Anzahl aller Patienten
Hörverbesserung am 5. Tag in %	45,52 ± 62,18 (n=23)	41,68 ± 58,94 (n=38)	35,16 ± 54,43 (n=22)	N= 83

Tab. 36: Hörverbesserung am 5. Tag in Abhängigkeit von Gewichtsklasse in der Help-Apherese Gruppe n = 83

3.3 Risikofaktoren

Um eventuelle Risikofaktoren für das Auftreten eines akuten idiopathischen Hörsturzes zu identifizieren, untersuchten wir, welche der erhobenen Parameter einen Einfluss auf das Ausmaß des Hörverlustes ausüben [Tab. 37; Abb. 30].

Allergie

Hier fand sich, dass der Faktor Allergie einen signifikanten (p= 0,009) Einfluss auf die Schwere des Hörverlustes ausübt. So zeigte sich, dass die Gruppe der Allergiker eine mittlere Hörminderung von 31dB aufwies, während die Nicht-Allergiker einen Verlust der Hörschwelle um durchschnittlich 45dB erlitten. Diese Differenz ist mit p= 0,002 hoch signifikant. Wenn man das Alter als Einflussfaktor der beiden Gruppen mit berücksichtigt, (Regressionsanalyse) hat das Vorkommen von Allergien nur noch einen fast signifikanten Einfluss auf den Hörverlust (p= 0,06) Der Regressionskoeffizient von –3,999 sagt aus, dass mit dem Vorliegen einer Allergie das Ausmaß des Hörverlustes sinkt, siehe Tabelle 37. Es könnte also der Zusammenhang bestehen, dass bei dem Vorhandensein einer Allergie der mittlere Hörverlust geringer ist, als wenn dies nicht der Fall ist.

Schwindel

Darüber hinaus stellten wir über einen Vergleich der mittleren Hörverluste fest, dass Patienten mit Schwindel durchschnittlich eine statistisch signifikant (Schwindel p= 0,008) größere Hörminderung erfahren hatten, als Patienten ohne Schwindel [Tab. 37]. Berücksichtigt man hier allerdings wiederholt das Alter mittels einer Regressionsanalyse mit, so ist der Einfluss des Vorliegen von Schwindel bei Patienten nicht mehr signifikant (p= 0,339) [Tab. 37]. Der Regressionskoeffizient von 2,32 sagt aus, dass bei Vorhandensein von Schwindel der Hörverlust steigt, jedoch nur mit einer Signifikanz von p= 0,339.

Fibrinogenwert

Welcher Parameter außerdem einen Einfluss auf die Höhe des Hörverlustes zu haben scheint, ist der Fibrinogenwert im Blut der Patienten. An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass

dieser nur von der HELP-Gruppe vorlag. Hier fand sich ein signifikant (p=0,028) größerer Hörverlust bei Patienten mit Fibrinogenwerten >3,04g/l (41dB) als bei Patienten mit Werten <3,04g/l (30dB) [Tab. 37]. Außerdem korreliert der Fibrinogenlaborwert linear mit dem Ausmaß des Hörverlustes mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,377 und einer Wahrscheinlichkeit von p= 0,001, siehe Abbildung 29. Es besteht eine signifikante zweiseitige positive Korrelation, d. h. je höher der Fibrinogenwert, desto höher ist auch der Hörverlust. Unter Einbezug des Alters der beiden Gruppen ist die Höhe des Fibrinogens im Blut noch immer ein hoch signifikanter Einflussfaktor auf den Hörverlust (p= 0,001), siehe Tabelle 37. Der stark positive Regressionskoeffizient sagt aus, dass mit höherem Wert ein höherer Hörverlust einhergeht, was bereits der Aussage der Korrelationsrechnung entspricht.

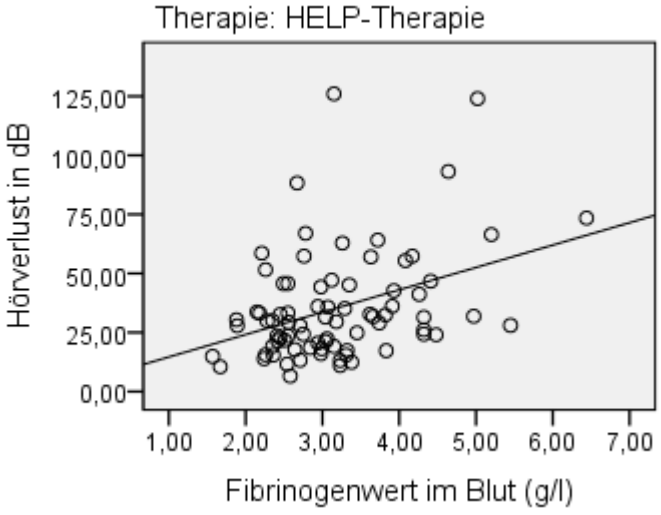


Abb. 29: Streudiagramm für Zusammenhang zwischen dem Laborwert von Fibrinogen und dem Hörverlust in dB

Hypertonie

Außerdem zeigte sich das Vorliegen einer Hypertonie als signifikanter Einflussfaktor (p= 0,018). Patienten, bei denen eine Hypertonie vordiagnostiziert war, (n=84) wiesen einen mittleren Hörverlust von 44,87 dB auf, während bei der gesunden Vergleichsgruppe (n=76) ein Verlust um 35,77dB nachweisbar war. Berücksichtigte man jedoch das unterschiedliche Alter der beiden Gruppen, war die Hypertonie als Einflussfaktor nicht mehr signifikant (p=0,881).

Diabetes Mellitus

Des Weiteren konnten wir feststellen, dass Patienten mit Diabetes Mellitus (Hörverlust von 59dB) einen signifikant (p=0,010) höheren mittleren Hörverlust erlitten, als Patienten, die nicht an Diabetes erkrankt waren (Hörverlust von 38 dB). Unter Berücksichtigung des Alters war dieser Unterschied jedoch nicht mehr signifikant (p= 0,849), siehe Tabelle 37.

	Mittlerer Hörverlust in dB	Statistische Signifikanz	Signifikanz unter Berücksichtigung von Alter	Regressions-koeffizient
Patienten mit Allergien	30,83 ± 15,12 (n=42)	p= 0,002	p=0,06	-3,999
Patienten ohne Allergien	45,20 ± 27,61 (n=74)			
Patienten mit Schwindel	50,02 ± 31,91 (n=33)	p= 0,008	p=0,339	2,32
Patienten ohne Schwindel	36,98 ± 21,89 (n=112)			
Low-Value-Fibrinogen	29,53 ± 17,14 (n=39)	p= 0,028	p=0,001	10,088
High-Value-Fibrinogen	40,90 ± 26,76 (n=40)			
Patienten mit Hypertonie	44,87 ± 26,14 (n=84)	p=0,018	p=0,881	-0,479
Patienten ohne Hypertonie	35,77 ± 22,20 (n=76)			
Patienten mit Diabetes Mellitus	58,80 ± 30,53 (n=19)	p= 0,010	p=0,849	0,583
Patienten ohne Diabetes Mellitus	38,14 ± 22,91 (n=140)			

Tab. 37: Mittlerer Hörverlust (dB) in Abhängigkeit von Allergien, Schwindel, Fibrinogenwert, Hypertonie und Diabetes Mellitus

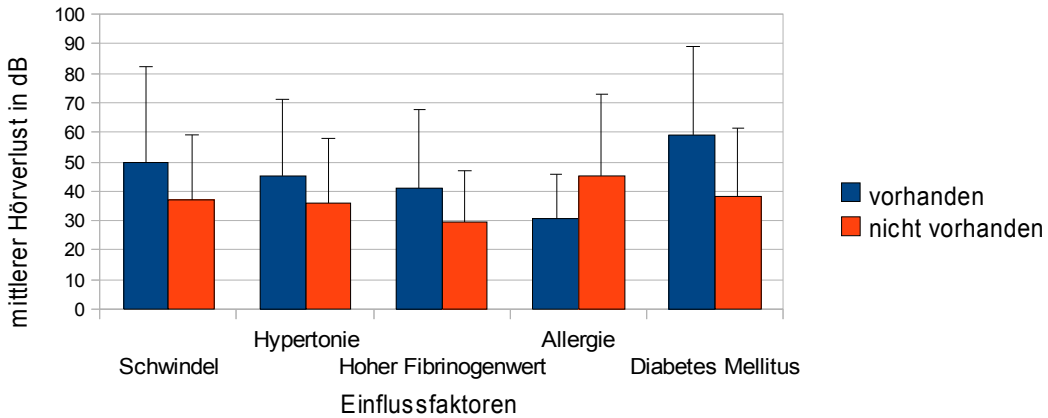


Abb. 30: Mittlerer Hörverlust in Abhängigkeit von dem Vorhandensein von Schwindel, Hypertonie, hohem Fibrinogenwert, Allergie und Diabetes Mellitus

Lebensalter

In dem Gesamtkollektiv besteht außerdem eine positive zweiseitig signifikante Korrelation nach Pearson mit einem Korrelationskoeffizient von 0,192 und p= 0,011. Das bedeutet, dass, je höher das Alter der Patienten, desto höher der Hörverlust auf dem betroffenen Ohr. Sowohl Alter als auch Hörverlust sind nach dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest in der Gesamtheit und in den einzelnen Therapiegruppen normalverteilt, siehe Abbildung 31.

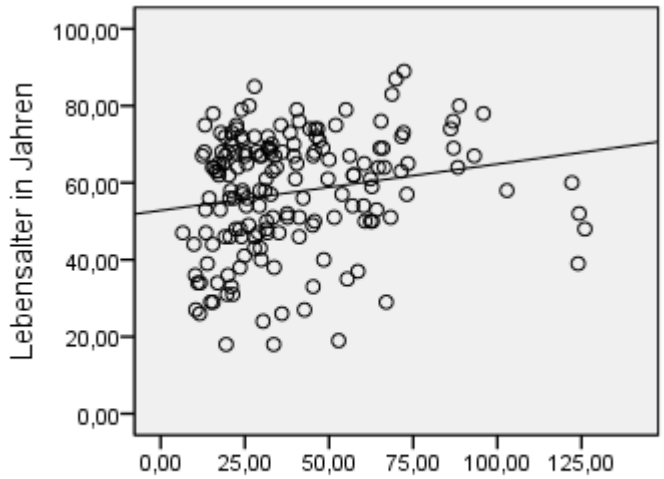


Abb. 31: Streudiagramm für Zusammenhang von Alter und Hörverlust in dB im Gesamtkollektiv, n=173

Alle übrigen erhobenen Parameter wurden getestet und haben keinerlei signifikanten Einfluss auf den Hörverlust und werden hier nicht einzeln aufgelistet.

3.4 Prognosefaktoren

In dem Kapitel 3.2 untersuchten wir unsere erhobenen Parameter hinsichtlich ihres Einflusses auf die Hörverbesserung der Patienten. Einflussfaktoren auf das Outcome sind bedeutend, um eine mögliche Prognose für die Patienten vorherzusagen. Hier sollen nun noch einmal zusammengefasst die Parameter dargestellt werden, die in unterschiedlichem Ausmaß einen Einfluss auf die Prognose der Patienten haben.

Der Schweregrad ist in der Standardgruppe ein hoch signifikanter beeinflussender Faktor auf die Hörverbesserung (p = 0,007), während er in der HELP-Gruppe keinen signifikanten Einfluss hat. Des Weiteren hat die Art des Hörverlustes einen signifikanten Einfluss auf die

Prognose der Patienten im Gesamtkollektiv (p= 0,03). So wiesen Patienten mit Hoch- oder Mitteltonverlust ein besseres Outcome auf als die anderen Patienten. Darüber hinaus stellt das Lebensalter bei Auftreten des Hörsturzes einen bedeutenden prognoseverändernden Faktor dar. Hier besteht in der Standardtherapie-Gruppe eine signifikante (p<0,005) Korrelation: Je geringer das Alter, desto besser ist die Prognose (Korrelationskoeffizient nach Pearson von –0,421). In der HELP -Gruppe war diese Assoziation jedoch nicht signifikant. Außerdem ist der anfängliche Hörverlust ein wichtiges Prognosekriterium für das Outcome der Patienten. Hier besteht, jedoch nur in der Standardgruppe, eine signifikante negative Korrelation (-0,470) zwischen Ausgangshörverlust und dem Therapieerfolg, d.h. je größer der Hörverlust, desto geringer ist die Hörerholung am 5. Tag. Hinweise, jedoch ohne statistische Signifikanz fanden wir dafür, dass das Vorliegen von Diabetes Mellitus oder KHKsowie das Fehlen von Allergien die Prognose verschlechtern (siehe Kapitel 3.2.13) könnten.

Den Einfluss, den bestimmte Laborkonstellationen auf das Outcome der Patienten haben, untersuchten wir ebenfalls, siehe Kapitel 3.5. Zusammenfassend scheint sowohl der Fibrinogenwert als auch der LDL-Cholesterin-Wert der Patienten eine Wirkung auf die Hörerholung zu haben. So zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit niedrigen Fibrinogenwerten eine bessere Hörerholung als in der Gruppe mit Fibrinogenwerten > 3,04 g/l. Dieser Unterschied wies jedoch mit p= 0,071 keine statistische Signifikanz auf. Ähnlich verhielt es sich mit der Gruppe von Patienten mit LDL-Werten <3,365 mmol/l. Bei diesen fand sich ebenfalls eine Überlegenheit im Hinblick auf das Therapieergebnis gegenüber jenen, die Werte >3,365 mmol/l aufwiesen, jedoch gleichfalls statistisch grenzwertig nicht signifikant mit p= 0,051, siehe Kapitel 3.5 *Auswertung der Laborparameter*. Laborwerte im Blut der Patienten könnten demnach Aufschluss über deren Outcome und damit die Prognose geben.

3.5 Auswertung der Laborparameter

Die Auswertung verschiedener Laborparameter konnte ebenfalls nur für die HELP-Apherese-Gruppe durchgeführt werden, da die Laborwerte des retrospektiven Patientenguts der mit Standardtherapie behandelten Patienten nicht bekannt sind. Folglich war hier kein Vergleich beider Therapien und ihrer Hörverbesserungen untereinander möglich. Stattdessen werteten wir Subgruppenanalysen aus, indem wir anhand der Laborwerte vor Therapiebeginn eine

Einteilung in zwei Gruppen definierten und diese beiden Gruppen innerhalb derselben Therapie verglichen. Als Cut- Off- Wert wählten wir den Median des jeweiligen Laborwertes (Fibrinogen 3,04 g/l; LDL-Cholesterin 3,365 mmol/l)

Fibrinogen

So zeigte sich in der Gruppe der niedrigen Fibrinogenwerte interessanterweise an allen Zeitpunkten eine bessere Hörerholung als in der Gruppe der höheren Fibrinogenwerte. Am ersten Tag nach Therapiebeginn fand sich in der Gruppe der Fibrinogenwerte <3,04 g/l eine Hörverbesserung von 37%, während es bei der Gruppe der Fibrinogenwerte >3,04 g/l nur zu einer Erholung von 15% kam. Dieser Unterschied ist jedoch grenzwertig nicht signifikant, p= 0,071 [Tab. 41]. Auch an den anderen Zeitpunkten nach Therapiebeginn ist die Gruppe der niedrigen Fibrinogenwerte der anderen leicht überlegen, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Berücksichtigt man mittels der Regressionsanalyse die Faktoren Alter und anfänglichen Hörverlust, so konnten wir feststellen, dass der Fibrinogenwert keinen signifikanten Einfluss auf die Hörerholung zeigte [Tab. 38; Abb. 32].

	1. Tag Hörverbesserung (%)	5. Tag Hörverbesserung (%)	10. Tag Hörverbesserung (%)	30. Tag Hörverbesserung (%)
Fibrinogen < 3,04 g/l	37,41 ± 55,79 (n=38)	50,13 ± 65,63 (n=39)	64,49 ± 58,62 (n=38)	65,07 ± 51,86 (n=35)
Fibrinogen > 3,04 g/l	14,91 ± 52,89 (n=40)	33,08 ± 51,60 (n=39)	54,88 ± 52,29 (n=37)	52,49 ± 65,92 (n=33)
Signifikanz	p= 0,071	p= 0,206	p=0,456	p= 0,387
Signifikanz unter Berücksichtigung von Alter und Hörverlust	p=0,925	p=0,818	p=0,350	p=0,576

Tab. 38: Hörverbesserung an allen Zeitpunkten in Abhängigkeit von Fibrinogen-Wert (innerhalb der HELP-Apherese)

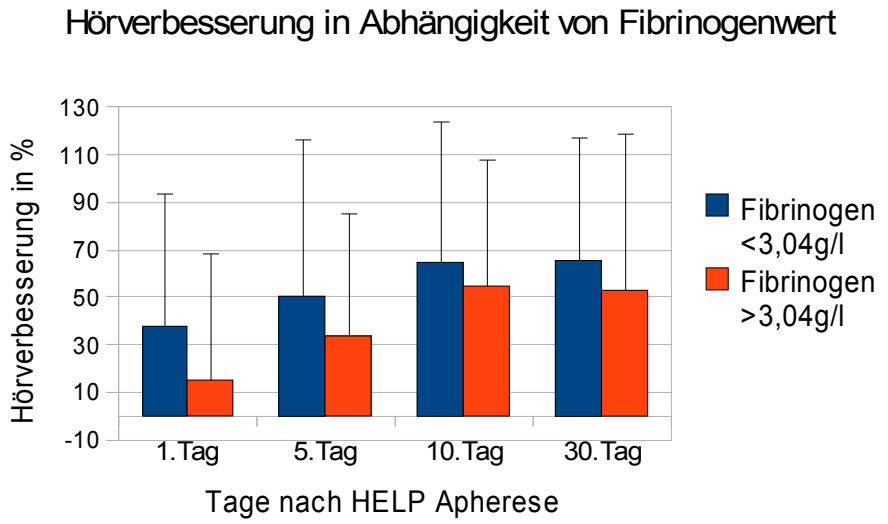


Abb. 32: Hörverbesserung an allen Zeitpunkten in Abhängigkeit von Fibrinogenwert

LDL-Cholesterin

In der Gruppe der Patienten mit LDL-Cholesterinwerten < 3,365 mmol/l zeigte sich im Vergleich zu den Patienten mit Werten > 3,365 mmol/l ebenfalls eine Überlegenheit in den Hörerholungen. Am 5. Tag erreichten Patienten mit hohen Werten eine Hörverbesserung von 29%, während die Personen mit niedrigen LDL-Cholesterinwerten eine Erholung der Hörschwelle um 55% aufwiesen. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch grenzwertig signifikant mit p= 0,051.

Wie Tabelle 39 und Abbildung 33 darstellen, zeigte sich diese Gruppe auch an den anderen Zeitpunkten leicht überlegen, hier jedoch ohne statistische Signifikanz. Bezieht man Alter und Hörverlust der Gruppen anhand einer Regressionsanalyse mit ein, so findet sich das LDL-Cholesterin nicht mehr als signifikanter Einflussfaktor für das Therapieergebnis.

	1. Tag Hörverbesserung (%)	5. Tag Hörverbesserung (%)	10. Tag Hörverbesserung (%)	30.Tag Hörverbesserung (%)
LDL < 3,365 mmol/l	34,04 ± 58,62 (n=40)	54,75 ± 54,62 (n=40)	67,75 ± 47,53 (n=41)	65,85 ± 52,83 (n=37)
LDL >3,365 mmol/l	18,51 ± 49,60 (n=40)	29,42 ± 59,64 (n=40)	52,91 ± 61,90 (n=36)	49,93 ± 63,27 (n=34)
Signifikanz	p=0,205	**p=0,051**	p=0,247	p=0,256
Signifikanz unter Berücksichtigung von Alter und Hörverlust	p=0,188	p=0,108	p=0,242	p=0,450

Tab. 39: Hörverbesserungen an allen Zeitpunkten, in Abhängigkeit von LDL-Cholesterin- Wert (innerhalb der HELP-Apherese Gruppe)

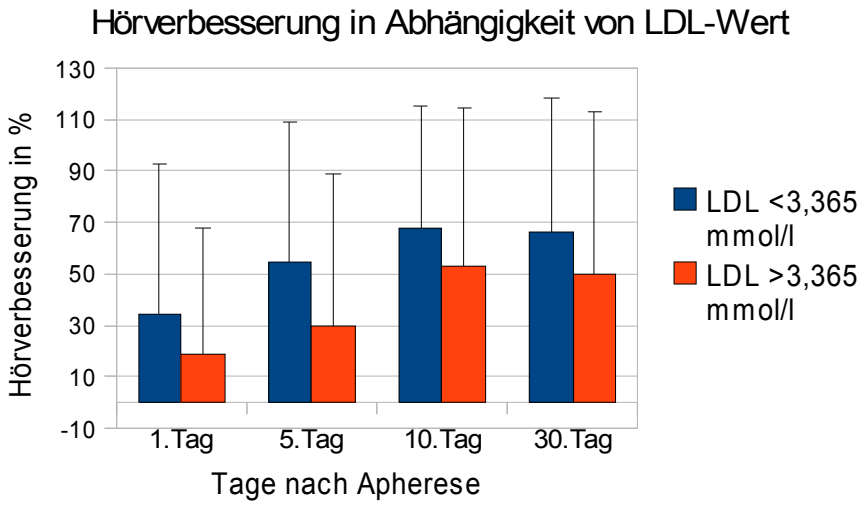


Abb. 33: Hörverbesserung an allen Zeitpunkten, in Abhängigkeit von LDL- Wert

Hämatokrit und Hämoglobin

Die Einteilung der Patienten nach ihrem Hämatokrit und ihrem Hämoglobinwert ergab keine signifikanten Unterschiede in der Hörverbesserung. So zeigten Patienten mit Hämatokritwerten > 47,05% weitgehend die gleichen Therapieergebnisse, wie Patienten mit einem Hämatokrit < 47,05%. Ebenso waren die Ergebnisse bei Patienten mit Hämoglobinwerten >9,0mmol/l und jenen mit Werten <9,0mmol/l nicht verschieden, siehe Tabelle 40 und 41. Auch hier wurde als Schwellenwert der Median der Laborwerte verwendet.

	1. Tag Hörverbesserung (%)	5. Tag Hörverbesserung (%)	10.Tag Hörverbesserung (%)	30.Tag Hörverbesserung (%)
Hämatokrit < 47,05%	29,78 ± 33,54 (n=41)	42,62 ± 45,43 (n=42)	61,47 ± 40,27 (n=42)	55,91 ± 51,88 (n=39)
Hämatokrit > 47,05%	21,80 ± 69,02 (n=42)	39,37 ± 69,32 (n=41)	57,66 ± 67,85 (n=37)	58,24 ± 64,92 (n=34)
Signifikanz	P= 0,506	P= 0,801	P= 0,759	P= 0,865

Tab. 40: Hörverbesserung an allen Zeitpunkten, in Abhängigkeit des Hämatokrits innerhalb der HELP-Apherese Gruppe)

	1. Tag Hörverbesserung (%)	5. Tag Hörverbesserung (%)	10.Tag Hörverbesserung (%)	30.Tag Hörverbesserung (%)
Hämoglobin <9,0mmol/l	31,66 ± 59,94 (n=40)	41,78 ± 58,74 (n=40)	64,61 ± 49,13 (n=40)	58,62 ± 61,20 (n=35)
Hämoglobin ≥9,0mmol/l	21,00 ± 49,41 (n=41)	41,05 ± 59,05 (n=41)	55,58 ± 60,43 (n=38)	58,59 ± 55,34 (n=36)
Signifikanz	P= 0,386	P= 0,956	P= 0,473	P=0,998

Tab. 41: Hörverbesserung an allen Zeitpunkten in Abhängigkeit des Hämoglobinwertes (innerhalb der Help-Apherese Gruppe)

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

Für die vorliegende Arbeit wurden 85 Patienten mit einem akuten einseitigen Hörsturz im Rahmen einer Studie mit der HELP-Apherese behandelt und ausgewertet. Als Hauptmerkmal für die Effektivität der therapeutischen Behandlung wurde die Hörverbesserung auf dem betroffenen Ohr anhand des Reinton-Audiogramms festgelegt.

Verglichen wurden die Ergebnisse dieses Patientenkollektivs mit einer historischen Kontrollgruppe (n=89), das bedeutet einem retrospektiven Patientengut. Hier sollte erwähnt werden, dass bei einer solchen Methodik der Vergleich unvollständiger ist als bei randomisierten Studien. Da zum Zeitpunkt der Behandlung des retrospektiven Patientenguts noch kein Studiendesign diesbezüglich bestand, gab es in dieser Gruppe weniger Tonaudiogramme als in der anderen und nicht das gleiche Ausmaß an Labordaten. Um die Hörkurven dieser Patientengruppe möglichst zu vervollständigen, wurden niedergelassene HNO-Ärzte kontaktiert, die die ambulante Weiterbetreuung übernommen hatten. Hinsichtlich der Labordaten beschränkten wir uns in der Auswertung auf die HELP- Gruppe. Zudem muss gesagt werden, dass bei retrospektiven Vergleichen, der resultierende Unterschied in der Hörverbesserung und anderen Vergleichsparameter rein theoretisch auch nur auf dem unterschiedlichen Zeitpunkt basieren könnte.

Die Messgrenze des in der Universitätsklinik verwendeten Audiometers erfasste Werte bis 130dB. Werte, die darüber lagen (>130dB) und nicht mehr messbar waren, wurden als 140dB definiert, da für die statistische Analyse absolute Zahlen erforderlich waren. Jedoch sind höhergradige Abstufungen auch nicht sinnvoll, da bereits ab >90dB eine grenzwerte Taubheit besteht und die Einteilung demnach einer klinischen Logik entspricht.

Zur besseren Interpretation der erhobenen Daten, muss man die beiden Kontrollgruppen genauer betrachten. So waren Lebensalter und Hörverlust in der Standardgruppe durchschnittlich höher als in der HELP -Gruppe. Diese Inhomogenität führt ebenfalls zu einer Ungenauigkeit im Vergleich. Wir berücksichtigten dies, indem wir mittels Regressionsanalysen Alter und Hörverlust als Einflussfaktoren mit einbezogen, um so den eigentlichen Therapieeffekt zu messen. Ursächlich hierfür ist sicherlich auch die Tatsache,

dass zur damaligen Zeit nur ausgeprägte Hörverluste von den Hausärzten zur stationären Behandlung überwiesen wurden. Unkomplizierte Krankheitsfälle oder jüngere Patienten konnten im ambulanten Setting durch niedergelassene Haus- und HNO-Ärzte betreut werden.

Als ein Nachteil des Studiendesigns ist die Möglichkeit einer zusätzlichen Infusionstherapie nach Stennert bei Patienten, bei denen sich nach der Apherese keine Besserung zeigte oder auf dringenden Wunsch, zu nennen. Diese Tatsache hatte eine Patientengruppe zur Folge, die beide Therapien erhalten hatten, was den Vergleich im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen letztendlich erheblich einschränkte und uns zwang, primär den 5. Tag als Vergleich heranzuziehen. Aus ethischen Gründen war diese zusätzliche Therapie jedoch unumgänglich, da diese keinem Patient mit hohem Leidensdruck verwehrt werden konnte.

Die damit verbundenen imanenten Schwächen der Studie wurden so gut wie möglich versucht, rechnerisch auszugleichen. Von Bedeutung sind die Erwähnung dieser und die Empfehlung einer prospektiven randomisierten Studie für die Zukunft, die optimalerweise einen dritten Arm im Sinne einer Negativkontrolle (ohne Therapie) enthalten sollte. Die schwierige bzw. nahezu unmögliche Realisierbarkeit einer solchen Studie wird in diesem Kapitel noch diskutiert.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Der akute idiopathische Hörsturz ist definiert als einseitige Innenohrfunktionsstörung ohne erkennbare Ursache und plötzlichem Auftreten innerhalb von Sekunden bis Stunden.

Die stark wachsende Zahl an Publikationen hierzu beschäftigt sich vorwiegend mit der Frage der Ätiologie des Hörsturzes und der damit in Zusammenhang stehenden zielgerichteten Therapie, die trotz sehr vieler Studien noch unklar ist. Hinzu kommt die in ihrem Ausmaß vielfach diskutierte Spontanheilung bei Hörsturzpatienten, die den Vergleich von zwei Therapien oftmals schwierig gestaltet und sogar die weitreichende Frage aufwirft, ob überhaupt ein Vorteil durch eine Behandlung entsteht.

Die vorliegende Arbeit versuchte, anhand eines Vergleiches der HELP-Apherese mit der Standardtherapie bei Hörsturzpatienten neue Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit zu erlangen und gleichzeitig Risikofaktoren und prognosebeeinflussende Faktoren zu identifizieren und somit neue Erkenntnisse für den klinischen Alltag zu gewinnen.

4.2.1 Die Frage nach der Ätiologie und möglichen Risikofaktoren

Die am häufigsten diskutierten Ätiologien sind die Durchblutungsstörung, immunpathologische Mechanismen und virale Infektionen von Innenohrstrukturen (Nakashima u. a. 1994; M Suckfüll u. a. 2002). Das klinische Erscheinungsbild mit plötzlichem, einseitigen Beginn und die Tatsache, dass die Kochlea von einer funktionellen Endarterie (A. labyrinthi) versorgt wird, unterstützen die Annahme der vaskulären Genese (Canis u. a. 2008b).

Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass die kochleäre Mikrozirkulation besonders störanfällig ist und minimale Veränderungen im Blutfluss zu Funktionsstörungen des Corti Organs führen können (M. R. Miller & Beck 1988; J. M. Miller u. a. 1995). Außerdem steht fest, dass erhöhte Plasmaviskosität den Blutfluss negativ beeinflusst. Dieser ist umgekehrt proportional zur Blutviskosität, welche abhängig ist vom Hämatokrit, der Serumviskosität, der Erythrozytenaggregation und der Verformbarkeit der Erythrozyten (Bianchin u. a. 2010). Ein Protein, das bedeutenden Einfluss auf die Plasmaviskosität ausübt, ist Fibrinogen. Nicht nur dadurch, dass es mit seiner Größe von 340 kDa die Viskosität erhöht, sondern auch durch die Induktion der Aggregation von Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten. Dies geschieht, indem Fibrinogen an die Erythrozytenmembran bindet, dort eine Ladungsverschiebung an der Membran bewirkt und so die Erythrozytenaggregation untereinander fördert. Hier scheinen Größe, Gewicht und elektrische Ladung von Plasmaproteinen zu bestimmen, ob diese an Erythrozyten binden können. Von Bedeutung ist hier, dass LDL-Cholesterin ebenfalls ein aggregationsförderndes Protein ist, während HDL-Cholesterin zwar an Erythrozyten bindet, hier jedoch keine Aggregation induziert, sondern im Gegenteil andere Plasmaproteine daran hindert und somit die Aggregation senkt (Assayag u. a. 2005; Slyper u. a. 2005). In Vitro Experimente demonstrierten in diesem Zusammenhang, dass hinsichtlich der Plasmaviskosität eine Reduktion von Fibrinogen einen größeren Einfluss hat, als die Senkung von LDL oder Triglyzeriden. Sie beschrieben eine Verminderung der Plasmaviskosität um 20% durch die Reduktion von Fibrinogen (Otto C. u. a. 1995). Somit hat ein hoher Fibrinogenspiegel eine bedeutende Veränderung der Plasmaviskosität zur Folge, was zu einer Beeinträchtigung der Perfusionen von Organen führen kann. Dies geschieht einerseits durch die Formation von Thrombosen und andererseits durch die Einschränkung des Blutflusses selbst (M Suckfüll u. a. 2002).

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass der Fibrinogenwert der Patienten einen signifikanten Einfluss auf das Ausmaß des Hörsturzes hat. Es fand sich eine signifikante Korreation von Fibrinogenlaborwert und Hörverlust in Dezibel, was bedeutet, dass mit steigendem Fibrinogenspiegel im Blut auch der Hörverlust der Patienten größer ausfiel. Außerdem teilten wir die Patienten anhand des Medians der Fibrinogenlaborwerte (3,04 g/l) in zwei Gruppen ein. Die Gruppe mit dem höheren Fibrinogenspiegel hatte einen signifikant größeren Hörverlust (41dB) als die Gruppe der Patienten mit niedrigen Fibrinogenwerten (30dB).

Auch Suckfüll und Kollegen konnten zeigen, dass bei Patienten mit akutem idiopathischem Hörsturz im Vergleich zu einer Kontrollgruppe deutlich erhöhte Fibrinogenspiegel vorlagen. So fanden sich bei 19% der Hörsturzpatienten pathologisch erhöhte Werte von > 4,0g/l, während dies in der Kontrollgruppe nur in 5,6% der Fälle auftrat (M Suckfüll u. a. 2002). Andere Studien demonstrierten bereits den signifikanten Zusammenhang zwischen Plasma-Fibrinogen und kardiovaskulären Ereignissen, inklusive Herzinfarkten und Schlaganfällen (Lip 1995; Maresca u. a. 1999). Bei Patienten mit chronischer Hörminderung ist der Zusammenhang von rheologischen Parametern und der Reintonschwelle bereits in mehreren Studien belegt.

So fanden Gatehouse et al und Browning et al gleichermaßen einen Zusammenhang zwischen der Plasmaviskosität und einer chronischen Hörminderung (Browning u. a. 1986; Gatehouse & Lowe 1990).

Ciuffetti et al fanden signifikant erhöhte Werte von Vollblut- und Erythrozytenflitrierbarkeit bei Patienten mit akutem Hörsturz im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Ciuffetti u. a. 1991).

Ohinata et al konnten ähnliche Ergebnisse für die akute Hörminderung liefern, sie fanden erhöhte Vollblut-und Plasmaviskosität bei Hörsturzpatienten, hoben die Bedeutung der Erhebung von rheologischen Parametern in der Klinik hervor und postulierten ebenfalls einen Zusammenhang mit einer möglichen Ätiologie des akuten Hörsturzes (Ohinata u. a. 1994).

Auch Maass und Kollegen zeigten auf, dass erhöhte Blutviskosität und Koagulabilität pathogenetische Faktoren bei der Entstehung des Hörsturzes darstellen (Maass 1982).

Die Heterogenität des Ausmaßes des Hörverlustes, sowie die unterschiedlichen Resultate der verschiedenen therapeutischen Ansätze legen die Vermutung nahe, dass dem Hörsturz eine

multimodale Pathogenese zugrunde liegt und nicht ausschließlich eine Ursache der Auslöser ist. Unsere Ergebnisse unterstützen die bereits erörterten Überlegungen, dass Fibrinogen eine bedeutende Rolle in der Genese zukommt und machen es damit zu einem wahrscheinlichen Risikofaktor für die Entstehung des akuten Hörsturzes.

Ein weiterer in Studien besonders gut untersuchter Risikofaktor ist die Hyperlipidämie, obwohl hierzu auch kontroverse Studienergebnisse existent sind. Wir konnten in unserer Arbeit im Gegensatz zu Fibrinogen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem LDL-Cholesterin-Wert im Blut und dem Ausmaß des Hörverlustes feststellen und konnten somit keine Evidenzen für LDL als Risikofaktor finden. In anderen Studien konnte allerdings nachgewiesen werden, dass erhöhte LDL-Werte sich negativ auf die kochleäre Durchblutung auswirken. So fanden Saito et al mittels Tierexperimenten an Meerschweinchen heraus, dass erhöhte Fettwerte im Blut zu einer vakuolären Degeneration der Gefäße im Bereich der Stria vascularis führten und die Reintonhörschwelle der Tiere sich um 10-20dB verschlechterte (T. Saito u. a. 1986). Ebenso konnten Satar et al und Kashiwado et al anhand von Tierexperimenten nachweisen, dass Hypercholesterinämie zu Funktionsstörungen der Stria vascularis und der äußeren Haarzellen führte (Kashiwado u. a. 1994; Satar u. a. 2001). Außerdem konnten Fessenden et al aufzeigen, dass die Durchblutung der Kochlea durch das Stickstoffmonoxid (NO)-System reguliert wird (Fessenden & Schacht 1998). Da jedoch LDL-Cholesterin das Endothel schädigt, wird die Freisetzung von NO reduziert und somit einer Vasodilatation entgegen gewirkt. Die Ursache scheint eine erhöhte Lipidperoxidation in der Gefäßwand mit der Folge einer reduzierten NO-Synthese zu sein (Zeiher u. a. 1993; Feron u. a. 2001). Eine darüber hinaus gehende Auswirkung hat LDL zusätzlich direkt auf die äußeren Haarzellen des Innenohrs durch eine Ablagerung in den Zellmembranen. Dies führt zu einer erhöhten Membranrigidität und beeinflusst die Motilität der Haarzellen (Nguyen & W E Brownell 1998). Auch wenn unsere Arbeit keine Hinweise für LDL-Cholesterin als Risikofaktor finden konnte, weisen viele Studien darauf hin, dass LDL einen negativen Einfluss auf die Innenohrfunktion hat.

Einen signifikanten Zusammenhang zwischen weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes Mellitus, KHK, Hypertonie, Nikotinkonsum) und dem Auftreten des Hörsturzes konnten wir nicht feststellen. Es fand sich lediglich eine Tendenz, dass Nicht-Diabetiker (38dB) weniger ausgeprägte Hörverluste erlitten als Diabetiker (59dB) sowie, dass bei

Vorliegen von arterieller Hypertonie ein größerer Hörverlust (45dB) auftratals bei dem Fehlen dieser Erkrankung (36dB). Ob ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und dem akuten Hörsturz besteht, ist in der Literatur umstritten

Ziegler et al fanden ebenfalls keine Korrelation zwischen dem Auftreten des Hörsturzes und Begleiterkrankungen wie Hypertonie, KHK, Diabetes Mellitus, Schilddrüsenfunktionsstörungen oder Nikotinabusus (Ziegler u. a. 2003). Dies konnte durch die Arbeit von Yasar und Kollegen bestätigt werden. Auch sie konnten kein gehäuftes Vorkommen von Nikotinabusus, Hypertonie und Diabetes Mellitus feststellen, fanden aber eine Häufung von Hypercholesterinämie und Adipositas im Vergleich zu der Normalbevölkerung (Yasar 2000). Ebenso fanden Cadoni et al keinen Zusammenhang zwischen metabolischen Risikofaktoren oder Nikotinabusus und dem Auftreten des idiopathischen Hörverlustes. Auf der anderen Seite gibt es Studien, die eine Assoziation von den genannten Risikofaktoren und dem Hörsturz aufzeigen konnten. In einer prospektiven Studie von Wilke wurde bei 65 % der Hörsturzpatienten ein pathologischer Glucose-Toleranztest nachgewiesen, wohingegen nur 4,8 % der Kontrollgruppe krankhaft erhöhte Glucoseplasmaspiegel aufwiesen (Wilke u. a. 1977). Auch Friedrich und Hesse wiesen in ihren Arbeiten ein häufigeres Auftreten eines Diabetes mellitus bei Hörsturzpatienten als bei Normalhörenden nach (Hesse & Hesch 1986; Friedrich & G. Wolf 1984). Aktuelle Studien von Aimoni und Oiticica und Kollegen konnten ebenfalls das Vorkommen von Diabetes Mellitus, Hyperglykämie und Schilddrüsenfunktionsstörungen als Risikofaktoren für die Entstehung eines Hörsturzes belegen (Aimoni u. a. 2010; Oiticica & Bittar 2010). Lin und Kollegen stellten fest, dass Hörsturzpatienten ein 1,64-fach erhöhtes Risiko haben, in den nächsten 5 Jahren einen Schlaganfall zu erleiden, was ebenfalls auf ein Patientklientel mit kardiovaskulärem Risikoprofil hindeutet (H.-C. Lin u. a. 2008).

Die Divergenz dieser Ergebnisse kann zuschulden unterschiedlicher Studiendesigns entstanden sein. Es bleibt also unklar, ob das Vorliegen dieser Begleiterkrankungen als Risikofaktor für die Entstehung des Hörsturzes gelten kann oder nicht.

Bei der Analyse der möglichen Risikofaktoren für das Auftreten eines Hörsturzes konnten wir folgendes interessante Ergebnis finden: Allergiker erlitten durchschnittlich einen kleineren Hörverlust (31dB) als Nicht-Allergiker (45dB). Wenn man das unterschiedliche Alter der beiden Gruppen berücksichtigte und rechnerisch anglich, war der Unterschied immer noch

fast signifikant mit p= 0,06. Man könnte also vermuten, dass das Vorliegen einer Allergie einen protektiven Faktor für die Entstehung eines Hörsturzes darstellt. Die Erhebung der Daten erfolgte anamnestisch. Folgende Allergien wurden dokumentiert: Medikamente (Sulfonamide, Metamizol, Ibuprofen, Novaminsulfon, Penicillin, Antibiotika, Clindamycin, Ciprofloxacin, Tetracyclin, Tolubalsam , Natriumbenzoat) Gräser, Pollen, Frühblüher, Birke, Duftstoffe, Hausstaub, Katzen , Pflaster, Wolle, Neurodermitis, Nickel, Zink, Jod, Lactose, Tomaten, Orangen, Roggen, Nüsse und Schlagsahne.

Dies könnte bedeuten, dass Patienten, die zu einer autoimmunen Reaktion neigen, weniger starke Hörverluste erleiden müssen. Ob dies eine neue Erkenntnis in der Forschung über die Pathogenese des Hörsturzes darstellen wird, oder ob es ein durch andere Einflüsse bedingtes Ergebnis ist, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen. Denkbar wäre, dass eine immunsuppressive Behandlung die Allergiker vor einem stärkeren Ausmaß schützte. Allerdings nahm bis auf einen Patienten (inhalatives Budesonid) keiner regelmäßig antiallergische Medikamente ein.

Nach unserem Wissenstand gibt es bisher keine Studien, die Allergien als protektiven Faktor beim Hörsturz untersucht haben. Dieser Zusammenhang widerspricht jedoch der neben der vaskulären Theorie bestehenden Theorie der autoimmunen Genese. Hier würde man erwarten, dass besonders Personen mit Neigung zu autoimmunen Erkrankungen für den Hörsturz als Autoimmunphänomen prädisponiert seien.

4.2.2 Die Therapie des Hörsturzes - Apherese versus Glukokortikoide

Unsere Arbeit konnte zeigen, dass eine einmalige Behandlung mit der HELP-Apherese sich hinsichtlich seiner Wirksamkeit nicht signifikant von der 10-tägigen in Deutschland üblichen Kortisontherapie nach dem Stennert-Schema unterscheidet. Die HELP (Heparin-induzierte extrakorporale LDL Präzipitation)-Apherese ist ein etabliertes Verfahren, um die Plasmaviskosität zu senken, indem es eine Reduktion der Serumkonzentration von LDL-Cholesterin und Lipoprotein (a) um 60% und des Plasmafibrinogens um 65% des jeweiligen Ausgangwertes bewirkt (Kirschkamp u. a. 2008; M Suckfüll 2002). Es wird bereits bei der Sekundärprophylaxe von Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach Ausschöpfung der medikamentösen und diätetischen Möglichkeiten sehr erfolgreich angewendet (Blessing 2004; Seidel 2003). Die Reduktion dieser viskositätsbeeinflussenden Proteine wird in einer einmaligen zweistündigen Apherese-Sitzung erreicht. Durch das Absenken des Fibrinogens

werden die Fließeigenschaften des Blutes deutlich verbessert. Nachgewiesen wurde dies unter anderem anhand einer Zunahme der Gewebeoxygenierung im Skelettmuskel, die mittels Polarografie gemessen wurde (Schuff-Werner u. a. 1989; Seidel 1996). Die gleichzeitige drastische Absenkung des LDL-Cholesterin-Spiegels führt zu einer Verbesserung der Endothelfunktion in peripheren und Koronararterien, die anhand von Positronen-Emissions-Tomografien nachgewiesen werden konnte (K. P. Mellwig u. a. 1998). Die Therapie von Hörsturzpatienten mittels der Help-Apherese basiert auf der Vermutung, dass dem Hörsturz eine Mikrozirkulationsstörung der Kochlea zugrunde liegt und zielt darauf ab, die Hämorheologie und Endothelfunktion zu verbessern.

Einen anderen Ansatz hat die Therapie mit Glukokortikoiden, die in Deutschland derzeit üblicherweise eingesetzt wird. Hier steht die Ätiologie der autoimmunen Dysregulation im Vordergrund, weswegen diese Therapie auf eine Reduktion der Inflammation, Proliferation und des Ödems im Innenohr abzielt (Wei u. a. 2006; Merchant u. a. 2008). Gerade wegen der unterschiedlichen Ansätze dieser beiden Therapien ist ein Vergleich hier besonders interessant.

In unserer Arbeit konnten wir im Gesamtkollektiv der Patienten jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den durchschnittlichen Hörerholungen beider Therapien ausmachen. In der HELP-Gruppe fand sich eine mittlere Hörverbesserung der Reintonhörschwellen von 41,29 % am 5. Tag nach Therapie und in der Standardgruppe waren es 39,66 %. Allerdings fand sich ein signifikanter Unterschied in der Verteilung. So erreichten 32% der Apherese-Patienten eine Vollremission und nur 18% der Standardgruppe. Die Definitionen für Voll-Teil und keine Remission variieren in der Literatur sehr stark, weswegen ein Vergleich hier problematisch ist. Viele Autoren verwenden die absolute Dezibel-Zahl als Hörverbesserung, während wir die prozentuale Besserung bezogen auf das gesunde Gegenohr betrachtet haben. Da bei schwergradigen Hörverlusten häufig auch eine höhere absolute Hörverbesserung (in Dezibel) nach der Therapie besteht als bei niedriggradigen, führt dies unserer Meinung nach zu einer Verfälschung im Vergleich. Dies würde sich bei der vorliegenden Arbeit, besonders auf die Ergebnisse der Standardgruppe auswirken, da sie einen höheren mittleren Hörverlust aufwies. Eine prozentuale Verbesserung, die in unserer Arbeit gewählt wurde, ist unabhängig von dem Ausmaß des Hörverlustes.

Interessante Tendenzen konnten wir in Subgruppenanalysen feststellen. So zeigte sich die HELP–Therapie bei hochgradigen Hörverlusten überlegen, allerdings statistisch nicht signifikant. Patienten mit hochgradigen Hörverlusten (61-90dB Hörverlust in Reintonhörschwelle), die mit der HELP-Apherese behandelt worden waren, wiesen eine Verbesserung von 51,61% auf, während die mit der Standardtherapie behandelten Patienten nur eine Verbesserung der Reintonhörschwelle um 23,77 % erreichten. Dieses Ergebnis ist als Tendenz zu werten und sollte in weiteren Studien mit besonderem Augenmerk weiter untersucht werden. Im Gegensatz dazu war die Standardgruppe (61,17 %) der HELP- Gruppe (49,23%) innerhalb von Patienten mit geringgradigen Hörverlusten überlegen, jedoch ebenfalls ohne statistische Signifikanz.

Des Weiteren unterteilten wir die Patienten nach ihrem Alter in eine Gruppe >60Jahre und <60Jahre. Hier zeigte sich die Tendenz, dass die HELP-Apherese (38,5%) eine bessere Wirksamkeit bei älteren Menschen erreichte als die Standardtherapie (30,69%) und im Umkehrschluss die Standardtherapie bei den <60jährigen bessere Werte erzielte als die HELP-Apherese. Hier zeigte sich eine Verbesserung der Reintonhörschwelle um 51,01% bei der Standardgruppe und 42,95% bei der HELP- Gruppe. In der Standardgruppe war der Unterschied im Therapieerfolg zwischen unter und über 60-Jährigen sogar signifikant! Das bedeutet, diese Therapie hilft signifikant besser bei den jüngeren als bei den älteren Patienten. Denkbar wäre nun, dass die multimodale Pathogenese des Hörsturzes sich auch in den unterschiedlichen Altersklassen ausdrückt. So könnte man vermuten, dass ältere Patienten häufiger ein Gefäßrisikoprofil aufweisen als jüngere und sich der Hörsturz hier als Folge einer vaskulären Erkrankung manifestiert. Demgegenüber müssen vielleicht die jüngeren Patienten häufiger einen Hörsturz aufgrund von Virusinfektionen oder autoimmunen Mechanismen erleiden. Dies ist eine mögliche Erklärung, warum die beiden Therapien unterschiedlich gut wirken in unterschiedlichen Altersklassen. Es bleibt jedoch zu bemerken, dass die genannten Ergebnisse lediglich Tendenzen darstellen und in weiteren Studien erst belegt werden müssten. Diese Tendenzen könnten allerdings zu neuen Erkenntnissen hinsichtlich einer individualisierten Therapie der Hörsturzpatienten führen.

Interessant waren in unserer Arbeit außerdem die Ergebnisse einer kombinierten Therapie. Auf Wunsch einiger Patienten (n=35) wurde bei nicht zufriedenstellendem Therapieergebnis einige Tage nach der HELP-Apherese eine Standardtherapie mit Kortison angeschlossen. Bei

diesen Patienten zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung vom 1. zum 10. und 30. Tag nach Apherese. Wies diese Patientengruppe am ersten Tag nach Apherese noch eine Hörverschlechterung um 9 % auf, so konnte nach zusätzlicher Gabe von Urbason die Hörverbesserung am 10. Tag auf 24,07% ansteigen. Unklar ist hier natürlich, ob der Effekt auch ohne zusätzliche Therapie eingetreten wäre. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass bei Therapieversagern der Apherese -Gruppe eine Pathoätiologie zugrunde liegt, die bevorzugt auf Steroide anspricht. Dies verdeutlicht erneut, wie wichtig die initiale Wahl der geeigneten Therapie ist, was durch prädiktive Marker erheblich erleichtert werden könnte.

Die Identifizierung dieser könnte einen bedeutenden Schritt hin zu der Entwicklung einer individuellen Therapieentscheidung je nach Patientenprofil fördern. Kombinationstherapien bestehend aus HELP-Apherese plus Standardtherapie wurden unter anderem von Bianchin und Kollegen untersucht. Diese Arbeitsgruppe fand heraus, dass die Kombination von beiden genannten Therapien signifikant bessere Ergebnisse lieferte als die alleinige Standardtherapie und nahm folglich an, dass die HELP-Apherese den Unterschied in der Hörerholung ausmachte. Sie schlussfolgerten, dass es demnach besonders für Patienten mit pathologischen LDL und Fibrinogenwerten nicht als Alternative, sondern als bedeutende Zusatztherapie in Frage käme, besonders da durch die Apherese keine nennenswerten Nebenwirkungen entstehen (Bianchin u. a. 2010).

Von Suckfüll und Kollegen wurde die Wirksamkeit der Apherese im Vergleich mit der Standardtherapie in einer prospektiven multizentrischen Studie untersucht. Sie konnten im Gesamtkollektiv keine signifikanten Unterschiede in der Effektivität der beiden Therapien, gemessen anhand der Verbesserung der Reintonhörschwelle ausmachen. Interessant war jedoch, dass in einer Subgruppenanalyse die Patienten mit erhöhten Fibrinogen- und LDL-Werten in Bezug auf die Sprachaudiogramme signifikant mehr von der HELP-Apherese profitierten. Sie vermuteten, dass dem Hörsturz nicht ausschließlich eine vaskuläre Ursache zugrunde liegt, aber dass bei Patienten mit deutlich über der Norm erhöhten Werten von LDL und Fibrinogen diese als Hauptursache anzunehmen ist und sie deswegen bevorzugt mit der Apherese behandelt werden sollten (M Suckfüll 2002).

Eine weitere prospektive multizentrische Studie wurde von Mösges und Kollegen durchgeführt, die eine zweimalige Rheopherese mit Glukokortikoiden einerseits und einer i.v. Hämodilution mit HES plus Pentoxifyllin andererseits verglichen. Sie gelangten zu dem

Resultat, das auch durch unsere Studie erneut belegt werden konnte, dass die Rheopherese gleich effektiv ist wie zwei unterschiedliche Modalitäten der Standardtherapie. Patienten mit erhöhter Plasmaviskosität oder hoch normalen Werten von Plasmaproteinen, die die Rheopherese bekamen, jedoch eine signifikant bessere Hörerholung erzielen konnten als Patienten in den Standardgruppen, was somit gleichfalls die Ergebnisse von Suckfüll und Kollegen bestätigen konnte. Sie fassten zusammen, dass die Rheopherese eine sichere und effektive Therapieoption für Hörsturzpatienten darstellt und bei einem gewissen Patientengut sogar effektiver wirkt, als die Standardtherapie (Ralph Mösges u. a. 2009).

Diese Vermutung wird auch von Finger und Kollegen aufgestellt, die in ihrer Review zu dem Schluss kommen, dass die Apherese besonders für eine Subgruppe mit mikrovaskulärem Risikoprofil eine wichtige und bedeutende Therapiealternative darstellt (Finger & Gostian 2006). Der Vergleich einer fibrinogenreduzierenden Therapie mit einer Kortisontherapie bei Hörsturzpatienten wurde bereits 1988 von Kubo und Kollegen untersucht. Diese verglichen die Wirksamkeit von Kortison mit dem thrombinähnlichen Schlangengift Batroxobin. Es zeigte sich eine signifikant bessere Remissionsrate durch die Senkung des Fibrinogenspiegels mittels Batroxobin. Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit war, dass die Senkung von Fibrinogen besonders bei hochgradigen Hörstürzen (70-90dB) therapeutische Wirksamkeit zeigte, und umso mehr, wenn diese Hörverluste einen pantonalen Charakter hatten (Kubo u. a. 1988). Dies konnten wir in unserer Studie bestätigen, auch wir fanden eine bessere Wirksamkeit bei schwergradigen Hörverlusten. Die Art des Hörverlustes, bzw. die betroffenen Frequenzen zeigten in unserer Arbeit in Bezug auf den Therapienvergleich jedoch keinen Einfluss.

Ullrich et al untersuchten Hörsturzpatienten, die mit einer spezifischen Fibrinogen-Apherese behandelt wurden, und kamen ebenfalls zu sehr guten Ergebnissen mit Vollremissionsraten von 80% (H. Ullrich u. a. 2004).

Zusammenfassend konnten wir mit unserer Arbeit vorherige Studien belegen. Es fand sich auch in unserer Arbeit kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapien im Gesamtkollektiv. Da von unserer Standardgruppe keine Laborwerte existierten, konnten wir hier leider nicht vergleichen, ob Patienten mit hohen Werten von Fibrinogen und LDL mehr von der Apherese profitierten als von der Standardtherapie. Dieser Sachverhalt wurde allerdings in vielen Studien angenommen und auch belegt. Unsere weiteren Tendenzen (mehr Effekt bei >60-Jährigen und schwergradig Betroffenen) könnten in dieser Zusammenschau auf

die Möglichkeit hinweisen, dass eine spezielle Subgruppe von Patienten besonders von der HELP-Apherese profitiert und die Therapie in Zukunft individuell entschieden werden kann.

Ein großes Problem in der Diskussion über den Hörsturz stellt allerdings nach wie vor die Frage der Spontanheilung dar. Es existieren sehr wenige Studien, die Therapien mit einem sogenannten dritten Arm, einer Negativkontrolle vergleichen, was den tatsächlichen Anteil der spontanen Heilung schwer zu detektieren macht. Maassen und Kollegen untersuchten die Erholung der Hörschwelle bei verzögert einsetzender Therapie (nach vier Wochen), um so einen tatsächlichen Therapieeffekt auszumachen, da die Wahrscheinlichkeit einer Spontanheilung nach einem Zeitraum von vier Wochen sehr gering ist (Weinaug 2001). Hierbei konnte in 40% eine Vollremission durch eine Infusionstherapie mit Dextran 40 / Procain-HCL erreicht werden. Sie nahmen daraufhin einen echten Therapieeffekt an, der die weitere Behandlung von Hörsturzpatienten rechtfertigt. Auf der anderen Seite veröffentlichten Labus et al 2010 eine Review zu dieser Fragestellung. Sie bezogen fünf prospektive, randomisierte Plazebo-kontrollierte Studien mit ein, die Therapien mit HAES, Dextran/Pentoxifyllin und Prostazyklin Analoga mit Plazebo verglichen. Labus und Kollegen kamen nach statistischer Analyse, zu dem Ergebnis, dass eine medikamentöse Therapie eine etwas bessere Wirksamkeit zeigte, diese jedoch nicht signifikant unterschiedlich war von der Plazebotherapie (Labus u. a. 2010). Nun ist anzumerken, dass Plazebotherapie der Spontanheilung gleichgesetzt wurde, aber de facto natürlich ein Unterschied besteht.

Interessant und sehr neuartig wäre eine Studie, die zwei Therapiegruppen mit einer dritten Gruppe ohne Therapie vergleicht. Dies ist allerdings unter ethischen Gesichtspunkten offensichtlich schwer durchzuführen und durchzusetzen.

Es bleibt daher die Frage nach dem Ausmaß der Spontanheilung nach wie vor unbeantwortet. Auch unsere Arbeit kann aufgrund ihres Studiendesigns hierzu keine Aussage treffen.

Eine weitere erwähnenswerte Studie wurde von Uygun-Kiehne und Kollegen durchgeführt, die sich mit dem rezidivierenden Hörsturz befassten. Sie untersuchten Patienten, die ein Rezidiv eines Hörsturzes erlitten hatten und sich refraktär gegenüber der Standardinfusionstherapie zeigten und therapierten diese mit zweimaliger Rheopherese. Sie erreichten eine deutliche Verbesserung des Hörvermögens, um durchschnittlich 30%, während der vorangegangene Versuch mittels der antiphlogistischen Therapie nach dem Stennert-Schema keine Veränderung des Hörverlustes bewirkt hatte. Dies deutete darauf hin, dass ein

deutlicher Therapieeffekt durch eine Rheopherese-Behandlung erreicht werden konnte (Uygun-Kiehne u. a. 2010).

Canis und Kollegen führten eine ähnliche Studie durch, in der sie Patienten mit einer einmaligen HELP-Apherese behandelten, nachdem diese bereits erfolglos mit anderen Therapien behandelt worden waren. Sie konnten hierbei in 54% der Fälle eine komplette oder partielle Remission erreichen und definierten ein therapeutisches Fenster von sechs Wochen, innerhalb dessen eine Vollremission mittels HELP-Apherese noch möglich ist (Canis u. a. 2008b). Die HELP-Apherese stellt somit möglicherweise eine Therapieoption für zuvor erfolglos behandelte Patienten dar.

Da in unserer Arbeit im Gesamtkollektiv beide Therapien gleich wirksam waren und dies eine Bestätigung vorheriger Studien war, die die Stennert-Therapie mit der HELP-Apherese verglichen hatten, bleibt trotzdem noch die Frage nach der besseren Verträglichkeit, der größeren Lebensqualität und der ökonomischeren Variante der Therapie.

Dieser Frage haben sich Mösges et al in ihrer Arbeit gewidmet. Sie erfassten die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von Fragebögen bei Patienten, die mit Rheopherese und zwei Modalitäten der Standardtherapie behandelt wurden. Hier zeigte sich eine signifikant höhere Lebensqualität bei den Patienten, die mit der Rheopherese therapiert wurden (Ralph Mösges u. a. 2008). Bei gleicher Effektivität kann der Einfluss auf die Lebensqualität folglich ein maßgebliches Entscheidungskriterium liefern. Ähnlich verhält es sich mit dem Nebenwirkungsprofil der beiden Therapien. In unserer Arbeit wurden alle Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der HELP-Apherese erfasst. In nur 8 von 85 eingeschlossenen Fällen wurden Nebenwirkungen in Form von Schwindelgefühlen, Schwitzen oder Übelkeit dokumentiert. Die Nebenwirkungen von Glukokortikoiden sind hingegen bekanntermaßen vielseitig, und äußern sich zum Beispiel in Ödemen, einer Schwächung des Immunsystems, einer Förderung von Magenulcera, einer Förderung der Entstehung von Diabetes Mellitus und in der Förderung und Verstärkung von Osteoporose (Karow & Lang-Roth 2010).

Folglich hat eine einmalige HELP-Apherese ein deutlich geringeres Nebenwirkungsspektrum als die Therapie mit Kortison über 10 Tage, was ebenfalls bei gleicher Effektivität in die Entscheidung zwischen den Therapien eingehen sollte und mit betroffenen Patienten besprochen werden muss. Die unterschiedlichen wirtschaftlichen Aspekte verdienen einer

weiteren differenzierten Betrachtung, um einen umfassenden Therapievergleich anstellen zu können.

Üblicherweise wird das Apherese-Gerät von der Firma B. Braun, Melsungen bereitgestellt, sodass Beschaffungskosten entfallen. Die Verbrauchskosten pro Zyklus belaufen sich auf ca. 870 €. Demgegenüber steht die Abrechnung eines stationären Aufenthaltes mit der DRG H91,2 über die Prozedur 8-820.00, welche aktuell mit 1305,52 € vergütet wird.

Hierbei sollte allerdings beachtet werden, dass die Vergütung der Apherese-Behandlung aktuell meist an eine stationäre Aufnahme gekoppelt ist und die ambulante Abrechnung nur nach vorherigen Kostenübernahmeanträge und Einzelfallentscheidungen möglich ist, solange das Verfahren noch nicht etabliert ist. Daher kommt noch die Vergütung einer stationären Behandlung von einem Belegtag (648,90€) hinzu, sodass sich die Vergütung der HELP-Apherese-Therapie insgesamt auf 1954,42 € beläuft. Die Kosten einer stationären Hörsturzbehandlung mit einer Glukokortikoidtherapie ab 2 bis zu 10 Belegtagen betragen 1727,52€. Das bedeutet, dass die Einnahmen für die behandelnde Klinik bei der HELP-Therapie inklusive einem stationären Tag rentabler sind als bei der fünftägigen Standardtherapie. Demgegenüber sind jedoch die volkswirtschaftlichen Ausgaben höher als bei der Standardtherapie.

Die Hörsturztherapie mittels HELP-Apherese als rein ambulante Therapie, wie sie zum Beispiel in Bayern nach Verhandlungen mit den ortsständigen Kassen möglich ist, würde die Gesamtausgaben weiter reduzieren. Des Weiteren ermöglicht die ambulante Behandlung eine raschere berufliche Wiedereingliederung, was sich volkswirtschaftlich wiederum vorteilhaft auswirken würde. Insgesamt scheint unserer Meinung nach die HELP-Apherese mehr Möglichkeiten für eine ökonomischere Therapievariante zu bieten als die Standardtherapie mit intravenösem Infusionsschema über mehrere Tage.

Eine Abwägung der Vor- und Nachteile beider Therapien sollte individuell durchgeführt werden, um jeden Patienten optimal behandeln zu können.

Wir konnten mit der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die HELP-Apherese eine effektive Alternative zum Standardverfahren darstellt, wobei hervorzuheben ist, dass durch diese Behandlungsform sogar signifikant mehr Vollremissionen erreicht werden konnten, als durch die Standardtherapie nach dem Stennert-Schema.

4.2.3 Mögliche Prognosefaktoren

Viele unterschiedliche Einflussfaktoren wurden in wissenschaftlichen Studien in Hinblick auf das Outcome der Hörsturzpatienten bereits untersucht, wie zum Beispiel die Art des Hörverlustes, der Schweregrad, das Alter, die Latenzzeit bis zum Therapiebeginn und etwaige Begleiterscheinungen, wie Vertigo und Tinnitus.

In unserer Arbeit konnten wir belegen, dass der Schweregrad des Hörverlustes und das Alter der Patienten einen signifikanten Einfluss auf das Outcome ausüben. Als deutlich die Prognose beeinflussenden Faktor identifizierten wir den Ausgangshörverlust. Je größer dieser vor Therapie war, desto geringer war die Hörerholung. Allerdings war sowohl der Einfluss des Hörverlustes als auch des Lebensalters nur in der Standardgruppe statistisch signifikant. Möglicherweise spielt bei der HELP-Apherese Alter und Schweregrad eine weniger große Rolle für den Therapieerfolg.

Somit konnten wir die Ergebnisse von Xenellis et al bestätigen, die in ihrer Studie von 2006 über die Prognosefaktoren des Hörsturzes ebenfalls das Alter und das Ausmaß des Hörverlustes vor Therapie als signifikanten Einflussfaktor auf das Outcome beschrieben. Ebenfalls bestätigt wurde somit das Resultat von Byl et al, die 1984 bereits ein Alter von > 60 Jahren sowie den Schweregrad der Hörminderung als bedeutende prognostische Indikatoren werteten.

Die Art des Hörverlustes hat laut unseren Ergebnissen ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Hörverbesserung der Patienten im Gesamtkollektiv und stellt damit einen wichtigen Prognosefaktor dar. Patienten mit einem Hoch- und Mitteltonverlust lieferten bessere Therapieergebnisse als Patienten mit pantonalen, kombinierten Frequenzbereichen und Tieftonverlusten, was die Studie von Mattox et al belegen konnte, die ebenfalls eine bessere Prognose bei Mitteltonverlusten ausmachen konnten (Mattox & Simmons 1977). Allerdings sollte erwähnt werden, dass hierzu in unserer Studie nur eine sehr geringe Fallzahl vorlag (Siehe Kapitel *Ergebnisse* 3.2.3). Genauso fanden auch Chang et al eine besonders gute Prognose für Patienten mit Mitteltonverlusten heraus (Chang u. a. 2005). Das Ergebnis von Bianchin und Kollegen, bei welchem, vor allem Patienten mit Tieftonverlusten ein gutes Outcome erzielten, konnte durch die vorliegende Arbeit allerdings nicht bestätigt werden (Bianchin u. a. 2010).

Den häufigen Begleiterscheinungen Schwindel und Tinnitus konnten wir keinen Einfluss auf den Therapieerfolg nachweisen. Hier fanden sich keine signifikanten Hinweise, um diese Zusatzsymptome als prognoserelevante Faktoren nennen zu können. Belegen konnten wir damit die Resultate von Nosrati-Zarenoe et al, sowie Xenellis et al, die ebenso wenig einen signifikanten Zusammenhang finden konnten (Xenellis u. a. 2006; Nosrati-Zarenoe u. a. 2010). Allerdings ist die Studienlage dahingehend diskordant. So fanden Kubo et al und Chang et al eine signifikant schlechtere Prognose bei Patienten mit zusätzlich bestehenden Vertigo Symptomen (Kubo u. a. 1988; Chang u. a. 2005).

Ebenso wenig hing die Anzahl der Tage von Symptombeginn bis Einleiten der Therapie in unserer Studie von der Hörerholung der Patienten ab, was sich allerdings nicht mit anderen Studien deckte. So berichteten sowohl Xenellis et al, als auch Byl und Kollegen über einen Zusammenhang zwischen der Latenzzeit und dem therapeutischen Outcome (Xenellis u. a. 2006; Byl 1984). Hier ist jedoch daraufhin zu weisen, dass bis auf wenige Ausnahmen alle unsere Studienpatienten innerhalb von 7 Tagen therapiert wurden, und wir deswegen nur eine Aussage über die Latenzzeit innerhalb der ersten Woche treffen können. Dies schließt nicht aus, dass es bei Beginn der Therapie nach 7 Tagen zu schlechteren Ergebnissen kommen könnte, wie in oben genannten Studien beschrieben.

Den Einfluss der häufig erwähnten Laborparameter Fibrinogen und LDL- Cholesterin auf das Ausmaß der Hörerholung der Patienten konnten wir ebenfalls nicht als signifikant identifizieren. Diese Ergebnisse unserer Arbeit deckten sich mit den Resultaten aus vorangegangenen Studien. So fanden Bianchin und Kollegen ebenfalls keinen Einfluss des Fibrinogen-Spiegels auf das Therapie-Outcome. Auch Ullrich et al und Kubo und seine Kollegen konnten diesen Zusammenhang in ihren Studien nicht bestätigen (Bianchin u. a. 2010; H. Ullrich u. a. 2004; Kubo u. a. 1988). Zusammenfassend hat also der Fibrinogen-Spiegel einen entscheidenden Einfluss auf das Ausmaß des Hörverlustes und kann damit als Risikofaktor gelten, hat jedoch interessanterweise keine Auswirkungen auf die Prognose der Patienten. Abschließend konnten wir nachweisen, dass der Schweregrad, das Alter der Patienten und die Art des Hörverlustes das Therapieergebnis beeinflussen und damit eine individuelle Aussage über die Prognose der Patienten fördern können.

4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

In der Zusammenschau unserer Ergebnisse und der vorheriger Studien kann davon ausgegangen werden, dass die HELP-Apherese eine zur Standardtherapie gleich effektive Therapieoption für die Patienten des akuten Hörsturzes darstellt.

Die Vermutungen, dass bestimmte Subgruppen sogar besonders von der Apherese profitieren (Alter >60 Jahre, hochgradiger Hörverlust, erhöhte Spiegel von Fibrinogen und LDL-Cholesterin), sollten in kommenden Studien weiter verfolgt werden, um eine individuelle Therapieentscheidung evidenzbasiert zu gewährleisten. Hilfreich ist hier auch die Ergänzung der Diagnostik im klinischen Alltag um hämorheologische Parameter, Fibrinogen, CRP und LDL um die richtige Therapie zu wählen. Weitere erfolgsversprechende Einsatzmöglichkeiten der Apherese sind die Therapie bei rezidivierenden und therapierefraktären Hörstürzen im Sinne einer Zusatz- und oder Second-line-Therapie. Für bedeutende Kriterien, die mit den Patienten ebenfalls individuell besprochen und entschieden werden sollten, halten wir die deutliche Überlegenheit der HELP-Apherese bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Nebenwirkungsspektrums. Für viele berufstätige Personen stellt die einmalige ambulante im Vergleich zur stationären Behandlung ein entscheidendes Kriterium zur Therapiewahl dar. Außerdem scheint sie unseren Überlegungen zu Folge rentabler und ökonomischer als die Standardtherapie zu sein.

Die nach wie vor bestehende Unklarheit über die Spontanheilung bei Hörsturzpatienten sollte optimalerweise in einer großen kontrollierten dreiarmigen prospektiven Studie mit einer Negativkontrolle untersucht werden. Wie Canis und Kollegen in ihrer Arbeit definierten, existiert ein therapeutisches Fenster innerhalb dessen durch eine Behandlung eine Vollremission noch möglich ist. Möglicherweise lässt sich so eine ethische Vertretbarkeit für eine Patientengruppe, die keine Therapie erhält, innerhalb dieses Zeitraums, begründen. Denn aufgrund der unbekannten Spontanheilung ist eine Bewertung der vorliegenden Arbeit und ihres Vergleiches der beiden Therapien unvollständig, obwohl wir aus der Literaturrecherche Grund zur Annahme haben, dass eine Therapie bei Hörsturzpatienten sehr wohl einen Effekt hat. So konnte Bianchin einen Affekt durch die Apherese-Behandlung eindeutig nachweisen (Bianchin u. a. 2010). Essentiell ist für zukünftige Studien die Wahl einer Standard-Evaluationsmethode der Hörverluste und Hörverbesserungen sowie die standardisierte Festlegung von Einschlusskriterien, um einen sinnvollen Vergleich zwischen den

unterschiedlichen Arbeiten zu ermöglichen. Im Hinblick auf die Frage nach der Ätiologie der akuten Hörminderung sind wir überzeugt, dass diese auf mehreren Mechanismen beruht. Einer davon ist, wie wir zeigen konnten, assoziiert mit einem erhöhten Fibrinogenspiegel, was sehr wahrscheinlich die Theorie eines Hyperviskositätssyndroms mit Einschränkung des kochleären Blutflusses bestätigt. Schon aufgrund dieses Nachweises ist eine Therapie in Form einer drastischen Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes sinnvoll.

Von Bedeutung ist es zu verstehen, dass der akute Hörsturz für Patienten weiterhin eine lebenseinschränkende Erfahrung darstellt, die mit einem hohen Leidensdruck vergesellschaftet ist. Die Studie bestätigt die Problematik des Arztes, die individuell richtige Therapie für den Patienten zu wählen, ohne dass die pathoätiologischen Grundlagen ausreichend geklärt sind. Es braucht die intensive Erforschung dieser, um gemeinsam ein individuell erfolgreiches Therapiekonzept zu entwickeln, damit Frustrationsmomenten beim Patienten vorgebeugt werden kann.

Ein möglicher Ansatz zum besseren Verständnis der Pathomechanismen wird aktuell an der Universität Leipzig getestet. Hier werden basierend auf der hier vorliegenden Studie umfangreiche laborchemische Auswertungen vorgenommen, um durch den Verlauf von Zytokinen und Metabolomen in Assoziation mit dem Therapieansprechen prädiktive Marker zu identifizieren.

5. Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.
Fibrinogen-und LDL-Apherese zur Behandlung des akuten Hörsturzes
im Vergleich zur Standardtherapie

eingereicht von: Barbara Hagemeyer

angefertigt in der Universitätsklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
der Universität Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. Andreas Dietz , Dr. Thomas Berger

Februar 2013

Der Hörsturz, seine Pathoätiogenese und Therapie werden nach wie vor kontrovers diskutiert. Basierend auf der Annahme, dass dem Hörsturz eine reduzierte kochleäre Perfusion durch eine erhöhte Plasamviskosität zugrunde liegt, therapierten wir 85 Patienten im Zeitraum von März 2007 bis Oktober 2009 an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der Universität Leipzig mit der HELP-Apherese. Die HELP-Apherese ist ein Verfahren, um selektiv Fibrinogen, LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) im Blut zu reduzieren, wodurch die Plasmaviskosität gesenkt werden kann. Verglichen haben wir die Wirksamkeit der HELP-Apherese mit einer historischen Kontrollgruppe (n=89), die im Zeitraum von September 2005 bis Oktober 2009 an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der Universität Leipzig die Standardinfusionstherapie mit Glukokortikoiden nach dem Stennert - Schema erhalten hatte. Im Gesamtkollektiv zeigte sich hinsichtlich der Hörverbesserungen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien, es fanden sich jedoch Hinweise für das besondere Profitieren der Apherese in bestimmten Subgruppen (Alter >60 Jahre, hochgradige Hörverluste). Außerdem wies die HELP -Gruppe trotz gleicher mittlerer

Hörverbesserung signifikant mehr Vollremissionen auf als die Standardgruppe. Des Weiteren konnten wir als bedeutenden Risikofaktor für das Auftreten des akuten Hörsturzes einen hohen Fibrinogenspiegel im Blut identifizieren. Darüber hinaus erlangten wir Kenntnisse über prognosebeeinflussende Faktoren. So stellten wir fest, dass der Schweregrad des Hörverlustes, das Alter der Patienten und die Art des Hörverlustes einen Einfluss auf das therapeutische Outcome hatten. Demnach konnten wir bestätigen, was vorherige Studien bereits gezeigt hatten.

Die HELP-Apherese ist eine effektive Therapiealternative zur Standardtherapie und kann höchst wahrscheinlich für besondere Subgruppen sogar bessere Ergebnisse erzielen. Vor allem, da sie hinsichtlich Lebensqualität und Nebenwirkungsprofil überlegen ist, stellt sie eine bedeutende Therapieoption dar. Auf die Frage nach der Ätiologie des Hörsturzes konnten wir Fibrinogen eine bedeutende Rolle nachweisen. Weitere multizentrische prospektive klinische Studien sind erforderlich, um die Hinweise unserer Arbeit zu belegen und eine individuelle Therapie im klinischen Alltag zu gewährleisten.

6. Literaturverzeichnis

Aimoni, C. u. a., 2010. Diabetes, cardiovascular risk factors and idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a case-control study. Audiology & Neuro-Otology, 15(2), S.111–115.

Albera, R. u. a., 2003. Cochlear blood flow modifications induced by anaesthetic drugs in middle ear surgery: comparison between sevoflurane and propofol. Acta Oto-Laryngologica, 123(7), S.812–816.

Alexiou, C. u. a., 2001. Sudden Sensorineural Hearing Loss: Does Application of Glucocorticoids Make Sense? Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 127(3), S.253–258.

Armstrong, V., 1990. Die säureinduzierte *Präzipitaion* von Low-Density Lipoproteinen mit Heparin, Grundlagen zum H.E.L.P.-Verfahren. Bibliomed-Verlag,Melsungen.

Arnold, W. & Gebbers, J., 1984. Serum-Antikörper gegen Kornea-und Innenohrgewebe beim Cogan-Syndrom. Laryngologie, Rhinologie, Otologie, 63(8), S.428–432.

Asakura, M. u. a., 1995. Increased platelet aggregability in patients with vertigo, sudden deafness and facial palsy. Acta Oto-Laryngologica. Supplementum, 520 Pt 2, S.399–400.

Assayag, E.B. u. a., 2005. Inflammation-sensitive proteins and erythrocyte aggregation in atherothrombosis. International Journal of Cardiology, 98(2), S.271–276.

Ballesteros, F. u. a., 2009. Is there an overlap between sudden neurosensorial hearing loss and cardiovascular risk factors? Audiology & Neuro-Otology, 14(3), S.139–145.

Becker, W., Naumann, H. & Pfalz, C., 1989. Ear, Nose and Throat Diseases, Thieme Verlag, Stuttgart/New York.

Berrocal, J.R.G. & Ramírez-Camacho, R., 2002. Sudden sensorineural hearing loss: supporting the immunologic theory. The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology, 111(11), S.989–997.

Bianchin, G. u. a., 2010. Treatment with HELP-apheresis in patients suffering from sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized, controlled study. The Laryngoscope, 120(4), S.800–807.

Blessing, F., 2004. Heparin-mediated extracorporeal low-density lipoprotein precipitation: rationale for a specific adjuvant therapy in cardiovascular disease. Transfusion and Apheresis Science, 30(3), S.255–266.

Browning, G.G., Gatehouse, S. & Lowe, G.D., 1986. Blood viscosity as a factor in sensorineural hearing impairment. Lancet, 1(8473), S.121–123.

Byl, F.M., 1977. Seventy-six cases of presumed sudden hearing loss occurring in 1973: prognosis and incidence. The Laryngoscope, 87(5 Pt 1), S.817–825.

Byl, F.M., 1984. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. The Laryngoscope, 94(5 Pt 1), S.647–661.

Cadoni, G. u. a., 2005. Sudden sensorineural hearing loss: our experience in diagnosis, treatment, and outcome. The Journal of Otolaryngology, 34(6), S.395–401.

Canis, M. u. a., 2008a. Fibrinogen/LDL apheresis for treatment of sudden hearing loss: an observational study on 152 patients. Hno, 56(9), S.961–966.

Canis, M. u. a., 2008b. H.E.L.P.-Apherese bei der Behandlung des Hörsturzes. HNO, 56(9), S.961–966.

Canis, M. u. a., 2009. The influence of cholesterol on the motility of cochlear outer hair cells and the motor protein prestin. Acta Oto-Laryngologica, 129(9), S.929–934.

Canis, M. & Suckfüll, M., 2010. Rheopherese als erfolgreiche Second-line-Therapie bei Hörsturz. HNO, 58(5), S.443–444.

Capaccio, P. u. a., 2007. Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss. The Laryngoscope, 117(3), S.547–551.

Chae, S.W. u. a., 2002. Sudden hearing loss in chronic myelogenous leukaemia implicating the hyperviscosity syndrome. The Journal of Laryngology and Otology, 116(4), S.291–293.

Chang, N.-C., Ho, K.-Y. & Kuo, W.-R., 2005. Audiometric patterns and prognosis in sudden sensorineural hearing loss in southern Taiwan. Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 133(6), S.916–922.

Chau, J.K. u. a., 2010. Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss. The Laryngoscope, 120(5), S.1011–1021.

Ciuffetti, G. u. a., 1991. Whole-blood filterability in sudden deafness. The Laryngoscope, 101(1 Pt 1), S.65–67.

Colclasure, J.B. & Graham, S.S., 1981. Intracranial aneurysm occurring as sensorineural hearing loss. Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 89(2), S.283–287.

Dt.Ges.f.Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde,Kopf-und Hals-Chirurgie, 2010. Leitlinien Hörsturz. AWMF-Leitlinien-Register Nr.017/010 Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie.

Eisenhauer, T. u. a., 1987. Selective removal of low density lipoproteins (LDL) by precipitation at low pH: first clinical application of the HELP system. Klinische Wochenschrift, 65(4), S.161–168.

Elies, W., 1983. Immunologische Befunde bei cochleo-vestibulären Störungen. Allergologie, 6, S.357–361.

Europäisches Parlament, 2000. Verordnung (EG) Nr.141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16.Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Amtsblatt der europäischen Gemeinschaften vom 22.Januar 2000, L18/1- L18/5.

Feron, O. u. a., 2001. Hydroxy-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibition Promotes Endothelial Nitric Oxide Synthase Activation Through a Decrease in Caveolin Abundance. Circulation, 103(1), S.113 –118.

Fessenden, J.D. & Schacht, J., 1998. The nitric oxide/cyclic GMP pathway: a potential major regulator of cochlear physiology. Hearing Research, 118(1-2), S.168–176.

Fetterman, B.L., Saunders, J.E. & Luxford, W.M., 1996. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. The American Journal of Otology, 17(4), S.529–536.

Finger, R.P. & Gostian, A.O., 2006. Apheresis for idiopathic sudden hearing loss: reviewing the evidence. Journal of Clinical Apheresis, 21(4), S.241–245.

Friedrich, G., 1985. Zur Ätiologie und Pathogenese des Hörsturzes*. Laryngo-Rhino-Otologie, 64(02), S.62–66.

Friedrich, G. & Wolf, G., 1984. Prognostisch relevante Faktoren beim Hörsturz. HNO. Hals-, Nasen-, Ohrenärzte, 32(2), S.74–80.

Gatehouse, S. & Lowe, G.D., 1990. Whole blood viscosity and red cell filterability as factors in sensorineural hearing impairment in the elderly. Acta Oto-Laryngologica. Supplementum, 476, S.37–43.

Greco, A. u. a., 2011. Sudden sensorineural hearing loss: An autoimmune disease? Autoimmunity Reviews. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21619944 [Zugegriffen September 2, 2011].

Haberland, E.-J. & Neumann, H.J., 1998. Biophysikalische Untersuchungen der Perilymphbewegung und Sauerstoffdiffusion im cochleären Perilymphraum unter pathophysiologischen Gesichtspunkten, Tectum Verlag DE.

Heiden, C. u. a., 2000. Die Spontanheilung des Hörsturzes. HNO, 48(8), S.621–623.

Hesse, G. & Hesch, R.D., 1986. Bewertung von Risikofaktoren bei verschiedenen Formen der Innenohrschwerh\örigkeit. HNO. Hals-, Nasen-, Ohren\ärzte, 34(12), S.503–507.

Horstkotte, D. & Mellwig, K.-P., 2003. Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.). Zeitschrift für Kardiologie, 92(0), S.1–1.

Hu, B., 2002. Involvement of apoptosis in progression of cochlear lesion following exposure to intense noise. Hearing Research, 166(1-2), S.62–71.

Hughes, G.B. u. a., 1996. Sudden sensorineural hearing loss. Otolaryngologic Clinics of North America, 29(3), S.393–405.

Huy, P.T.B. & Sauvaget, E., 2005. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss is not an otologic emergency. Otology & Neurotology: Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology, 26(5), S.896–902.

Jaffe, B.F., 1970. Sudden deafness--a local manifestation of systemic disorders: fat emboli, hypercoagulation and infections. The Laryngoscope, 80(5), S.788–801.

Jovanovic-Bateman, L. & Hedreville, R., 2006. Sensorineural hearing loss with brainstem auditory evoked responses changes in homozygote and heterozygote sickle cell patients in Guadeloupe (France). The Journal of Laryngology and Otology, 120(8), S.627–630.

Jung, F. u. a., 1990. Einfluss der Hämodilution auf den systemischen und den Kapillarhämatokrit. Transfusion Medicine and Hemotherapy, 17, S.268–275.

Karow, T. & Lang-Roth, R., 2010. Pharmakologie und Toxikologie 2011 / Karow Allg. u. Spez. Pharmakologie und Toxikologie / 19. Aufl. 2011., Karow.

Kashiwado, I., Hattori, Y. & Qiao, Y., 1994. [Functional and morphological changes in the cochlea of cholesterol fed guinea pigs]. Nihon Ika Daigaku Zasshi, 61(4), S.321–329.

Kirschkamp, T. u. a., 2008. Effects of fibrinogen and alpha2-macroglobulin and their apheretic elimination on general blood rheology and rheological characteristics of red blood cell aggregates. Therapeutic Apheresis and Dialysis: Official Peer-Reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy, 12(5), S.360–367.

Klemm, E., 2008. Therapiebeginn und Therapieart des Hörsturzes: Eine Betrachtung zugleich aus medico-legaler Sicht. Laryngo-Rhino-Otologie, 70(07), S.359–361.

Klemm, E., Deutscher, A. & Mösges, R., 2009. Aktuelle Stichprobe zur Epidemiologie des idiopathischen Hörsturzes. Laryngo-Rhino-Otologie, 88(08), S.524–527.

Kubo, T. u. a., 1988. Efficacy of defibrinogenation and steroid therapies on sudden deafness. Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery, 114(6), S.649–652.

Kuhn, M. u. a., 2011. Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Review of Diagnosis, Treatment, and Prognosis. Trends in Amplification. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606048 [Zugegriffen September 23, 2011].

Labus, J. u. a., 2010. Meta-analysis for the effect of medical therapy vs. placebo on recovery of idiopathic sudden hearing loss. The Laryngoscope, 120(9), S.1863–1871.

Laird, N. & Wilson, W.R., 1983. Predicting recovery from idiopathic sudden hearing loss. American Journal of Otolaryngology, 4(3), S.161–164.

Lehnhardt, E. & Laszig, R., 2009. Praxis der Audiometrie, Stuttgart, New York: Thieme Verlag.

Lin, H.-C., Chao, P.-Z. & Lee, H.-C., 2008. Sudden Sensorineural Hearing Loss Increases the Risk of Stroke: A 5-Year Follow-Up Study. Stroke, 39(10), S.2744–2748.

Linßen, O. & Schultz-Coulon, H.-J., 1997. Prognostische Kriterien beim Hörsturz. HNO, 45(1), S.22–29.

Lip, G.Y., 1995. Fibrinogen and cardiovascular disorders. QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians, 88(3), S.155–165.

Lippert, H., 2003. Lehrbuch Anatomie 6. Aufl., Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.

Maass, B., 1982. Innenohrdurchblutung. Anatomisch-funktionelle Betrachtungen. HNO, 30(10), S.355–364.

Marcucci, R. u. a., 2005. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH, 3(5), S.929–934.

Maresca, G. u. a., 1999. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 19(6), S.1368–1377.

Mattox, D.E. & Lyles, C.A., 1989. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss. The American Journal of Otology, 10(3), S.242–247.

Mattox, D.E. & Simmons, F.B., 1977. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology, 86(4 Pt 1), S.463–480.

McCabe, B.F., 1979. Autoimmune sensorineural hearing loss. The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology, 88(5 Pt 1), S.585–589.

Mellwig, K.P. u. a., 1998. Improvement of coronary vasodilatation capacity through single LDL apheresis. Atherosclerosis, 139(1), S.173–178.

Mentel, R. u. a., 2004. Are enterovirus infections a co-factor in sudden hearing loss? Journal of Medical Virology, 72(4), S.625–629.

Merchant, S.N., Durand, M.L. & Adams, J.C., 2008. Sudden deafness: is it viral? ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties, 70(1), S.52–60; discussion 60–62.

Michel, O, 1994. Der Hörsturz, New York?: Thieme Verlag Stuttgart?

Michel, O & Matthias, R., 1991. [Placebo-controlled double-blind study of the treatment of sudden hearing loss with a stable prostacyclin analog]. Laryngo- Rhino- Otologie, 70(5), S.255–259.

Michel, O. u. a., 2000. Das antiphlogistisch-rheologische Infusionsschema nach Stennert in der Behandlung von kochleovestibulären Störungen. HNO, 48(3), 182-188.

Michel, O., 2011. Die aktuell gefasste Leitlinie „Hörsturz" (Akuter idiopathischer sensorineuraler Hörverlust). Laryngo-Rhino-Otologie, 90, S.290–293.

Michel, Olaf, 1994. Der Hörsturz, Thieme, Stuttgart.

Miller, J.M., Ren, T.-Y. & Nuttall, A.L., 1995. Studies of Inner Ear Blood Flow in Animals and Human Beings. Otolaryngology -- Head and Neck Surgery, 112(1), S.101 –113.

Miller, M.R. & Beck, J., 1988. Auditory hair cell innervational patterns in lizards. The Journal of Comparative Neurology, 271(4), S.604–628.

Mösges, Ralph u. a., 2008. Quality of life in patients with idiopathic sudden hearing loss: comparison of different therapies using the Medical Outcome Short Form (36) Health Survey questionnaire. Otology & Neurotology: Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology, 29(6), S.769–775.

Mösges, Ralph u. a., 2009. Rheopheresis for idiopathic sudden hearing loss: results from a large prospective, multicenter, randomized, controlled clinical trial. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery, 266(7), S.943–953.

Nakashima, T., 1999. Autoregulation of cochlear blood flow. Nagoya Journal of Medical Science, 62(1-2), S.1–9.

Nakashima, T. u. a., 2000. Clinicoepidemiologic features of sudden deafness diagnosed and treated at university hospitals in Japan. Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 123(5), S.593–597.

Nakashima, T. u. a., 1994. Comparative study on sudden deafness by two nationwide epidemiological surveys in Japan. Acta Oto-Laryngologica. Supplementum, 514, S.14–16.

Nguyen, T.V. & Brownell, W E, 1998. Contribution of membrane cholesterol to outer hair cell lateral wall stiffness. Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 119(1), S.14–20.

Noriko Saeki & Masaaki Kitahara, 2009. Assessment of Prognosis in Sudden Deafness. Available at: http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00016489409127304 [Zugegriffen Februar 16, 2010].

Nosrati-Zarenoe, R., Hansson, M. & Hultcrantz, E., 2010. Assessment of diagnostic approaches to idiopathic sudden sensorineural hearing loss and their influence on treatment and outcome. Acta Oto-Laryngologica, 130(3), S.384–391.

Ohinata, Y. u. a., 1994. Blood viscosity and plasma viscosity in patients with sudden deafness. Acta Oto-Laryngologica, 114(6), S.601–607.

Oiticica, J. & Bittar, R.S.M., 2010. Metabolic disorders prevalence in sudden deafness. Clinics (São Paulo, Brazil), 65(11), S.1149–1553.

Olzowy, B., Osterkorn, D. & Suckfüll, M, 2005. The incidence of sudden hearing loss is greater than previously assumed. MMW Fortschritte Der Medizin, 147(14), S.37–38.

Otto C., Schwandt P. & Richter W.O., 1995. Haemorheology in defined dyslipoproteinemias with elevated serum triglyceride concentrations. Atherosclerosis, 115(1064), S.117.

Pau, H.W. & Koch, U., 1978. Tympanometrische Untersuchungen an Mittelohrmodellen. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 221(4), S.261–267.

Platia, E.V. & Saral, R., 1979. Deafness and Waldenström's macroglobulinemia. Southern Medical Journal, 72(11), S.1495–1496.

Preyer, S. u. a., 1992. Prospektive Studie zum kardiovaskulären Risiko von Hörsturzpatienten. HNO. Hals-, Nasen-, Ohren\ärzte, 40(3), S.79–85.

Puel, J.-L. u. a., 1998. Excitotoxicity and repair of cochlear synapses after noise-trauma induced hearing loss. NeuroReport, 9(9), S.2109???2114.

Rajagopalan, L. u. a., 2007. Tuning of the outer hair cell motor by membrane cholesterol. The Journal of Biological Chemistry, 282(50), S.36659–36670.

Ruben, R.J. u. a., 1969. Sudden sequential deafness as the presenting symptom of macroglobulinemia. JAMA: The Journal of the American Medical Association, 209(9), S.1364–1365.

Saito, T., Sato, K. & Saito, H., 1986. An experimental study of auditory dysfunction associated with hyperlipoproteinemia. Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 243(4), S.242–245.

Satar, B. u. a., 2001. Ultrastructural effects of hypercholesterolemia on the cochlea. Otology & Neurotology: Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology, 22(6), S.786–789.

Schmidt, R.F., 1985. Grundriß der Sinnesphysiologie. 5., neubearb. u. erw. A., Springer-Verlag GmbH.

Schmolke, B. & H\örmann, K., 1990. Vaskuläre Risikofaktoren beim Hörsturz und ihre Häufigkeit in der Normalbevölkerung: Eine retrospektive Studie. HNO. Hals-, Nasen-, Ohren\ärzte, 38(12), S.440–445.

Schuff-Werner, P. u. a., 1989. Improved haemorheology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). European Journal of Clinical Investigation, 19(1), S.30–37.

Schuff-Werner, P. u. a., 1994. The HELP-LDL-apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. II. Final evaluation of the effect of regular treatment on LDL-cholesterol plasma concentrations and the course of coronary heart

disease. The HELP-Study Group. Heparin-induced extra-corporeal LDL-precipitation. European journal of clinical investigation, 24(11), S.724–732.

Schünke, M., Schulte, E. & Schumacher, U., 2009. PROMETHEUS LernAtlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie 2., Aufl., Thieme, Stuttgart.

Schweinfurth, J.M. & Cacace, A.T., 2000. Cochlear ischemia induced by circulating iron particles under magnetic control: an animal model for sudden hearing loss. The American Journal of Otology, 21(5), S.636–640.

Seidel, D., 1996. H.E.L.P. apheresis therapy in the treatment of severe hypercholesterolemia: 10 years of clinical experience. Artificial Organs, 20(4), S.303–310.

Seidel, D., 2003. Stellenwert der LDL-Apherese in der Behandlung der koronaren Herzerkrankung. Zeitschrift für Kardiologie, 92(S3), S.iii6–iii27.

Seidel, D., 1990. The HELP system: an efficient and safe method of plasma therapy in the treatment of severe hypercholesterolemia. Therapeutische Umschau. Revue Thérapeutique, 47(6), S.514–519.

Seidel, D. & Wieland, H., 1982a. Ein neues Verfahren zur selektiven Messung und extrakorporalen Elimination von low density Lipoproteinen. J Clin Chem Clin Biochem 20:684–685.

Seidel, D. & Wieland, H., 1982b. Ein neues Verfahren zur selektiven Messung und extrakorporalen Elimination von low-density-Lipoproteinen. Journal of Clinical Chemistry & Clinical Biochemistry, 20, S.684–685.

Shi, X., 2011. Physiopathology of the cochlear microcirculation. Hearing Research. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21875658 [Zugegriffen September 23, 2011].

Slyper, A. u. a., 2005. The influence of lipoproteins on whole-blood viscosity at multiple shear rates. Metabolism: Clinical and Experimental, 54(6), S.764–768.

Stokroos, R.J., Albers, F.W. & Van Cauwenberge, P., 1996. Diagnosis and treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSHL). A survey in The Netherlands and Flanders. Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belgica, 50(3), S.237–245.

Stokroos, R.J., Albers, F.W. & Schirm, J., 1998. The etiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. The American Journal of Otology, 19(4), S.447–452.

Strutz, J., 2000. Stellenwert des Stennert-Schemas in der Hörsturztherapie. HNO, 48(3), S.165–167.

Suckfüll, M, 2002. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. The Lancet, 360(9348), S.1811–1817.

Suckfüll, M u. a., 1997. Hypercholesteremia and hyperfibrinogenemia in sudden deafness. Laryngo- Rhino- Otologie, 76(8), S.453–457.

Suckfüll, M, 2009. Perspectives on the Pathophysiology and Treatment of Sudden Idiopathic Sensorineural Hearing Loss. , 106(41), S.669–676.

Suckfüll, M., 2005. Aktuelle Therapie bei Hörsturz. Laryngo-Rhino-Otologie, 84(4), S.277–282.

Suckfüll, M u. a., 2002. Hyperfibrinogenemia as a risk factor for sudden hearing loss. Otology & Neurotology: Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology, 23(3), S.309–311.

Suzuki, K., Kaneko, M. & Murai, K., 2000. Influence of serum lipids on auditory function. The Laryngoscope, 110(10 Pt 1), S.1736–1738.

Ullrich, D., Aurbach, G. & Drobik, C., 1992. A prospective study of hyperlipidemia as a pathogenic factor in sudden hearing loss. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery, 249(5), S.273–276.

Ullrich, H. u. a., 2004. Improved treatment of sudden hearing loss by specific fibrinogen aphaeresis. Journal of Clinical Apheresis, 19(2), S.71–78.

Uygun-Kiehne, S. u. a., 2010. Rheopherese bei rezidivierendem Hörsturz. HNO, 58(5), S.445–451.

Veldman, J.E., Hanada, T. & Meeuwsen, F., 1993. Diagnostic and therapeutic dilemmas in rapidly progressive sensorineural hearing loss and sudden deafness. A reappraisal of immune reactivity in inner ear disorders. Acta Oto-Laryngologica, 113(3), S.303–306.

Walch, C., Anderhuber, W. & Walzl, M., 1996. H.E.L.P. therapy (heparin-induced extracorporeal LDL precipitation) in sudden deafness. Laryngo- Rhino- Otologie, 75(11), S.641–645.

Wei, B.P.C., Mubiru, S. & O'Leary, S., 2006. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Cochrane Database of Systematic Reviews (Online), (1), S.CD003998.

Weinaug, P., 2001. Wie hoch ist die Spontanheilungsrate des Hörsturzes? HNO, 49(6), S.431–432.

Wilke, H. u. a., 1977. Häufigkeit und Verteilung von Risikofaktoren beim Hörsturz. Fortschr Med, 95, S.1757–1764.

Wilson, W.R., 1986. The relationship of the herpesvirus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. The Laryngoscope, 96(8), S.870–877.

Wilson, W.R. u. a., 1983. Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden hearing loss. Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 91(6), S.653–658.

Wilson, W.R. & Gulya, A.J., 1993. Sudden sensorineural hearing loss. Otolaryngology-Head Neck Surgery. St. Louis: Mosby-Year Book, S.3103–3112.

Xenellis, J. u. a., 2006. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: prognostic factors. The Journal of Laryngology and Otology, 120(9), S.718–724.

Yanagita, N. u. a., 1994. Estimated annual number of patients treated for sensorineural hearing loss in Japan. Results of a nationwide epidemiological survey in 1987. Acta Oto-Laryngologica. Supplementum, 514, S.9–13.

Yasar, H.I., 2000. Die Aussagekraft der Umfelddiagnostik bezüglich der sekundären Prävention beim Hörsturz. Humboldt-Univ.

Zeiher, A.M. u. a., 1993. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. The Journal of Clinical Investigation, 92(2), S.652–662.

Ziegler, E.A. u. a., 2003. Epidemiologische Daten des Hörsturzes - eine retrospektive Studie über drei Jahre. Laryngo-Rhino-Otologie, 82(1), S.4–8.

6.1 Literaturverzeichnis elektronischer Dokumente

1. http://www.uni-magdeburg.de/fgse/dekanat/lehre/wiki/lib/exe/detail.php/lehre/sose2009/digitale_medien/ohr.jpg (Stand 23.11.2011)

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Anatomie des Ohres: 2
Abb. 2: Aufbau der Kochlea (R. F. Schmidt 1985).....4
Abb. 3: Das Corti-Organ des Innenohrs.....14
Abb. 4: Schematische Darstellung des Prinzips der HELP.-Therapie (Blessing 2004).....30
Abb. 5: Verteilung der verschiedenen Altersgruppen im Gesamtkollektiv, n = 174 35
Abb. 6: Nikotinkonsum bei beiden *Therapieformen, n= 174* 37
Abb. 7: Begleiterkrankungen aller Patienten in beiden Therapiegruppen, n= 174 38
Abb. 8 Art des Hörverlustes unterteilt nach Therapieformen, n= 173 38
Abb. 9: Schweregrade des Hörverlusts, unterteilt in Therapiegruppen, n= 174 40
Abb. 10: Reintonhörschwellen des kranken Ohres vor Therapie, n=174 41
Abb. 11: Verteilung der Behandlungsarten, abhängig vom Zeitpunkt, n=174 43
Abb. 12: Ambulante vs. Stationäre Behandlung in beiden Therapien, n=174.....43
Abb. 13: Hörverbesserung an verschiedenen Zeitpunkten nach Therapie, n=174.....45
Abb. 14: Tonaudiogramme 1. , 5. 10. und 30. Tag nach Therapie, n=174 46
Abb. 15: Remission am 5. Tag nach Therapiebeginn, n = 151 49
Abb. 16: Hörverbesserung in der Gruppe der geringgradigen und hochgradigen Hörverluste (Tag 5) 50
Abb. 17: Therapieergebnis am 5. Tag in Abhängigkeit vom Schweregrad, n= 151 50
Abb. 18: Hörverbesserung am 5. Tag in Abhängigkeit von der Art des Hörverlustes, n= 151.....52
Abb. 19: Therapieergebnis am 5. Tag, in Abhängigkeit vom Alter, n =151 54
Abb. 20: Streudiagramm für Zusammenhang zwischen Hörverbesserung und Lebensalter in der Standard- und HELP-Therapie Gruppe 56
Abb. 21: Therapieergebnis am 5. Tag in Abhängigkeit vom Geschlecht, n= 149 57
Abb. 22: Therapieergebnis in Abhängigkeit von Schwindelsymptomatik n= 149.....58

Abb. 23: Therapieergebnis in Abhängigkeit von gleichzeitigem Tinnitus n= 151. 59
Abb. 24: Therapieergebnis in Abhängigkeit von gleichzeitig bestehendem Tinnitus und Schwindel, n= 17 59
Abb. 25: Streudiagramm für linearen Zusammenhang von Ausmaß des Hörverlustes und Hörverbesserung am 5. Tag in der Standardgruppe, n= 68 62
Abb. 26: Streudiagramm für linearen Zusammenhang zwischen Hörverlust und Hörverbesserung am 5. Tag in der HELP-Gruppe, n=83 63
Abb. 27: Hörverbesserung nach zusätzlicher Standardtherapie im zeitlichen Verlauf, n= 35 5.Tag:1Patient zusätzlich Standard; 10.Tag:30Patienten zusätzlich Standard; 30.Tag: 35Patienten zusätzlich Standard 64
Abb. 28: Hörverbesserung am 5. Tag in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen im Gesamtkollektiv, n=173 69
Abb. 29: Streudiagramm für Zusammenhang zwischen dem Laborwert von Fibrinogen und dem Hörverlust in dB 72
Abb. 30: Mittlerer Hörverlust in Abhängigkeit von dem Vorhandensein von Schwindel, Hypertonie, hohem Fibrinogenwert, Allergie und Diabetes Mellitus 73
Abb. 31: Streudiagramm für Zusammenhang von Alter und Hörverlust im Gesamtkollektiv, n=173 74
Abb. 32: Hörverbesserung an allen Zeitpunkten in Abhängigkeit von Fibrinogenwert.....77
Abb. 33: Hörverbesserung an allen Zeitpunkten, in Abhängigkeit von LDL-Wert 78

7.2. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Antiphlogistisch-rheologisches Infusionsschema nach Stennert (Michel 2000).....18
Tab. 2: Studienablauf anhand eines Flow Charts 23
Tab. 3: Einteilung der Zeitspannen, die zu den Messzeitpunkten definiert wurden.....27
Tab. 4: Einteilung der Typbezeichnung des Hörsturzes nach betroffenen Frequenzen 27
Tab. 5: Einteilung der Schweregrade des Hörverlustes 27
Tab. 6: Einteilung des Therapieerfolges nach Hörverbesserung 28
Tab. 7: Modifiziertes Infusionsschema nach Stennert für stationäre Therapie 31
Tab. 8: Modifiziertes Stennert-Schema für ambulante Therapie.....32
Tab. 9: Aus der Datenauswertung ausgeschlossene Patienten in der HELP Gruppe, n= 100.....34
Tab. 10: Durchschnittsalter der Patienten in beiden Gruppen, n= 174.....35
Tab. 11: Latenzzeit von Symptom-bis Therapiebeginn unterteilt nach Therapieformen, n=174.....39
Tab. 12: Schweregrade der Hörverluste in beiden Therapien, n= 174 40
Tab. 13: Mittlerer Hörverlust in beiden Therapien, n= 174 41
Tab. 14: Hörverlust in Dezibel in den einzelnen Frequenzen in beiden Therapien, n=174.....42
Tab. 15: Hörverbesserungen an verschiedenen Zeitpunkten in % nach Therapiebeginn, n=174, nicht an jedem Messzeitpunkt sind alle Audiogramme vorhanden 47
Tab. 16: Remission am 5. Tag nach Therapiebeginn, n= 151 48
Tab. 17: Therapieergebnis am 5. Tag in Abhängigkeit vom Schweregrad , n=151 50
Tab. 18: Hörverbesserung am 5. Tag (in%) in Abhängigkeit von der betroffenen Frequenz , n= 150.....51
Tab. 19: Hörverbesserung in % am 5. Tag im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Art des Hörverlustes, n =151 und die Wahrscheinlichkeiten, dass diese zueinander unterschiedlich sind 53
Tab. 20: Hörverbesserung am 5.Tag (%) in Abhängigkeit vom Alter, n=151 54
Tab. 21: Hörerholung am 5. in Abhängigkeit der Altersgruppe, n= 151.....55

Tab. 22: Therapieergebnis am 5. Tag in Abhängigkeit vom Geschlecht, n=151 57
Tab. 23: Therapieergebnis am 5.Tag, abhängig davon, ob zusätzlich Schwindel/Tinnitus bestand, n=122 58
Tab. 24: Hörverbesserung am 5. Tag in % in Abhängigkeit von Schwindel und Tinnitus im Gesamtkollektiv, n= 173 60
Tab. 25: Korrelation zwischen Latenzzeit und Hörverbesserung am 5. Tag, n= 83 61
Tab. 26 Korrelation zwischen Latenzzeit und Hörverbesserung am 5. Tag, n=77.....61
Tab. 27: Korrelation zwischen Hörverlust und Hörverbesserung bei der Standard Gruppe, n=68.....62
Tab. 28: Korrelation zwischen Hörverlust und Hörverbesserung bei der HELP- Gruppe, n=82.....63
Tab. 29: Hörverbesserung bei Patientengruppe, die kombinierte Therapie bekamen zu allen Zeitpunkten, n=35.....64
Tab. 30: Therapieerfolg in Abhängigkeit des Nikotinkonsums, n= 151 65
Tab. 31: Therapieerfolg am 5. Tag in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum, n= 151 66
Tab. 32: Therapieergebnis am 5. Tag in Abhängigkeit von der Seite der Hörminderung, n=151.....67
Tab. 33: Hörverbesserungen am 5. Tag im Therapievergleich in Abhängigkeit von Begleiterkrankung 68
Tab. 34: Hörverbesserung am 5. Tag im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von Begleiterkrankung, n=174.....69
Tab. 35: Korrelation zwischen Hörverbesserung am 5. Tag und Body Mass Index in der Help-Apherese Gruppe, n= 83.....70
Tab. 36: Hörverbesserung am 5. Tag in Abhängigkeit von Gewichtsklasse in der HELP-Apherese-Gruppe, n = 83 70
Tab. 37: Mittlerer Hörverlust (dB) in Abhängigkeit von Allergien, Schwindel, Fibrinogenwert, Hypertonie und Diabetes Mellitus 73
Tab. 38: Hörverbesserung an allen Zeitpunkten in Abhängigkeit von Fibrinogen-Wert (innerhalb der HELP-Apherese).....76
Tab. 39: Hörverbesserungen an allen Zeitpunkten, in Abhängigkeit von LDL-Cholesterin- Wert (innerhalb der HELP-Apherese Gruppe) 78

Tab. 40: Hörverbesserung an allen Zeitpunkten, in Abhängigkeit des Hämatokrits innerhalb der HELP-Apherese Gruppe) 79
Tab. 41: Hörverbesserung an allen Zeitpunkten in Abhängigkeit des Hämoglobinwertes (innerhalb der HELP-Apherese Gruppe) 79

7.3. Danksagungen

Herrn Professor Dr. med. Andreas Dietz Direktor der Klinik und Poliklinik für Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde in der Uni Leipzig, danke ich sehr herzlich für die freundliche Überlassung des interessanten Themas. Für die geduldige und kontinuierliche Betreuung und Beratung bei der Promotionsarbeit danke ich Herrn Dr. med. Thomas Berger.

Ausserdem danke ich den Mitarbeitern des IMISE, Herrn Meinhard Mende und Frau Christiane Prettin, die mir bei der statistischen Auswertung halfen.

Meinen Eltern danke ich von Herzen für die großzügige Unterstützung meines Studiums und dafür, dass sie mir auf meinem Lebensweg stets hilfreich und liebevoll zur Seite stehen.

8. Erklärung über eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Datum Unterschrift

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Barbara Dorothea Hagemeyer
Geburtsdatum:	09.07.1984
Geburtsort:	Berlin
Familienstatus:	ledig
Eltern:	Dr. Friedrich-Wilhelm Hagemeyer
	Margarethe Hagemeyer, geb. Bäumert
Geschwister:	Vinzent Hagemeyer

Schulausbildung

1991 - 1995	Grundschule am Königsgraben in Berlin
1995 - 2004	Gymnasium der Königin-Luise-Stiftung in Berlin
08|2000- 10|2000	Kincardine & District Secondary School, Ontario, Canada
01|2002- 07|2002	Avondale College Auckland , Neuseeland
07|2004	Abitur an der Königin-Luise-Stiftung in Berlin

Hochschulausbildung

10|2004	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
09|2006	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Jena
10|2006- 09|2011	Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
08|2007- 03|2008	Studium der Humanmedizin an der Universidad de Valencia, Valencia, Spanien
07|2009- 01|2010	Promotionssemester
06|2011	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Leipzig

Ärztliche Ausbildung

Seit 02/2012	Assistenzärztin See Spital Horgen, Schweiz, Innere Medizin