

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
des Universitätsklinikums
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

in Kooperation mit der Hals-Nasen-Ohrenabteilung des Klinikums Lüdenscheid
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Bonn)

**EINSATZ DER RHEOPHERESE
BEI REZIDIVIERENDEM THERAPIEREFRAKTÄREM AKUTEM HÖRVERLUST**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Selma Uygun-Kiehne

aus Gummersbach

Mainz, 2008

Dekan: Univ.-Prof.

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 12. Mai 2009

Meinen Kindern
Kenan und Cim
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	FORMEN DES AKUTEN HÖRVERLUSTES	3
1.2	ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE.....	4
1.3	THERAPIEPRINZIPIEN NACH DER AKTUELLEN LEITLINIE „HÖRSTURZ“ DER HNO-HEILKUNDE	6
1.4	PROGNOSE DES AKUTEN HÖRVERLUSTES.....	9
1.5	RHEOPHERESE ALS THERAPIEMODALITÄT	10
2	ZIEL DER UNTERSUCHUNG	12
3	MATERIAL UND METHODEN	14
3.1	PATIENTEN.....	14
3.2	DURCHFÜHRUNG DER RHEOPHERESE	15
3.3	HNO-ÄRZTLICHE UNTERSUCHUNGEN	21
3.3.1	<i>Durchführung der Tonaudiometrie.....</i>	<i>23</i>
3.3.2	<i>Durchführung der Sprachaudiometrie</i>	<i>25</i>
3.4	LABORPARAMETER.....	27
3.5	BEWERTUNG DES THERAPIEERGEBNISSES	28
3.6	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	29
4	ERGEBNISSE.....	31
4.1	ENTWICKLUNG DES HÖRVERMÖGENS UNTER INFUSIONS- UND RHEOPHERESE THERAPIE.....	31
4.1.1	<i>Audiometrie</i>	<i>31</i>
4.1.1.1	<i>Remissionsrate.....</i>	<i>31</i>
4.1.1.2	<i>Prozentuale Hörverbesserung.....</i>	<i>33</i>
4.1.1.3	<i>Verlauf der Hörkurven</i>	<i>34</i>
4.1.2	<i>Sprachverständnis.....</i>	<i>35</i>
4.1.3	<i>Hörvermögen für Zahlen.....</i>	<i>36</i>
4.1.4	<i>Gesamtwortverstehen</i>	<i>38</i>
4.2	AUSPRÄGUNG MÖGLICHER HUMORALER RISIKOFAKTOREN.....	39
4.2.1	<i>Fibrinogen.....</i>	<i>39</i>
4.2.2	<i>LDL-Cholesterin.....</i>	<i>41</i>
4.2.3	<i>Homocystein.....</i>	<i>43</i>

4.2.4	<i>Lipoprotein (a)</i>	43
4.3	EINFLUSS DER HUMORALEN RISIKOFAKTOREN AUF DEN INITIALEN HÖRVERLUST UND DAS ERGEBNIS DER RHEOPHERESE.....	43
4.3.1	<i>Fibrinogen</i>	44
4.3.2	<i>LDL-Cholesterin</i>	46
4.3.3	<i>Homocystein</i>	47
4.3.4	<i>Lipoprotein (a)</i>	48
4.3.5	<i>Vorliegen von 2 Risikofaktoren</i>	49
5	DISKUSSION	51
6	ZUSAMMENFASSUNG	62
7	LITERATURVERZEICHNIS	63
7.1	LITERATURVERZEICHNIS ELEKTRONISCHER DOKUMENTE	72
8	ANHANG	73
8.1	VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN	73
8.2	AUSGANGSDATEN DER AUSWERTUNG.....	75
	DANKSAGUNG	84
	LEBENS LAUF	85

Abkürzungsverzeichnis

ANA	Antinukleäre Antikörper
α -2-Makroglobulin	Alpha-2-Makroglobulin
CRP	C-reaktives Protein
dB	Dezibel
DFPP	Doppelfiltrations-Plasmapherese
dl	Deziliter
HDL	High density lipoproteins
HELP	Heparin-induced extracorporeal LDL precipitation
Hz	Hertz
i.E.	Internationale Einheiten
GOT	Glutamat-oxalacetat-transaminase
Hct	Hyperhomocysteinämie
HDL	High density lipoproteins
Hfg	Hyperfibrinogenämie
Hlp	Hyperlipoproteinämie
Htg	Hypertriglyceridämie
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
kD	Kilodalton
kHz	Kilohertz
LDL	Low density lipoprotein
MdE	Minderung der Erwerbsfähigkeit
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
NDMA	N-Nitrosodimethylamin
MPG	Medizinproduktegesetz
p.o.	Per os
%	Prozent

PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RNS	Ribonukleinsäure
ROS	Reactive Oxygen Species
μmol	Mikromol
VWF	Von Willebrand Faktor

1 Einleitung

Die Definition des Hörsturzes besteht in einer ohne erkennbare Ursache plötzlich auftretenden, in der Regel einseitigen Schallempfindungsschwerhörigkeit kochleärer Genese von unterschiedlichem Schweregrad bis hin zur Ertaubung. Schwindel und/oder Ohrgeräusche sind zusätzlich möglich. Nach den aktuell gültigen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (1) ist der Hörsturz – auch in prognostischer Hinsicht – kein Notfall, der sofort therapiert werden muss. Es handelt sich bei diesem Krankheitsbild vielmehr um einen Eilfall, wobei hinsichtlich der Diagnostik und des Behandlungsbeginns sowie der Art der Therapie das Ausmaß des Hörverlustes, Begleitsymptome, etwaige Vorschäden und der subjektive Leidensdruck individuell berücksichtigt werden müssen.

In der von Information und Kommunikation beherrschten heutigen Zeit stellt ein Hörsturz eine gravierende Behinderung dar. Es hat allerdings auch in früheren Zeiten nie eine derartige Dauerbelastung der Ohren stattgefunden, wie sie die heutige Zivilisationsgesellschaft mit sich bringt. Die zunehmende Technisierung bis hin in Bereiche der Privatsphäre bedingt eine erhebliche Lärmbelastung: Mobiltelefone, Walk- und Discmen, MP3-Player sowie signalgebende Haushaltsgeräte führen zu einer dauernden Reizüberflutung der Ohren, der diese auf Dauer nicht gewachsen sind und auf die sie nicht mehr mit einem vorübergehenden, sondern mit einem zunehmenden Schwellenschwund reagieren. Ein Patient mit einem Hörsturz ist nicht nur durch Isolierung von seinem sozialen Umfeld, sondern häufig auch in seiner Erwerbstätigkeit beeinträchtigt (SUCKFÜLL 2005). Es verwundert daher nicht, dass immer mehr Patienten mit akuten Hörstörungen den Hals-Nasen-Ohren-Arzt aufsuchen.

Repräsentative eindeutige Daten zur Epidemiologie des idiopathischen Hörsturzes sind nicht verfügbar. Nach einzelnen Literaturberichten liegt die Inzidenz in Deutschland bei etwa 20 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr, in Japan bei etwa 8-13, in den USA bei ungefähr 11 und in Österreich wie in Deutschland bei 20 (KLEMM und SCHAARSCHMIDT 1989, [1]). Global ist somit

mit einer Inzidenzrate von mindestens 5 bis 20 zu rechnen, aktuelle Zahlen der Kostenträger aus Nordrhein-Westfalen und Baden-Württemberg sprechen sogar für eine um das mehr als 10-fache höhere Inzidenz von 200 bis 300 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr. Die Aussagekraft dieser Daten ist jedoch gering, da die Diagnose nicht ausschließlich von HNO-Ärzten gestellt wurde. Das bevorzugte Erkrankungsalter liegt – mit fallender Tendenz – um das 50. Lebensjahr. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Im Kindesalter ist der Hörsturz eine Seltenheit.

Für die Behandlung des Hörsturzes gibt es derzeit keine anerkannten wirksamen Standardverfahren. Wesentliche Ursache hierfür ist die nicht komplett verstandene Pathophysiologie des Hörsturzes, die hohe Rate partieller und kompletter Spontanremissionen (HEIDEN 2000, WEINAUG 1984) und der von den Kostenträgern zunehmend ausgeübte finanzielle Druck (SUCKFÜLL 2005). Die zum Einsatz kommenden Modalitäten sind dabei sehr unterschiedlich und reichen von therapeutischem Nihilismus bis hin zur gleichzeitigen Behandlung mit zahlreichen unterschiedlichen Medikamenten. Es besteht eine zunehmende Bereitschaft, im Falle der Persistenz eines Hörschadens oder Tinnitus nach Hörsturz gegen den behandelnden Arzt den Vorwurf eines Behandlungsfehlers zu erheben (MICHEL und BRUSIS 1995).

Die Vermutung, dass es sich beim Hörsturz um eine Störung der regionalen Perfusion der Kochlea handelt (GUSSEN 1976, NAKASHIMA *et al.* 1994, SCHUKNECHT 1986), ist unverändert aktuell. Der plötzliche Beginn des Hörverlustes, seine Einseitigkeit und die häufige Remission innerhalb weniger Tage ähneln dem klinischen Bild anderer vaskulärer Erkrankungen (POREDOS 1996). Demzufolge werden zum Teil unterschiedliche Medikamente verabreicht, für die zumindest ein grundsätzlicher positiver Einfluss auf die Mikrozirkulation bekannt ist (MICHEL 2000, PROBST *et al.* 1992).

Im Folgenden werden unterschiedliche akute Hörverluste, zugehörige Pathomechanismen und Therapieformen beschrieben.

1.1 Formen des akuten Hörverlustes

a) Hochton-Innenohrschaden: Schaden der äußeren und inneren Haarzellen

Wahrscheinliche Ursache ist eine Schädigung der äußeren und inneren Haarzellen. Bis zu einem Hörverlust von 50 dB sind vermutlich die empfindlicheren äußeren Haarzellen betroffen, überschreitet der Hörverlust diesen Wert, so sind zusätzlich die inneren Haarzellen mit betroffen (SUCKFÜLL 2005).

b) Tiefton-Innenohrschaden: Endolymphatischer Hydrops

Die Art des Hörverlustes und die gute Remission sprechen für einen endolymphatischen Hydrops, vergleichbar etwa zum Morbus Ménière. Weiterhin kann eine regionale Perfusionsstörung an der Schneckenspitze zu einer Einschränkung der Funktion der Na^+/K^+ -ATPasen und somit zur Minderung der K^+ -Konzentration in der Endolymphe und zum Zusammenbruch des elektrischen Potenzials führen (SUCKFÜLL 2005).

c) Pankochleäre Innenohrschwerhörigkeit: Regionale Durchblutungsstörung

Eine Perfusionsstörung der *Stria vascularis* führt zum Funktionsverlust der Na^+/K^+ -ATPasen. Diese sind nicht mehr in der Lage, die hohe K^+ -Konzentration in der Endolymphe aufrechtzuerhalten. Bei einer solchen Störung ist es unwahrscheinlich, dass scharf begrenzte Frequenzbereiche betroffen sind (SUCKFÜLL 2005). Vielmehr ist zu vermuten, dass der Hörverlust den ganzen oder zumindest einen großen Teil des Frequenzbereiches betrifft, da der gesamte Endolymphraum betroffen ist oder allenfalls ein flaches Konzentrationsgefälle entsteht (SUCKFÜLL 2005).

d) Mittelton-Innenohrschwerhörigkeit: Genetisch determinierte Schädigung

Obwohl regionale Perfusionsstörungen ausgehend vom Modiolus mit hypoxischen Schäden der Cochlea vorstellbar sind, ist insbesondere, wenn am gegenseitigen Ohr bereits ein ähnlicher Hörverlust besteht, an eine genetisch determinierte Schädigung zu denken (SUCKFÜLL 2005).

e) Ertaubung: Embolischer Verschluss der *Arteria labyrinthii* – selten Perilymphfistel

In Analogie zur Retina, deren Mikrozirkulation direkt visualisierbar ist, ist ein embolischer Verschluss der *Arteria labyrinthii* insbesondere bei gleichzeitiger vestibulärer Symptomatik ausgesprochen unwahrscheinlich. Eine äußere Perilymphfistel ist trotz häufig durchgeführter Tympanoskopien nur in den seltensten Fällen nachweisbar (SUCKFÜLL 2005).

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Nach gegenwärtiger Auffassung der HNO-Heilkunde stellt der Hörsturz keine einheitliche Krankheitsentität, sondern vielmehr ein Symptom einer akuten Innenohrfunktionsstörung dar (SUCKFÜLL *et al.* 2003). Die Einseitigkeit des Hörsturzes, das plötzliche Auftreten und die Remission, die innerhalb von Stunden oder Tagen stattfinden kann, sind Hinweise auf eine vaskuläre Genese (BROWNING *et al.* 1986, GATES *et al.* 1993, KOJIMA *et al.* 2001, MARCUCCI *et al.* 2005). In den meisten Fällen können für kochleovestibuläre Funktionsstörungen keine ersichtlichen Ursachen gefunden werden (FRIEDRICH 1985, NAKASHIMA *et al.* 1994, ULLRICH *et al.* 2004). Allgemein wird angenommen, dass für diese Labyrinthkrankungen Störungen aus dem infektiös-viralen oder vaskulär-zirkulatorischen Formenkreis in Betracht zu ziehen sind und der akute Hörver-

lust aus pathogenetischer Perspektive eine gemeinsame Endstrecke darstellt (GUSSEN 1976, MICHEL 2000).

Das Innenohr des Menschen entzieht sich durch seine versteckte Lage und Kleinheit einer funktionellen Untersuchung nahezu vollständig, so dass die verschiedenen ätiologischen und pathogenetischen Faktoren, die zu einem Funktionsausfall der Cochlea führen, im Einzelfall meist nicht sicher zu identifizieren sind (FRIEDRICH 1985). Im Gegensatz zum Innenohr sind Gefäßveränderungen und Minderdurchblutungen in anderen Organen objektivierbar und gut untersucht (DINTENFASS und KAMMER 1977, DUPONT und SIRS 1977, GRANGER *et al.* 1988, OTTO *et al.* 1997, POREDOS 1996, RICHTER *et al.* 2001). Tierexperimentell ist bekannt, dass die Mikrozirkulation der Cochlea anfällig ist und dass selbst geringe Perfusionsminderungen zu partiellem oder vollständigem Funktionsverlust der Cochlea führen (KASHIWADO *et al.* 1994). Insbesondere konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass bei Hörsturzpatienten das Fibrinogen im Plasma erhöht ist (RUDACK *et al.* 2006, SHIRAISHI *et al.* 1993, SUCKFÜLL *et al.* 2003), was zur erhöhten Erythrozytenaggregationsneigung sowie erhöhten Plasmaviskosität führt.

Die Reduktion des Plasmafibrinogens ist eine Behandlungsstrategie, die zunächst mit Hilfe des Schlangengifts Batroxobin bei Schlaganfallpatienten zum Einsatz kam (HAGEN 1991, KAWAKAMI *et al.* 1992). Die Wirksamkeit wurde in klinischen Studien nachgewiesen. In einer prospektiven Studie mit 169 Patienten haben darüber hinaus KUBO *et al.* (1988) Batroxobin mit einer Kortikosteroidtherapie bei Hörsturzpatienten untersucht.

Neben einer vaskulären und viralen Genese werden auch Immunmechanismen (HARRIS und SHARP 1990, HELLER *et al.* 1998, RUDACK 1995), vor allem bei chronischen Innenohrstörungen diskutiert, da diese bei einem Teil der Patienten durch eine Kortison- oder Zytostatikatherapie gebessert werden können (MICHEL 2000). 1958 wurde durch LEHNHARDT aufgrund klinischer Beobachtungen erstmals der Verdacht auf einen Autoimmunprozess im Innenohr geäußert. Um den Entstehungsmechanismus aufzuklären, erfolgten in den vergangenen Jahren tierexperimentelle und klinische Untersuchungen (GIEBEL 1994, KASHIWADO *et al.* 1994, MOSCICKI *et al.* 1994). Unter anderem wurde ein 68 kD-Antikörper gegen Innenohrstrukturen, aber nicht die zugehörige antigene

Struktur festgestellt (BILLINGS *et al.* 1995). Diese und weitere Untersuchungen gaben keinen weiteren Aufschluss über die Immunreaktion auslösenden Antikörper oder antigenen Strukturen im Innenohr selbst. Klinisch findet man durch immunserologische Untersuchungen Hinweise auf eine immunmedierte Innenohrstörung (RUDACK 1995). Pathologische Immunparameter sind vorwiegend bei der progredienten Innenohrschwerhörigkeit, aber auch beim Hörsturz nachweisbar (HELLER *et al.* 1998).

1.3 Therapieprinzipien nach der aktuellen Leitlinie „Hörsturz“ der HNO-Heilkunde

a) Verbesserung der Blutfließeigenschaften (Rheologie)

Die Vermutung, dass es sich beim Hörsturz um eine Störung der regionalen Perfusion der Cochlea handelt, ist unverändert aktuell. Demzufolge werden zum Teil unterschiedliche Medikamente verabreicht, für die zumindest ein grundsätzlicher positiver Einfluss auf die Mikrozirkulation bekannt ist (MICHEL 2000).

Grundlage der Infusionstherapie ist in der Regel die Verwendung eines Plasmaexpanders. Plasmaexpander erhöhen das Volumen und reduzieren gleichzeitig den relativen Anteil der zellulären Bestandteile des zirkulierenden Blutes. Die Folge ist eine Erhöhung des Herzzeitvolumens bei gleichzeitig verbesserten Fließeigenschaften des Vollblutes. Der durch Hämodilution erzielbare optimale Hämatokrit für einen maximalen Sauerstofftransport ins Gewebe in Ruhe, liegt bei 30 % (BRÜCKNER und MESSMER 1990).

Überwiegend wird als Plasmaexpander die Hydroxyäthylstärke eingesetzt, meist täglich 500 ml einer 6 % Lösung (MICHEL 2000).

Nur noch selten werden Dextrane appliziert, da sie häufiger zu schweren allergischen Reaktionen führen und zudem die Plasmaviskosität ungünstig beeinflussen.

Ebenfalls häufig eingesetzt wird das Pentoxiphyllin. Es verbessert die Blutfließ-eigenschaften durch Erhöhung der Membranfluidität der Erythrozyten und durch Reduktion der Adhäsion von Leukozyten am Gefäßendothel. Orale und venöse Applikationsformen stehen zur Verfügung, Tagesdosen zwischen 300-1200 mg sind üblich.

b) Antiödematöse, antientzündliche, antiproliferative und membranstabilisierende Therapie durch Glukokortikoide

Als Glukokortikoid wird vorwiegend Prednisolon verwendet. Entsprechend der Leitlinie Hörsturz der Deutschen HNO-Gesellschaft (1) wird initial die intravenöse Gabe von 250 mg Prednisolon über drei Tage empfohlen.

Folgt man der Auffassung, dass es sich beim Hörsturz um ein Autoimmunphänomen handelt, so stehen die antientzündlichen und antiproliferativen Effekte der Glukokortikoide im Vordergrund.

Bei Entzündungen, aber auch nach ischämischen Ereignissen, kann sich ein Ödem ausbilden, welches seinerseits die Reperfusion des betroffenen Gewebes beeinträchtigen kann. Glukokortikoide interagieren unmittelbar mit der Zellmembran und können so ein Ödem verhindern (membranstabilisierender Effekt) [SUCKFÜLL 2005].

c) Iontrope Therapie durch systemische Lokalanästhetika

Experimentell lassen sich durch Hirnstammaudiometrie objektivierbare Veränderungen im Bereich des ersten Neurons sowie der Hörbahnen nach systemischer Gabe von Lokalanästhetika wie Lidocain oder Procain nachweisen (SUCKFÜLL 2005).

Beeinflusst werden im auditorischen System Ionentransportprozesse der sensorischen Zellen (Transduktionskanäle), der Zellen der *Stria vascularis* (Ionentransport) sowie der afferenten Synapsen der inneren Haarzellen (NMDA-Rezeptor-assoziierte Ionenkanäle).

d) Reduktion des Endolymph-Volumens mittels Osmodiurese bei endolymphatischen Hydrops

Einer pathogenetischen Vorstellung zufolge handelt es sich bei einigen Hörstürzen im mittleren und tiefen Frequenzbereich um einen endolymphatischen Hydrops, sozusagen um eine Art monosymptomatischen Morbus Ménière (SUCKFÜLL 2005). Zur Therapie werden unter dieser Vorstellung 250 ml einer 20-prozentigen Mannitol-Lösung für drei Tage, gefolgt von einer weiteren 7-tägigen Gabe eines Plasmaexpanders, eingesetzt.

e) Antioxidantien zur Neutralisation zytotoxischer freier Radikale

Zytotoxisch reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS, RNS), auch als sogenannte „freie Radikale“ bezeichnet, entstehen physiologisch in allen Zellen und werden durch endogene zelluläre antioxidative chemische Verbindungen und Enzyme neutralisiert.

Dass „freie Radikale“ letztendlich ototoxisch sind, ist in zahlreichen Tierexperimenten z. B. nach Schallbelastung, nach regionaler Durchblutungsstörung oder nach Applikation von z. B. Cisplatin oder Aminoglykosiden belegt (CONLON *et al.* 1999).

Neuere klinische Studien sprechen für eine Wirksamkeit von Antioxidantien beim Hörsturz (JOACHIMS *et al.* 2003). Eingesetzt werden zweimal täglich 400 mg Alpha-Tocopherol (Vitamin E) [GORDIN *et al.* 2002, JOACHIMS *et al.* 2003] oder einmal täglich 600 mg Alpha-Liponsäure p.o..

f) Fibrinogenreduktion durch Apherese

Fibrinogen ist ein Akut-Phase-Protein, welches durch seine Form und Größe die Plasmaviskosität maßgeblich beeinflusst. Fibrinogen ist ein gesicherter vaskulärer Risikofaktor für Schlaganfall, Herzinfarkt und Hörsturz (SUCKFÜLL *et al.* 2002a, 2002b, 2003). Die Fibrinolyse von Fibrin-stabilisierten Zellaggregaten ist die entscheidende therapeutische Säule für die Behandlung des akuten Herzinfarktes. Aufgrund der möglichen Blutungskomplikation mit letalem Ausgang wird die Fibrinolyse (HAGEN 1991) beim Hörsturz nicht eingesetzt. Mit weit geringerem Risiko behaftet sind Verfahren zur Absenkung des Fibrinogens mittels Apherese (KLINGEL *et al.* 2003b, SUCKFÜLL *et al.* 2002a, 2003) oder medikamentös mittels Batroxobin (KUBO *et al.* 1988).

g) Hyperbare Oxygenierung

Bei hyperbarer Oxygenierung steigt der Sauerstoffpartialdruck im Blut und somit der physikalisch gelöste und nicht der an Hämoglobin gebundene Sauerstoffanteil drastisch an mit der Folge, dass erheblich weitere Diffusionsstrecken, wie z. B. von der *Stria vascularis* bis zum Corti-Organ, überwunden werden können (RACIC *et al.* 2003). Überwiegend wird die hyperbare Oxygenierungsbehandlung als Reservetherapie nach erfolgloser initialer Hörsturztherapie eingesetzt.

1.4 Prognose des akuten Hörverlustes

Folgende Erkenntnisse zur Prognose des Hörsturzes können als gesichert gelten:

- Die günstigste Prognose – auch bezüglich Schwindel und Tinnitus – ist bei isolierter Schwerhörigkeit im Tiefton- oder Mittelfrequenzbereich bzw. bei von vornherein leichtgradigen Hörverlusten zu erwarten.
- Mit zunehmendem Hörverlust verschlechtert sich die Prognose.
- Ungünstigste Prognose bei primär an Taubheit grenzender Schwerhörigkeit und Taubheit.
- Ungünstige Prognose auch bei zusätzlichen objektivierbaren Gleichgewichtsstörungen.
- Rezidivhäufigkeit circa 30 %, bevorzugt bei Hörstürzen im Tief- und Mittelfrequenzbereich.

1.5 Rheopherese als Therapiemodalität

Die Rheopherese ist ein Verfahren der therapeutischen Apherese zur Behandlung von Mikrozirkulationsstörungen. Die zugrunde liegende Methodik der Doppelfiltrations-Plasmapherese wurde für die Rheopherese optimiert, um ein definiertes Spektrum hochmolekularer Plasmaproteine simultan aus dem Blutplasma zu entfernen. Der unmittelbare Effekt der Rheopherese ist eine pulsartige Veränderung der intravaskulären Rheologie durch Absenkung der Blut- und Plasmaviskosität und der Zellaggregation. Eine Serie derartiger gepulster Plasmaveränderungen kann dauerhafte funktionelle Korrekturen von Mikrozirkulationsstörungen bewirken. Entsprechend dieser Vorstellungen kann die Rheopherese bei Krankheiten eingesetzt werden, an deren Entstehung und Fortschreiten eine Störung der Mikrozirkulation beteiligt ist. Diese Hypothese wird durch Studienergebnisse bei Patienten mit Schlaganfall (BERROUSCHOT *et al.* 1999), altersabhängiger Makuladegeneration (AMD [DONALDSON und PULIDO 2006, KLINGEL *et al.* 2002, 2003a]), ischämisch-diabetischem Fuss (KLINGEL *et al.* 2003b), kritischer Extremitätenischämie (KLINGEL *et al.* 2005) ge-

zeigt und kann als vielfältig belegt gelten (BOSCH 2005, KLINGEL *et al.* 2000, WEHRLI 2005).

Die sequenzielle Apherese unerwünschter Blutbestandteile stellt aufgrund der oben dargestellten – wenn auch nicht endgültig konklusiven – Erkenntnisse zur Pathogenese des Hörsturzes eine gut begründete, rationale Therapiemodalität dar (MÖSGES *et al.* 2004). Unter dieser Indikation kommt sie – neben der HELP-Apherese – als Fibrinogen-/LDL-Rheopherese zur Anwendung, die eine sichere und effektive Anwendung der Doppelfiltrationsplasmapherese (DFPP), einer Standardmethode der therapeutischen Apherese, darstellt (KLINGEL *et al.* 2000, 2003a, b). Nach der Separation wird das Plasma einer Filtration unterzogen, die ein definiertes Spektrum hochmolekularer rheologisch relevanter Plasmaproteine (Fibrinogen, α -2-Makroglobulin, LDL-Cholesterin, Lipoprotein (a), Fibronektin und Von-Willebrand-Faktor) eliminiert. Daraus resultiert eine Reduktion der Blut- und Plasmaviskosität, der Erythrozyten- und Thrombozytenaggregation sowie eine Verbesserung der Erythrozytenflexibilität und somit insgesamt eine polyfaktoriell bedingte, erhebliche Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes. Das wiederholte pulsartige Absenken der Plasmaviskosität kann zudem über Scherkraft-vermittelte Signalwege anhaltende Funktionserholungen im Gewebe induzieren.

Die Anwendbarkeit der sequenziellen Apherese beim Hörsturz bestätigte eine Pilotstudie von SUCKFÜLL *et al.* (1999), in der eine einzelne HELP-Apherese innerhalb von 24 Stunden zu einer kompletten Remission führte; in einer späteren randomisierten Multicenterstudie (SUCKFÜLL *et al.* 2002a, 2003) bestätigte sich die Überlegenheit dieses Verfahrens gegenüber herkömmlichen Methoden.

In Form der Rheopherese wurde die sequenzielle Apherese beim Hörsturz erst in jüngster Zeit in systematischer Form untersucht; dabei zeigten sich sowohl in Bezug auf das Hörvermögen als auch auf die Lebensqualität sehr ermutigende Ergebnisse (MÖSGES *et al.* 2008a, 2008b).

2 Ziel der Untersuchung

Anhand der vorliegenden retrospektiven Untersuchung der klinischen Verläufe von 25 Patienten sollte die Bedeutung der Rheopherese als Therapieoption bei rezidivierenden Hörstürzen, bei denen die konservative Therapie versagte, dargestellt werden. Bei den Patienten wurden Stoffwechseluntersuchungen durchgeführt, um Hinweise auf eventuelle Prädispositionen zu erkennen, die hinter der vorliegenden therapierefraktären progredienten Hörminderung und den rezidivierenden Hörstürzen stehen könnten. Dieser klinische Verlauf führte bei den untersuchten Patienten zur Indikationsstellung für eine Rheopherese-Behandlung.

Primäre klinische Verlaufparameter waren die Verbesserung des Reintonaudiogramms sowie des Sprachaudiogramms (50 % Zahlwortverständnis und Einsilberversandnis bei 60, 80 und 100 dB) nach den Rheopheresebehandlungen. Weiterhin wurden die Veränderungen der rheologisch relevanten Plasmaproteine durch die Rheopherese-Behandlungen untersucht.

Hörsturz und Tinnitusbehandlung richten sich heute im Allgemeinen nach der Leitlinie Hörsturz der Deutschen HNO-Gesellschaft (1). Diese Empfehlungen lassen Raum für vielfältige Modifikationen, so dass aktuell in Deutschland keine allgemein einheitliche Behandlung des Hörsturzes zu beobachten ist.

In den letzten Jahren ist der Einsatz selektiver Verfahren der therapeutischen Apherese in Form der LDL-Fibrinogen-Apherese als Therapiemöglichkeit beim akuten Hörverlust diskutiert und in Studien untersucht worden und hat Eingang in die Leitlinienempfehlungen gefunden. Für die Indikation des Hörsturzes wurden zwei selektive Aphereseverfahren untersucht, die Rheopherese und die HELP-Apherese, die in diesem Zusammenhang als LDL-Fibrinogen-Apherese zusammengefasst werden können.

In der Hals-Nasen-Ohrenabteilung des Klinikums Lüdenscheid wurden seit Mitte der 1990er Jahre Erfahrungen mit der therapeutischen Apherese bei der

Therapie des Hörsturzes gesammelt, wobei diese hier in Form der Rheopherese zur Anwendung kommt.

Grundsätzlich wurde die Behandlung des Hörsturzes bzw. des akut aufgetretenen Tinnitus mit dem Miehle-Stennert-Schema (MICHEL 2000) begonnen, gleichzeitig wurden aber bei allen Patienten die Blutparameter, die Hinweise auf eine plasmatische Mikrozirkulationsstörung geben könnten, bestimmt. Dieses Vorgehen wurde auch bei Patienten mit chronisch progredienten Innenohrhörstörungen, therapierefraktären rezidivierenden Hörstürzen ein- oder beidseits mit zum Teil pantonalem Hörverlust sowie bei chronisch progredientem Tinnitus angewandt. Hierzu gehörten unter anderem die Bestimmung von Fibrinogen, Lipoprotein (a), Faktor 5-Leyden, α -2-Makroglobulin, Homocystein, Gesamtcholesterin sowie LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin.

Bei der Abklärung der spezifischen Laborparameter vor Durchführung einer Rheopherese gelang es, bis dahin bei den Patienten nicht entdeckte Erkrankungen, die mit einer Veränderung der Blut-Plasmaviskosität einhergehen können, aufzudecken (z. B. ANA-positive Vaskulitis, Paraproteinämien, Hyperfibrinogenämien, IgA-Nephropathien, familiäre Hyperlipoproteinämien, Hyperhomocysteinämien, LDL-Hyperlipoproteinämien).

In Kooperation mit der Nephrologischen Abteilung des Klinikums Lüdenscheid, die die Rheopherese durchführte, wurde danach die Indikation zur Anwendung dieses Verfahrens gestellt.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Retrospektiv wurden 25 Patienten mit therapierefraktären Hörstürzen, die sich zwischen August 1999 und August 2005 im Klinikum Lüdenscheid einer Rheophere unterzogen, hinsichtlich ihrer organbezogenen oder systemischen Erkrankungen, die zu einer Mikrozirkulationsstörung des Innenohres führen können, ausgewertet. In diesem Zeitraum wurden insgesamt ca. 750 Patienten mit einem akuten Hörsturz stationär behandelt.

Das mittlere Alter der 25 Patienten betrug $56,6 \pm 12,3$ Jahre. Der jüngste Patient war 21 Jahre und der älteste Patient 80 Jahre alt. Unter den 25 Patienten waren 7 Frauen (28 %) und 18 Männer (72 %). Es fanden sich 2 der 25 Fälle (8 %) mit einem Tieftonhörsturz mit Tieftonhörverlust von 30-45 dB. Hörminderungen im mittelfrequenten Bereich zeigten sich in 7 der Fälle (28 %) mit einem Mitteltonhörverlust um 25-70 dB. Hörminderungen im Hochtonbereich fanden sich in 9 der Fälle (36 %) mit einem Hochtonverlust von 30-90 dB. Pantonale Hörminderungen fanden sich in 7 der Fälle (28 %) mit einem Hörverlust von 60-100 dB.

Das Hauptaugenmerk der Untersuchung galt einem speziellen Patientengut in den letzten Jahren: Bei Patienten, die häufig aufgrund rezidivierender bzw. akuter Hörstürze im Rahmen einer chronisch progredienten Hörstörung stationär konservativ behandelt werden mussten, fiel auf, dass sie eine besondere Konstellation an Laborparametern aufwiesen und dass nach Stennert'scher Infusionstherapie im Gegensatz zur früheren gleichen Behandlung kaum oder keine Besserung eintrat.

Alle 25 Patienten litten unter einem seit längerem – zwischen 2 Monaten und 8 Jahren – bestehenden progredienten bzw. rezidivierenden Hörverlust (ein- oder beidseitig). Alle Patienten waren in der HNO-Abteilung Monate bzw. Jah-

re zuvor erfolgreich mit der Infusionstherapie nach dem Miehle-Stennert-Schema (1) im Sinne einer *Restitutio ad integrum* behandelt worden. Seit Bestehen des Hörverlustes ereigneten sich im Durchschnitt $2,1 \pm 0,4$ Hörstürze. Zum Zeitpunkt der Rheopheresebehandlung hatten sich die Patienten innerhalb von 4 Wochen einmal (23 Patienten) oder mehrmals (2 Patienten je dreimal) einer mehrtägigen antiphlogistisch-rheologischen Infusionstherapie unter stationären Kautelen in der HNO-Klinik unterzogen.

Eine stationäre Aufnahme erfolgte bei allen Patienten aufgrund einer plötzlichen ein- oder beidseitigen Hörminderung bei vorbestehendem Hörschaden ein- oder beidseits. 9 (36 %) der Patienten beklagten bei Aufnahme eine plötzliche rechtsseitige Hörminderung, 4 (16 %) der Patienten eine plötzliche linksseitige Hörminderung und 12 (48 %) Patienten berichteten über eine beidseitige plötzliche Hörverschlechterung. Über einen Tinnitus klagten bei Aufnahme 16 der 25 Patienten (64 %).

3.2 Durchführung der Rheopherese

Die Rheopherese ist ein extrakorporales Plasmatherapieverfahren, das unter Verwendung des Rheofilters (Asahi Kasei Kuraray Medical, Tokyo, Japan und Diamed Medizintechnik, Köln) in Verbindung mit dem Plasmaseparator PLASMAFLOW OP 05 (Filtergröße $0,5 \text{ m}^2$, Porengröße 200,000 Dalton; Asahi Kasei Kuraray Medical, Tokyo, Japan und Diamed Medizintechnik, Köln) durchgeführt wird. Die allgemeine methodische Bezeichnung lautet Doppelfiltrationsplasmapherese (DFPP). Beide Medizinprodukte sind CE-zertifiziert, entsprechen den Bestimmungen des Medizinproduktegesetzes (MPG) sowie normalen Produktionschargen. Der Rheofilter ist nach MPG speziell für die Behandlung von Patienten mit Mikrozirkulationsstörungen zugelassen.

Für die Durchführung der Rheopherese ist ein extrakorporaler Blutkreislauf, vergleichbar zur Hämodialyse, erforderlich. Zur Steuerung und Überwachung

des extrakorporalen Blut- und Plasmakreislaufes wurde das Gerät Octonova® (Diamed Medizintechnik, Köln) eingesetzt, das im Grundprinzip einer Blutpumpe entspricht. Nach peripher-venösem Gefäßzugang wird ein Blutfluss von 60 ml/min angestrebt, der Plasmafluss beträgt etwa ein Drittel des Blutflusses. Das Zusammenspiel von Plasmaseparator und Plasmafilter ergibt dabei optimale Filtrationseigenschaften zur Separation des Blutplasmas und der anschließenden Plasmafiltration. Die Heparinisierung erfolgte initial mit einem Bolus von ca. 5000-10000 i.E. unfraktioniertem Heparin und bei Bedarf einer zusätzlichen anschließenden kontinuierlichen Gabe.

Im ersten Trennschritt wird das Blut im Plasmaseparator in seine zelluläre Komponente und in das Plasma getrennt. Das Plasma wird durch die Plasma-pumpe über eine Heizung in den Rheofilter geleitet. Hier findet im zweiten Trennschritt die eigentliche Plasmafiltration der Rheopherese statt. Der Rheofilter selektiert an einer Membran die Plasmabestandteile abhängig von ihrer Molekülgröße und -geometrie. Hochmolekulare, rheologisch-relevante Plasmasubstanzen wie LDL-Cholesterin, Fibrinogen, α -2-Makrogobulin, von Willebrand-Faktor und IgM werden im Rheofilter bis zu 50-60 % zurückgehalten. Niedermolekulare Substanzen, z. B. Albumin, können die Membran passieren und gehen nicht verloren.

Das so behandelte Plasma wird mit der zellreichen Blutkomponente wieder zusammengeführt und dem Patienten über eine zweite periphere Armvene zurückgegeben (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2). Der Patient erhält sein eigenes Blut zurück, fremde Blut- oder Plasmabestandteile werden nicht substituiert. Das komplette Behandlungsset für die Rheopherese besteht ausschließlich aus sterilen Einmalprodukten.

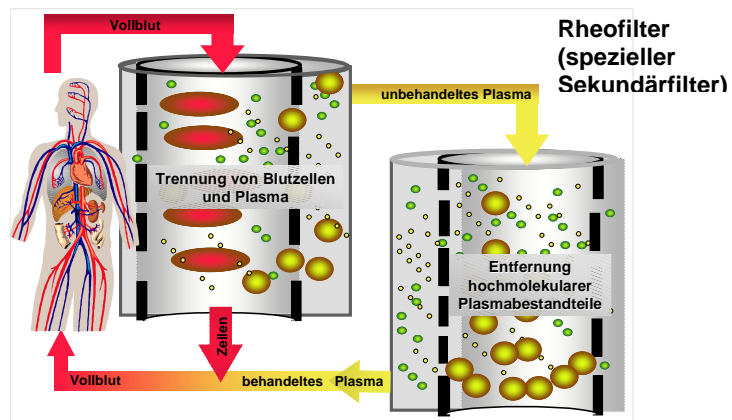


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Rheopherese zur selektiven extrakorporalen Plasmatherapie



Abbildung 2: Bild einer ambulanten Behandlung mit Rheopherese in der täglichen Praxis. Peripher-venöser Gefäßzugang an beiden Armen (Abb. mit Zustimmung der abgebildeten Personen).

Die klinischen und demographischen Charakteristika der Patienten mit rezidivierenden Hörstürzen zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Untersuchungsgruppe-Patienten, Alter, Geschlecht, Zahl der Rheophoresen, Gewicht, Zeit und Seite der bestehenden Hörstörung

Nr.	Alter	w/m	Zahl der Rheophoresen	Gewicht (kg)	Zeit der bestehenden Hörstörungen	Seite (Hörsturz)
1	80	m	3	92	7	rechts
2	68	m	2	82	3	links
3	51	m	2	90	2	links
4	52	m	2	85	2	rechts
5	67	w	2	64	3	links
6	56	m	3	77	3	beidseits
7	60	m	3	93	1	beidseits
8	68	m	2	87	1	beidseits
9	59	w	2	73	3	beidseits
10	58	m	2	90	3	beidseits
11	69	m	2	87	3	beidseits
12	61	m	2	88	5	beidseits
13	59	w	2	64	1	beidseits
14	44	w	2	60	5	rechts
15	55	m	2	80	2	links
16	62	w	2	65	3	rechts
17	53	m	2	74	1	rechts
18	58	m	2	78	2	rechts
19	58	m	3	82	<1	rechts
20	30	w	2	72	8	beidseits
21	72	m	4	91	2	rechts
22	60	m	2	79	<1	rechts
23	48	m	2	115	1	beidseits
24	47	w	2	69	2	beidseits
25	21	m	2	78	2	beidseits

Relevante Begleiterkrankungen waren vor allem der arterielle Bluthochdruck (n=7, 28,0 %) sowie ein nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus (n=3, 12,0 %); die weiteren Begleiterkrankungen zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Begleiterkrankungen der Patienten; Prozentzahlen beziehen sich auf das gesamte Patientengut

Diagnose	Anzahl (%)
Arterielle Hypertonie	7 (28 %)
Nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus	3 (12 %)
Tachyarrhythmia absoluta	1 (4 %)
Herzinsuffizienz	2 (8 %)
ANA-positive Vasculitis	1 (4 %)
IgA-Nephropathie	1 (4 %)
Colitis ulcerosa	1 (4 %)

Bei Persistenz der zunächst geschilderten Beschwerden (Hörminderung im Vergleich zum Gegenohr oder Hörminderung beidseits im Vergleich zu Vor-audiogrammen) auch nach antiphlogistisch-rheologischer Infusionstherapie und wenn sich Hinweise auf eine bestehende Mikrozirkulationsstörung ergaben - d. h. bei erneutem Versagen der konservativen Infusionstherapie (1) - unterzogen sich alle Patienten schon bei stationärer Aufnahme einem speziellen Laborscreening (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, Lipoprotein (a), Fibrinogen, IgM im Serum, α -2-Makroglobulin sowie Homocystein), das in jahrelanger Zusammenarbeit mit der nephrologischen Abteilung des Klinikums Lüdenscheid entwickelt wurde.

Im Rahmen der Bestimmung der Parameter für eine Rheopherese zeigte sich, dass sich bei einem Teil der Patienten Krankheitsbilder aufdecken ließen, die mit einer Mikrozirkulationsstörung einhergehen können und damit als mögli-

che Ursache von Hörsturz, progredienten Innenohrstörungen und Tinnitus in Frage kommen. Die auf diese Weise festgestellten Risikofaktoren – die sich der Routinediagnostik des Hörsturzes, der Innenohrschwerhörigkeit bzw. des Tinnitus entzogen hätten – zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Laborbefunde der Patienten; Prozentzahlen beziehen sich auf das gesamte Patientengut, Otoblot: Bestimmung von gegen das Innenohr gerichteten Antikörpern

Risikofaktor	Anzahl	Prozent
familiäre Hyperlipoproteinämie	6	(24 %)
Hyperfibrinogenämie	14	(56 %)
Hyperhomocysteinämie	6	(24 %)
Hypertriglyceridämie	3	(12 %)
Lp(a)-Hyperlipoproteinämie	3	(12 %)
LDL-Hyperlipoproteinämie	3	(12 %)
Positiver Otoblot	1	(4 %)

Bei Patienten, die laborchemisch bei jeder stationären Aufnahme einen erhöhten Fibrinogenwert >350 mg/dl aufwiesen, konnten entzündliche Ursachen bei normalen Leukozytenwerten und niedrigem, nicht pathologisch erhöhten CRP-Wert ausgeschlossen werden. Diese Patienten wurden nach Versagen der konservativen Therapie konsiliarisch der nephrologischen Abteilung mit der Frage nach einer Rheophereese vorgestellt. Falls sich keine gravierenden Kontraindikationen ergaben, wurde HNO-ärztlicherseits die Indikation zur Apheresebehandlung gestellt.

Bei den Patienten, die laborchemisch eine LDL-Hypercholesterinämie aufwiesen, muss vorangestellt werden, dass diese vorab schon unter diätetischer und maximal medikamentöser Therapie mit Statinen standen, d. h. eine maximale

konservative Therapie erfahren, ohne dass dies zu einer Besserung der LDL-Cholesterinwerte geführt hätte. Auch diese Patienten, die gleichzeitig unter massiven Hörstörungen litten, unterzogen sich einer Rheopherese.

Bei Patienten, die eine Hyperhomocysteinämie aufwiesen, erfolgte eine Untersuchung der Aktivität des Schlüsselenzyms Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase, wobei bei 5 Patienten (20 %) eine homozygote Mutation nachgewiesen werden konnte.

Das antiphlogistisch-rheologische Behandlungsprotokoll sieht eine Infusionsdauer von 10 Tagen vor (1). Abweichungen von der vorgegebenen Dauer ergaben sich, wenn das Infusionsschema wegen verzögerter Erholung abgewandelt werden musste.

In der Regel erhielten diese Patienten im Mittel eine 6 ± 1 -tägige Infusionstherapie nach dem Miehle-Stennert-Schema gemäß den Leitlinien der Deutschen HNO-Gesellschaft (1), wobei sich hierunter – ganz im Gegensatz zur früheren stationären Behandlung – weder ton- noch sprachaudiometrisch eine signifikant messbare Besserung einstellte (vgl. Abbildung 4 [Seite 33] sowie Abbildung 5 [Seite 34]). Im Rahmen der früheren Infusionsbehandlung war es dagegen zu einer signifikanten Verbesserung ($p < 0,01$) des Gesamthörverlustes von 35 ± 11 % ($33,9\pm 9,2$ dB) auf 21 ± 8 % ($20,2\pm 6,5$) dB nach $6\pm 1,3$ Tagen Infusionstherapie gekommen.

Bei Versagen der konservativen Therapie unterzogen sich diese Patienten im Mittel am 7 ± 1 . Tag der stationären Behandlung der ersten Rheopherese. Die zweite Rheopherese erfolgte im Mittel am $9,4\pm 0,7$. Tag.

3.3 HNO-ärztliche Untersuchungen

Vor jeder Infusionsbehandlung erfolgte eine ausführliche spiegelmikroskopische Untersuchung der Ohren, um Trommelfelldefekte oder Mittelohrpatholo-

gika auszuschließen. Der normale Mittelohrstatus wurde durch anschließende tonaudiometrische Bestimmungen untermauert.

Um ein Lärmtrauma nicht zu induzieren, erfolgte eine tympanometrische Untersuchung erst ab 7. Tag der stationären Aufnahme gemäß den Leitlinien der Deutschen HNO-Gesellschaft (1).

Untersucht wurde das Hörvermögen der Patienten vor und nach den Rheopherebehandlungen. Es wurden jeweils ein Tonschwellenaudiogramm (gemessen bei den Frequenzen 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 und 8000 Hz entsprechend ISO 7029), sowie ein Sprachaudiogramm (Freiburger Sprachtest) vor den Rheopherebehandlungen sowie direkt (noch am selben Tag, höchstens ein Tag danach) nach den jeweiligen Rheopherebehandlungen durchgeführt.

Die Frequenzen 125 Hz und 10 kHz wurden wegen häufiger Unbestimmbarkeit und ihrer geringeren Relevanz nicht in die Auswertung einbezogen. Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen der jeweiligen untersuchten Merkmale berechnet. Die Ermittlung des prozentualen Hörverlustes aus den tonaudiometrischen ermittelten Werten erfolgte unter Zuhilfenahme der Tabelle nach RÖSER bei unregelmäßigem Verlauf der Tongehörkurve (FELDMANN 2006).

Die Ermittlung des prozentualen Hörverlustes aus den sprachaudiometrisch ermittelten Werten erfolgte unter Zuhilfenahme der Tabelle nach BOENNINGHAUS und RÖSER (FELDMANN 2006). Dabei wurde das Gesamtwortverstehen (W_s) aus der Wortverständniskurve errechnet. Es entsteht durch Addition der Verständlichkeitswerte bei 60, 80 und 100 dB Lautstärke. Wird der hierbei erhaltene Wert durch zwei dividiert, erhält man das gewichtete Gesamtwortverstehen (W_{sg}).

3.3.1 Durchführung der Tonaudiometrie

Für die Durchführung der Tonaudiometrie stehen am Audiometer verschiedene Messfrequenzen von 125 Hz bis 8 kHz in Oktav- sowie von 1,5-12 kHz in Halboktavabständen zur Verfügung. Im Bereich von 1-4 kHz können Pegel von mindestens 110 dB Hörschwelle über Luftleitung und 60 dB Hörschwelle über Knochenleitung erzeugt werden, in den darunter beziehungsweise darüber liegenden Frequenzen entsprechend geringere Pegel.

Das normale Hören spielt sich nicht an der Hörschwelle ab. Im Allgemeinen hat der im Rahmen alltäglicher Aktivitäten relevante Schall eine Lautstärke deutlich über der Hörschwelle. Für die Schwellenaudiometrie bedarf es daher einer Unterweisung des Patienten, dem Folgendes mitgeteilt wird: „Bei Ihnen wird jetzt eine Hörprüfung mit Tönen durchgeführt. Sie hören mittlere, tiefe und hohe Töne. Ich gebe Ihnen jeden Ton zunächst laut, damit Sie ihn deutlich hören und wissen, mit welchem Ton ich prüfe. Dann geht der Ton wieder weg, und kurz danach kommt er ganz leise wieder. Sobald Sie ihn gerade eben hören, sagen Sie bitte „jetzt“ oder heben die Hand. Ich wiederhole diese Vorgehensweise bis wir ganz sicher sind, dass dies der Punkt ist, an dem Sie gerade anfangen, den Ton zu hören“.

Nun bekommt der Patient die Kopfhörer aufgesetzt. Die Kopfhörer müssen dicht abschließen, damit keine Schallenergie nach außen entweichen kann; die Folge wäre eine - scheinbar - zu schlechte Hörschwelle in den unteren Frequenzen.

Die Bestimmung der Hörschwelle erfolgt für das rechte und das linke Ohr getrennt. Man beginnt grundsätzlich mit dem besseren Ohr. Meist kann der Patient selber angeben, auf welchem Ohr er besser hört.

Als erster Prüferton wird auf dem Frequenzwähler 1000 Hz eingestellt und nach folgendem Schema vorgegangen:

1. Lautstärke für 1-2 Sekunden so weit erhöhen, dass der Patient den Ton deutlich wahrnimmt.
2. Mit der Lautstärke auf „0“ dB zurückgehen, mindestens aber so weit, dass der Patient nichts mehr hört.
3. Lautstärke in 5 dB-Stufen wieder erhöhen, bis der Patient den Ton gerade wieder wahrnimmt. Diesen Wert merkt man sich als wahrscheinliche Hörschwelle.
4. Lautstärke zurücknehmen, bis der Patient nichts mehr hören kann.
5. Lautstärke nochmals, jetzt in 5 dB-Stufen, erhöhen, bis der Patient den Ton eben wieder hören kann. Diese jetzt gemessene Schwelle wird im Audiogramm eingetragen.

Um dem Patienten seine Aufgabe zu erleichtern, wird der Ton nicht als Dauerton, sondern unterbrochen angeboten. Ein plötzlich ein- und aussetzender Ton wird an der Hörschwelle sicherer wahrgenommen. Die gefundenen Hörschwellenwerte werden in das Audiogrammformular eingetragen. Auf diesem ist waagrecht die Frequenz in Hz (also Tonhöhe der Prüftöne), senkrecht die Schallstärke in dB eingetragen, und zwar als „Hörverlust“ von oben nach unten. Damit ist die Luftleitungsmessung beendet.

Anschließend wird mit der Knochenleitungsprüfung begonnen, wobei die Untersuchung ebenfalls auf dem besser hörenden Ohr beginnt. Hierzu wird der Knochenhörer hinter die Ohrmuschel auf den Warzenfortsatz gesetzt. Dazu gibt man einen Ton, etwa 1000 Hz, mit einer Schallstärke von rund 20 dB über der Hörschwelle und schiebt den Knochenleitungshörer auf dem Warzenfortsatz auf und ab, vor und zurück; der Patient muss sagen, in welcher Position des Knochenleitungshörers er den Ton am lautesten hört. Diese Position wird dann für die weitere Untersuchung beibehalten. Das Aufsuchen der Hörschwelle erfolgt in gleicher Weise wie bei der Luftleitungsprüfung. Die gefundenen Messwerte werden in das gleiche Audiogrammformular eingetragen.

Die separate Messung von Knochen- und Luftleitung erlaubt die klinisch wichtigste Unterscheidung zwischen Schallleitungs- und Schallempfindungs-

schwerhörigkeit. Liegt bei intaktem Innenohr eine Schalleitungsstörung vor, beispielsweise weil die Gehörknöchelchenkette durch Entzündungsprozesse im Mittelohr nicht richtig schwingen kann, so empfängt das Innenohr zu wenig Schall. Im Luftleitungsdiagramm findet sich demgemäß ein Hörverlust. Werden die Prüftöne jedoch über den Schädelknochen unmittelbar, d. h. unter Umgehung des äußeren Ohres und Mittelohres, zum Innenohr geleitet, so umgeht der Schall dabei auch das Hindernis im Gehörgang oder im Mittelohr und erreicht das Innenohr ebenso gut wie bei der Prüfung eines Normalhörenden.

3.3.2 Durchführung der Sprachaudiometrie

Für die Sprachaudiometrie wird im deutschsprachigen Raum der Freiburger Sprachtest nach Hallbrock (Wörter für Gehörprüfung mit Sprache nach DIN 45621) angewandt. Er besteht aus 10 Gruppen zu jeweils 10 zweistelligen Zahlen und 20 Gruppen zu jeweils 20 einsilbigen Hauptwörtern. Geprüft wird, wie viele Wörter einer Gruppe bei gleich bleibendem Sprachpegel verstanden werden. Die Zahl der verstandenen Wörter wird in Prozent der Gesamtzahl der Wörter angegeben (Verständlichkeit, Diskrimination). Die Reihenfolge der benutzten Wörtergruppen ist beliebig, man muss jedoch jede Gruppe für sich vollständig prüfen, da die einzelnen Gruppen in Bezug auf die Lautzusammensetzung gegeneinander ausgewogen sind. Eine beliebige Wortzahl, ohne Berücksichtigung der Gruppe, führt leicht dazu, dass diese Ausgewogenheit und damit die Signifikanz des Sprachbereichs verloren geht.

Die Prüfung mit Zahlen beginnt man mit der Kopfhörerprüfung, und zwar zunächst mit der Zahlenprüfung auf dem besseren Ohr. Es wird ein Sprachschallpegel eingestellt, der 15-20 dB größer ist als der durchschnittliche Hörverlust im Tonaudiogramm in den Frequenzen 500, 1000 und 2000 Hz. Werden mehr als 50 % der Zahlen verstanden, wird in der nächsten Gruppe mit einem Sprachschallpegel von 10 dB weniger geprüft; wird weniger als die Hälfte der Zahlen verstanden, geht man bei der nächsten Zahlengruppe um 10 dB höher.

Es kommt darauf an, dass die Verbindungslinien zwischen zwei Messpunkten die Linie für 50%ige Verständlichkeit schneidet. Der Abstand zwischen diesem Schnittpunkt und der Normalhörigkeit gibt den Hörverlust für Sprache in dB an.

Die Prüfung der Diskrimination für Einsilber beginnt wegen der schlechten Verständlichkeit der einsilbigen Wörter mit einem Sprachschallpegel, der 30-35 dB größer ist als der durchschnittliche Hörverlust im Tonaudiogramm in den Frequenzen 500, 1000 und 2000 Hz. Es ist dringend zu empfehlen, den Einsilbertest nicht leise zu beginnen, da sonst der Patient ermüdet oder die Lust verliert und bei dem etwas länger dauernden Einsilbertest dann keine zufriedenstellenden Angaben mehr macht.

Wird mit der ersten Gruppe ein bestimmter Diskriminationswert unterhalb von 100 % erreicht, wird die nächste Gruppe mit 10 dB höherem Sprachschallpegel geprüft, und es wird für jede weitere Gruppe um jeweils 10 dB erhöht, bis der Patient entweder alle Einsilber verstanden hat oder durch weitere Verstärkung kein zusätzlicher Diskriminationsgewinn mehr erzielt wird. Sobald die Diskriminationswerte bei Erhöhung des Sprachschallpegels wieder schlechter werden und der Patient womöglich angibt, es würde jetzt zu laut, muss der Sprachtest abgebrochen werden.

Für jedes Sprachaudiogramm sollen mindestens drei Gruppen von Einsilbern für jedes Ohr geprüft werden. Bewertet wird, ob der Patient 10 % Diskrimination für Einsilber erreicht (kein Diskriminationsverlust) oder wie groß die Differenz zwischen dem besten erreichbaren Wert und 100 % ist; diese Differenz wird als %-Diskriminationsverlust angegeben.

3.4 Laborparameter

Des Weiteren wurden folgende Laborparameter vor und nach den Rheophere-sebehandlungen bestimmt:

Tabelle 4: Laborparameter vor und nach Rheopherese

Hb
Hkt
Gesamtcholesterin (mmol/l)
LDL-Cholesterin (mg/dl)
HDL-Cholesterin (mg/dl)
Lp (a) (mg/dl)
Triglyceride (mg/dl)
Quick (%)
PTT (sec)
Fibrinogen (mg/dl)
Kreatinin (mg/dl)
Homocystein ($\mu\text{mol/l}$)

3.5 Bewertung des Therapieergebnisses

Zur Beurteilung des jeweiligen Therapieerfolges wurden in Anlehnung an MICHEL (2000) Aufnahme- und Entlassungsbefunde bzw. -audiogramme verglichen und jeweils 4 Kategorien gebildet: Vollremission, Teilremission, keine Änderung sowie Verschlechterung. Die Kriterien für die Definition der einzelnen Kategorien zeigt Tabelle 5:

Tabelle 5: Kategorien zur Bewertung des Therapieergebnisses

Ergebnis	Hörminderung
Vollremission	Erholung bis zur Hörschwelle der Gegenseite
Teilremission	Anstieg der Hörschwelle von mind. 10 dB in mindestens 2 Frequenzen
Keine Änderung	Keine Änderung
Verschlechterung	Absinken der Hörschwelle in mindestens 2 Frequenzen um mindestens 10 dB

Das Vorliegen eines Tinnitus im Rahmen der chronischen Hörminderungen wurde nicht ausgewertet, da sich bei Besserung des Hörvermögens die subjektive Lautheitsempfindung des Tinnitus durch das stärkere Hervortreten der Umgebungsgeräusche zu bessern pflegt.

3.6 Statistische Auswertung

Es erfolgte eine deskriptive und prüfstatistische Auswertung der erhobenen Daten. Deskriptiv wurde zunächst die mittlere Hörverbesserung in dB für die Frequenzen 500, 1000, 2000 und 4000 Hz berechnet. Es wurde die prozentuale mittlere Hörverbesserung (audiometrisch ermittelt) gegenüber den Ausgangshörverlusten berechnet. Weiter wurden die sprachaudiometrischen Werte wie mittlerer Hörverlust für Zahlen in dB, gewichtetes Gesamtverständnis sowie mittleres Einsilberverständnis in % gegenüber den Ausgangswerten berechnet.

Die prüfstatistische Auswertung erfolgte jeweils zur Überprüfung einer geeigneten Nullhypothese; es kamen ausschließlich nicht-parametrische Testverfahren zur Anwendung, da diese gegenüber der Verteilung und Streuung der Daten unempfindlich sind. Für alle Testverfahren galt das Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Im Einzelnen wurden folgende Verfahren angewendet:

- Die Prüfung der Unterschiede eines metrischen Messwerts (z. B. Hörverlust) zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten (d. h. in verbundenen Stichproben) erfolgte mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen. Die Nullhypothese lautet: „Beide Variablen entstammen derselben Grundgesamtheit. Sie unterscheiden sich nicht hinsichtlich des Medians und der Verteilungsfunktion.“ Bei einem Vergleich von mehr als zwei Variablen kam die Rangvarianzanalyse von Friedman zum Einsatz.
- Zusammenhänge zwischen metrischen Variablen (z. B. Fibrinogenkonzentration vor Rheopherese und Besserung des Hörverlustes) wurden mit Hilfe des Sperman'schen Rang-Korrelationskoeffizienten R untersucht. Die Prüfung von R auf Signifikanz erfolgt mit einem modifizierten t-Test, die Nullhypothese lautet: „R ist nur zufällig von Null verschieden; es besteht kein Zusammenhang zwischen den Variablen.“
- Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung diskreter Variablen in unverbundenen Stichproben wurden mit dem χ^2 -Test untersucht. Die Einteilung der

Stichprobe nach 2 verschiedenen Merkmalen führt zur Aufstellung einer Kreuztabelle:

	Fibrinogen ≤ 400 mg/dl	Fibrinogen > 400 mg/dl
Vollremission	a	b
Teilremission	c	d
Keine Remission	e	f

Mit dem χ^2 -Test kann diese daraufhin überprüft werden, ob die Stichproben als Zufallsstichprobe aus einer durch die Zeilen- (a+b, c+d, e+f) und Spaltensummen (a+c+e, b+d+f) repräsentierten Grundgesamtheit aufgefasst werden können. Der Test prüft die Nullhypothese: „Die Besetzungszahlen der Einzelfelder sind proportional zu den Randsummen“.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die audiologischen und Laborbefunde von 25 Patienten dargestellt, die nach einer nicht erfolgreichen Infusionstherapie mit einer Rheopherese behandelt wurden. Zudem wurde die Verbesserung des Hörvermögens zu den vaskulären Risikofaktoren in Beziehung gesetzt, um eventuelle Prädiktoren des Erfolgs einer Rheopheresebehandlung identifizieren zu können.

4.1 Entwicklung des Hörvermögens unter Infusions- und Rheopheresetherapie

4.1.1 Audiometrie

4.1.1.1 *Remissionsrate*

Eine völlige *Restitutio ad integrum*, d. h. eine Wiederherstellung des Hörvermögens nach den Rheopheresebehandlungen bis zur Qualität des nicht betroffenen Ohres, trat bei 10 (40 %) Patienten auf, wobei sich eine Verbesserung der Tonschwelle zwischen 16,5 [0,5 kHz] und 25 dB [4 kHz] im Durchschnitt fand; bei 7 (28 %) Patienten kam es zu einer Verbesserung der Tonschwelle zwischen 10 [0,5 kHz] und 24,3 dB [4 kHz] im Durchschnitt bei weiter bestehender Seitendifferenz (Teilremission), keine Änderung im Vergleich zum Ausgangsbefund zeigten 8 Patienten (32 %), bei denen lediglich 3,1-7,8 dB Hörverbesserung auftrat (Abbildung 3).

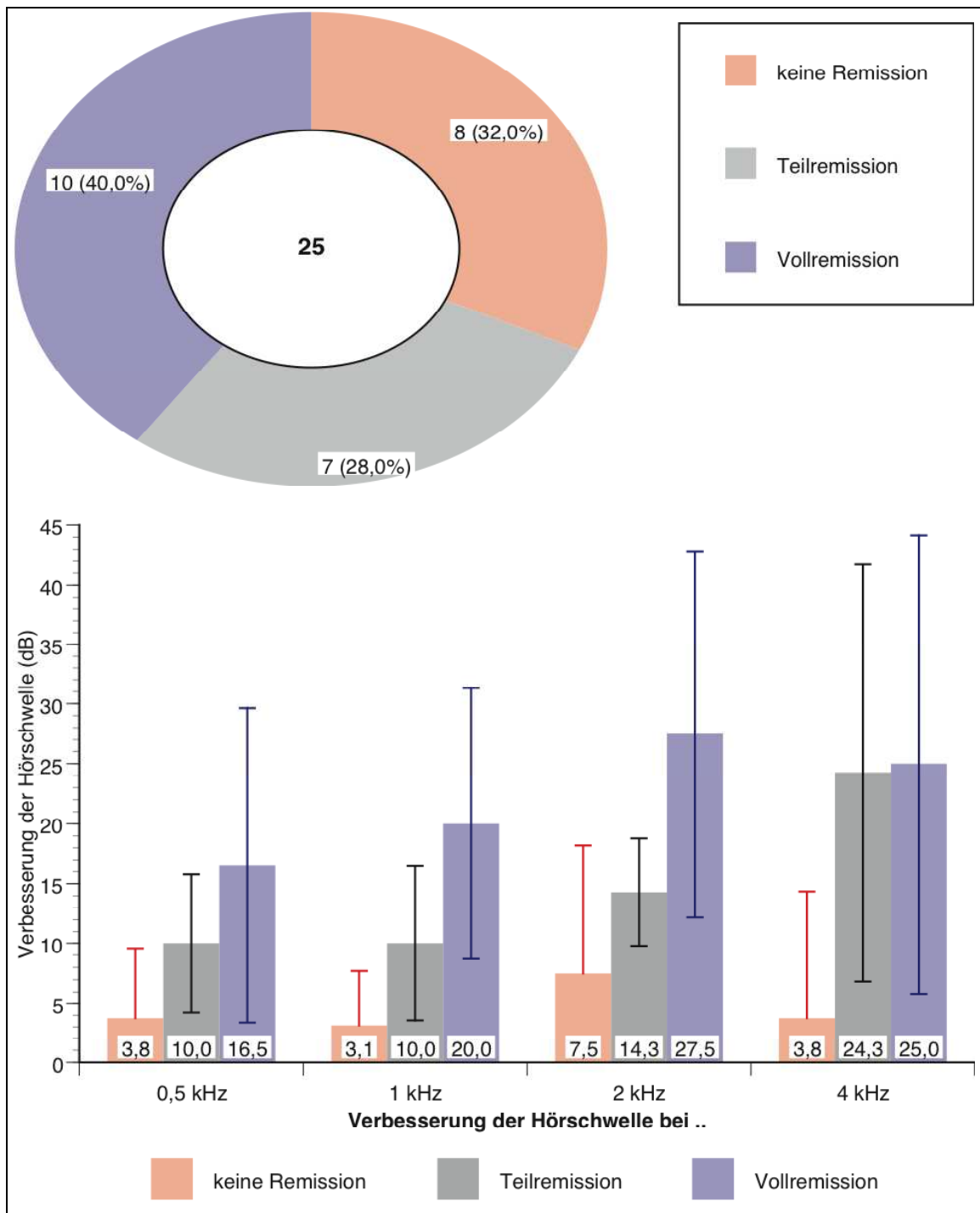


Abbildung 3: Remissionsrate und Änderung der Hörschwelle in den Gruppen (Mittelwert±Standardabweichung)

4.1.1.2 Prozentuale Hörverbesserung

Der Hörverlust in % wurde berechnet aufgrund der Tabelle nach RÖSER zur Ermittlung des prozentualen Hörverlustes aus dem Tonaudiogramm bei unregelmäßigem Verlauf der Tongehörkurve (FELDMANN 2006). Bei beidseitiger Hörminderung wurden die Mittelwerte jeweils aus den Werten des größten Hörverlustes ermittelt.

Es zeigte sich ein Gesamthörverlust vor der Infusionstherapie von $54,8 \pm 21,9$ % ($50,2 \pm 19,5$ dB), von $51,0 \pm 27,6$ % ($46,9 \pm 21$ dB) am fünften Tag der Infusionstherapie und von $50,9 \pm 27,6$ % vor Beginn der Rheopheresebehandlung. Nach der ersten Rheopheresebehandlung fand sich eine statistisch hochsignifikante Verbesserung des Gesamthörverlustes auf nur mehr $39,4 \pm 29,6$ % ($38,2 \pm 18,7$ dB; $p < 0,001$), und nach der zweiten Rheopheresebehandlung reduzierte sich der Hörverlust hochsignifikant weiter auf $33,2 \pm 25,3$ % ($34 \pm 18,8$ dB; $p < 0,001$ [Abbildung 4]).

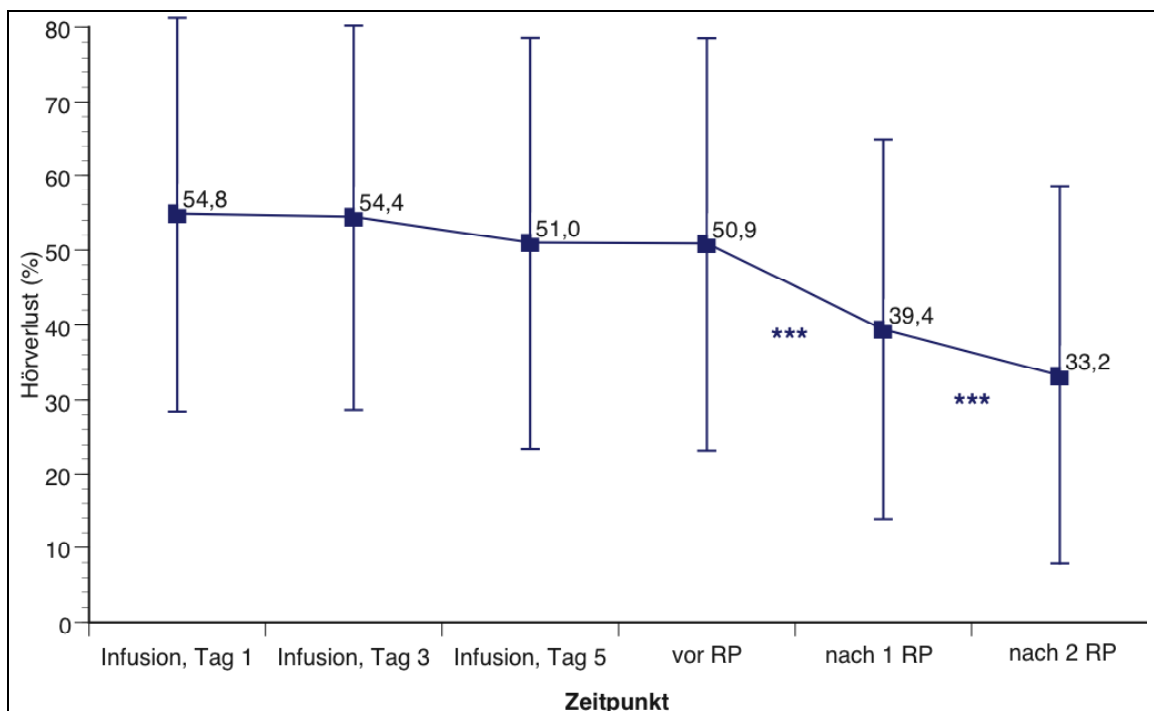


Abbildung 4: Prozentualer Hörverlust im Studienverlauf (Mittelwert \pm Standardabweichung). Zur Legende: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, RP=Rheopherese

4.1.1.3 Verlauf der Hörkurven

Bei 17 von 25 Patienten fand sich ein Hörgewinn von 10-60 dB im Hochtonbereich, 10-45 dB im Mitteltonbereich und 10-35 dB im Tieftonbereich. Eine Verschlechterung des Hörkurvenverlaufs zeigte sich in keinem der Fälle, der mittlere Hörgewinn lag bei $10,6 \pm 10,6$ dB (0,5 kHz), $11,8 \pm 10,9$ dB (1 kHz), $17,4 \pm 14,3$ dB (2 kHz) bzw. $18,0 \pm 18,6$ dB (4 kHz).

Der Hörgewinn durch die erste und die zweite Rheophere-sebehandlung war jeweils für alle untersuchten Frequenzen statistisch signifikant (Abbildung 5).

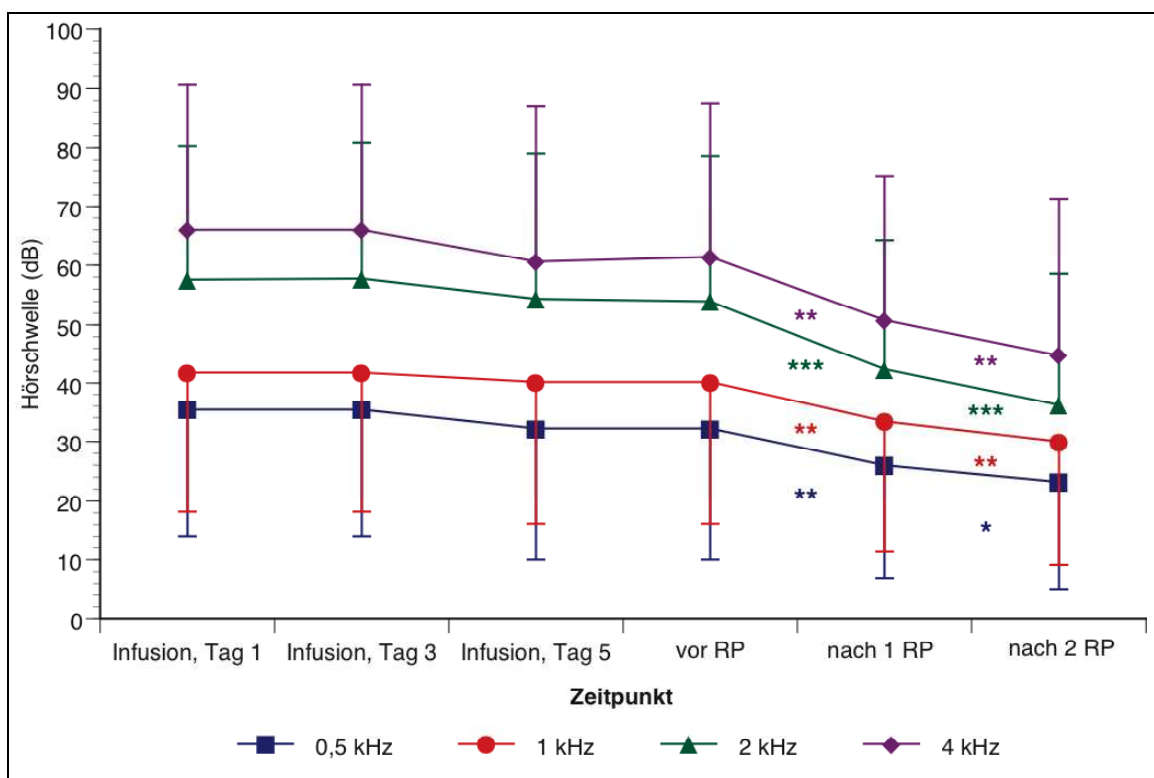


Abbildung 5: Verlauf der Hörkurven innerhalb der Beobachtungsperiode (Mittelwert \pm Standardabweichung). Zur Legende siehe Abbildung 4

4.1.2 Sprachverständnis

Das Einsilberversständnis nahm unter der Rheopherebehandlung ebenfalls hochsignifikant zu. Die Verbesserungsrate im Verlauf der Therapie (Anstieg des Einsilberversständnisses in %) betrug (Abbildung 6):

- Bei 60 dB 6,4 % nach erster Rheophere, 11,2 % nach zweiter Rheophere
- Bei 80 dB 6,2 % nach erster Rheophere, 10,2 % nach zweiter Rheophere
- Bei 100 dB 4,2 % nach erster Rheophere, 8 % nach zweiter Rheophere.

Der Anstieg des Einsilberversständnisses in % nach der zweiten Rheophere im Vergleich zum Ausgangswert vor der Rheophere war bei der statistischen Überprüfung (Friedman-Test) hochsignifikant ($p < 0,0001$).

Der Anstieg des Einsilberversständnisses in % während der Infusionstherapie war bei der statistischen Überprüfung nicht signifikant, wohl aber bereits der Anstieg des Einsilberversständnisses nach der ersten Rheopherebehandlung ($p < 0,001$).

Klinische Relevanz hat dieses Ergebnis insofern, da die prozentualen Werte bei den einzelnen Schalldruckpegeln sich nach der zweiten Rheophere erhöht haben und diese Werte beim Zusammenzählen ein insgesamt erhöhtes Gesamtwortverstehen ergeben (FELDMANN 2006). Nach der Tabelle von BOENNINGHAUS UND RÖSER zur Ermittlung des prozentualen Hörverlustes aus den Werten der sprachaudiometrischen Untersuchungen (FELDMANN 2006) verringert sich auch signifikant der prozentuale Hörverlust nach der zweiten Rheophere.

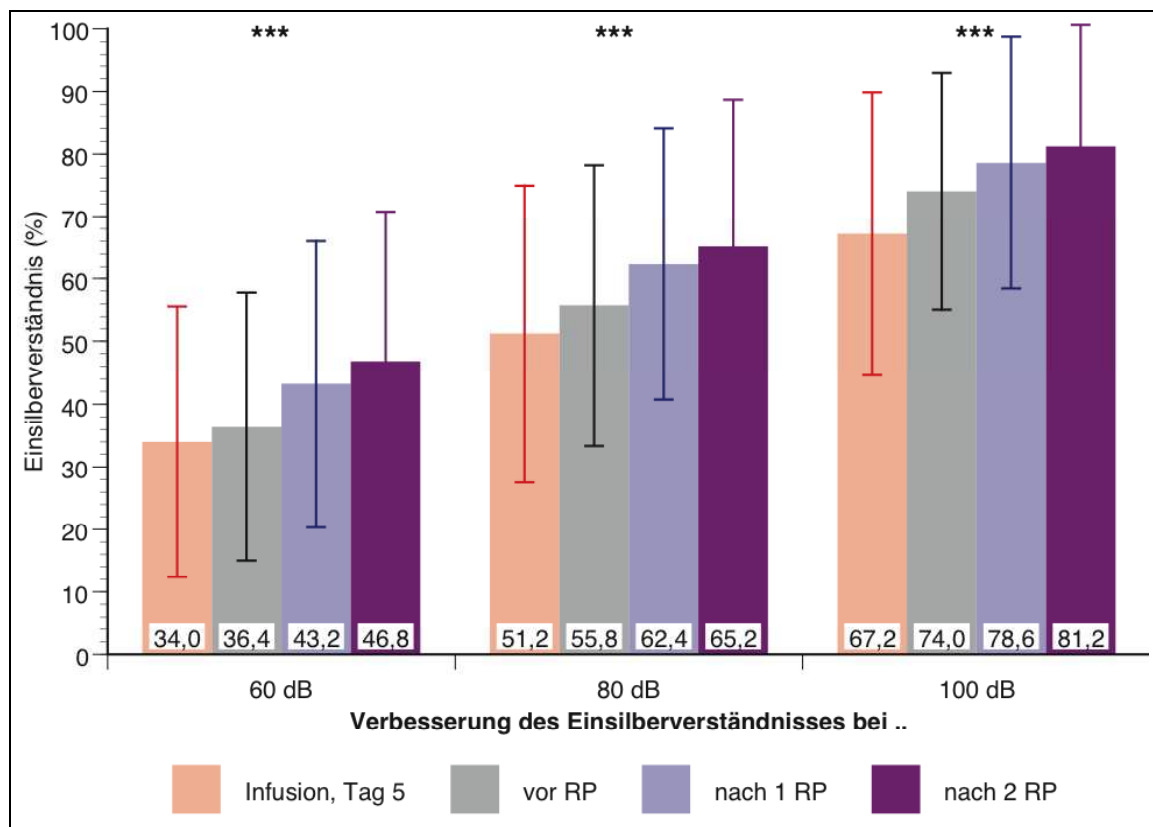


Abbildung 6: Einsilbverständnis in % im Studienverlauf (Mittelwert±Standardabweichung). Zur Legende siehe Abbildung 4

4.1.3 Hörvermögen für Zahlen

Der Anstieg des Hörverlustes für Zahlen in dB während der Infusionstherapie war bei der statistischen Überprüfung nicht signifikant.

Schon nach der ersten Rheopherese ergab sich im Vergleich zum Ausgangswert vor der Rheopherese bei der statistischen Überprüfung (Wilcoxon-Test) ein hochsignifikanter Unterschied um fast 8 % ($p < 0,001$), und auch der quantitativ

mit etwa 3 % relativ geringe Unterschied zwischen der ersten und zweiten Rheophese war statistisch deutlich signifikant ($p < 0,01$; Abbildung 7).

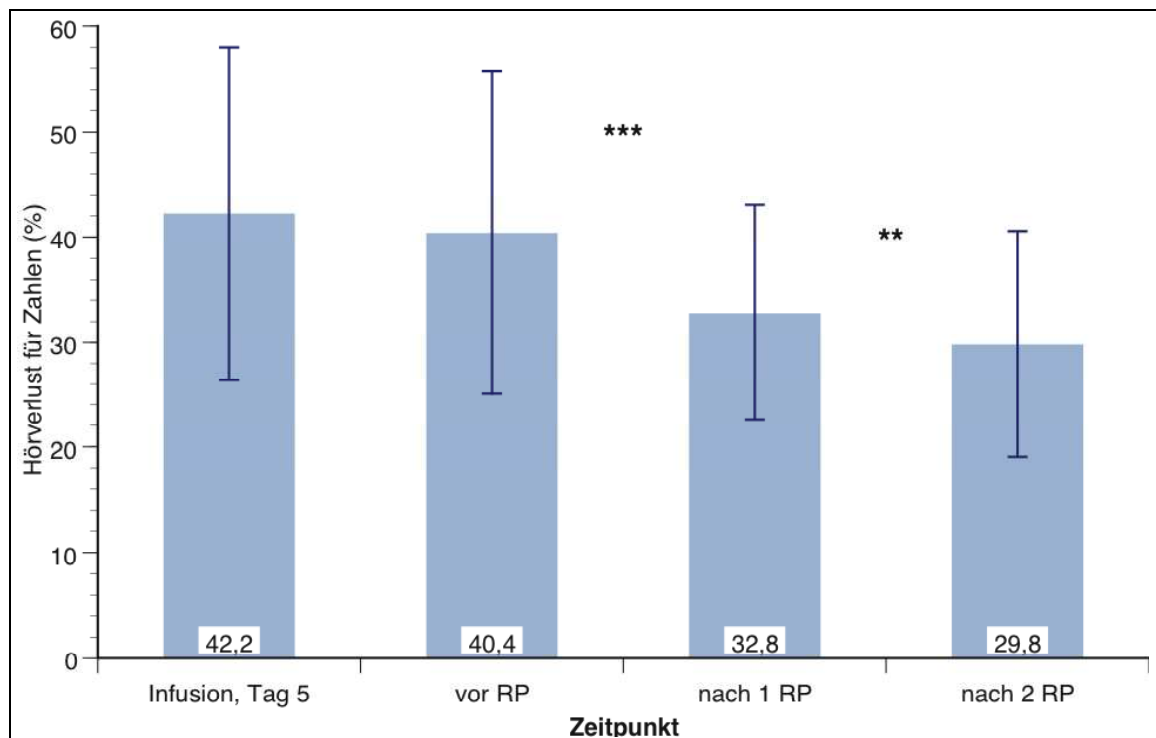


Abbildung 7: Hörverlust für Zahlen in % im Studienverlauf (Mittelwert \pm Standardabweichung). Zur Legende siehe Abbildung 4

Es handelt sich auch hier um ein klinisch relevantes Ergebnis, da sich nach Eintrag dieser verbesserten Werte (Hörverlust für Zahlen in dB) in die Tabelle nach BOENNINGHAUS und RÖSER zur Ermittlung des prozentualen Hörverlustes aus den Werten der sprachaudiometrischen Untersuchungen auch signifikant der prozentuale Hörverlust verringert (FELDMANN 2006).

4.1.4 Gesamtwortverstehen

Das Gesamtwortverstehen (Ws) wird aus der Wortverständniskurve errechnet. Es entsteht durch Addition der Verständlichkeitswerte bei 60, 80 und 100 dB Lautstärke. Dividiert man das Ergebnis durch zwei, erhält man das gewichtete Gesamtwortverstehen (Wsg). Bei beidseitiger Hörminderung wurde der größere Hörverlust herangezogen.

Der Anstieg des gewichteten Gesamtwortverstehens war schon nach der ersten Rheopherese im Vergleich zum Ausgangswert vor der Rheopherese bei der statistischen Überprüfung (Wilcoxon-Test) hochsignifikant ($p < 0,001$), der Unterschied betrug etwa 25 Punkte. Auch der Anstieg um weitere 9 Punkte nach der zweiten Rheopherese war statistisch signifikant ($p < 0,05$; Abbildung 8).

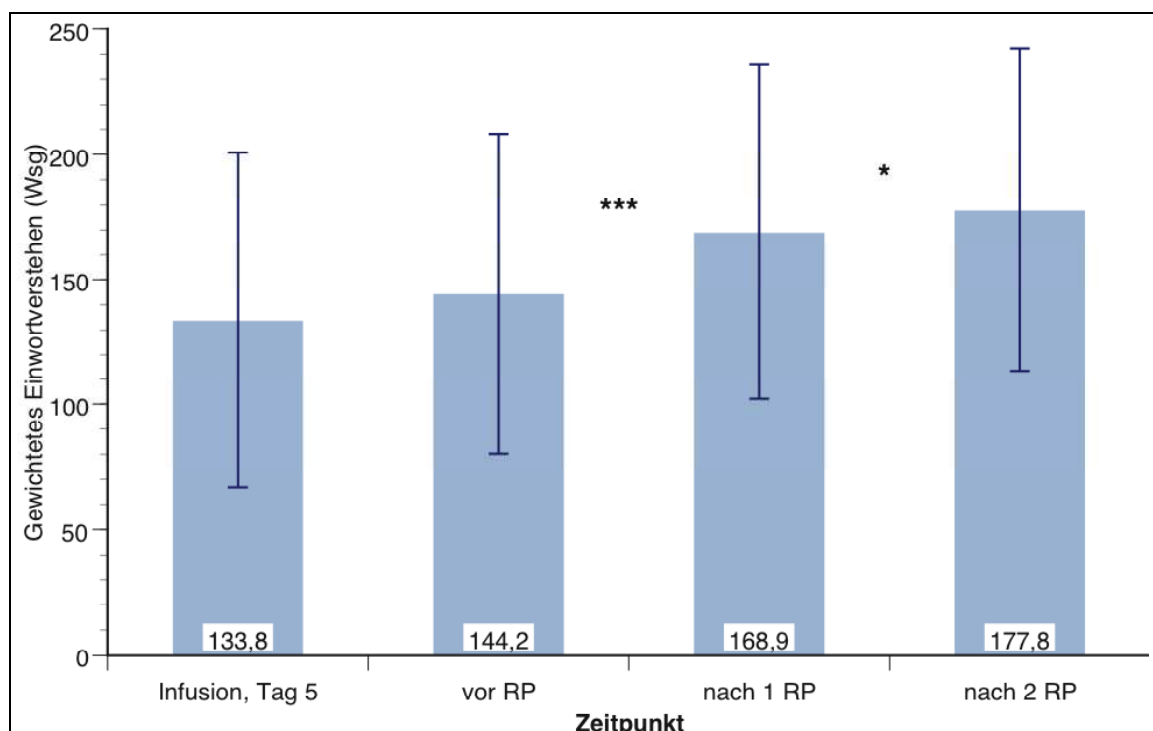


Abbildung 8: Gewichtetes Gesamtwortverstehen im Studienverlauf (Mittelwert \pm Standardabweichung). Zur Legende siehe Abbildung 4

Der Anstieg des gewichteten Gesamtwortverstehens während der Infusionstherapie war dagegen bei der statistischen Überprüfung nicht signifikant. Es handelt sich auch hier um ein klinisch relevantes Ergebnis, da nach Eintrag dieser erhöhten Werte (gewichteten Gesamtwortverstehens) auch der zweiten Rheopherese in die Tabelle nach BOENNINGHAUS und RÖSER zur Ermittlung des prozentualen Hörverlustes aus den Werten der sprachaudiometrischen Untersuchungen (FELDMANN 2006) sich auch signifikant der prozentuale Hörverlust verringert.

4.2 Ausprägung möglicher humoraler Risikofaktoren

Zur Risikostratifikation wurden 4 Laborparameter ausgewählt: Fibrinogen, LDL-Cholesterin, Homocystein und Lipoprotein (a). Die Dichotomierung der Stichprobe erfolgte jeweils einmal nach dem Median der Messungen in der vorliegenden Untersuchung bzw. nach dem international üblichen Normalwert.

4.2.1 Fibrinogen

Der Fibrinogenwert betrug vor der ersten Rheopherese zwischen 276 und 470 mg/dl (Mittelwert $358,2 \pm 59,9$, Median 356 mg/dl). Infolge der ersten Apheresebehandlung sank der Wert auf weniger als die Hälfte ($156,4 \pm 41,3$ mg/dl), stieg im Intervall wieder auf $183,5 \pm 41,4$ mg/dl an und betrug nach der zweiten Rheopherese noch $86,6 \pm 16,0$ mg/dl. Einen über die Norm von 400 mg/dl erhöhten Fibrinogenwert wiesen 8 der Patienten (32,0 %) auf (Abbildung 9).

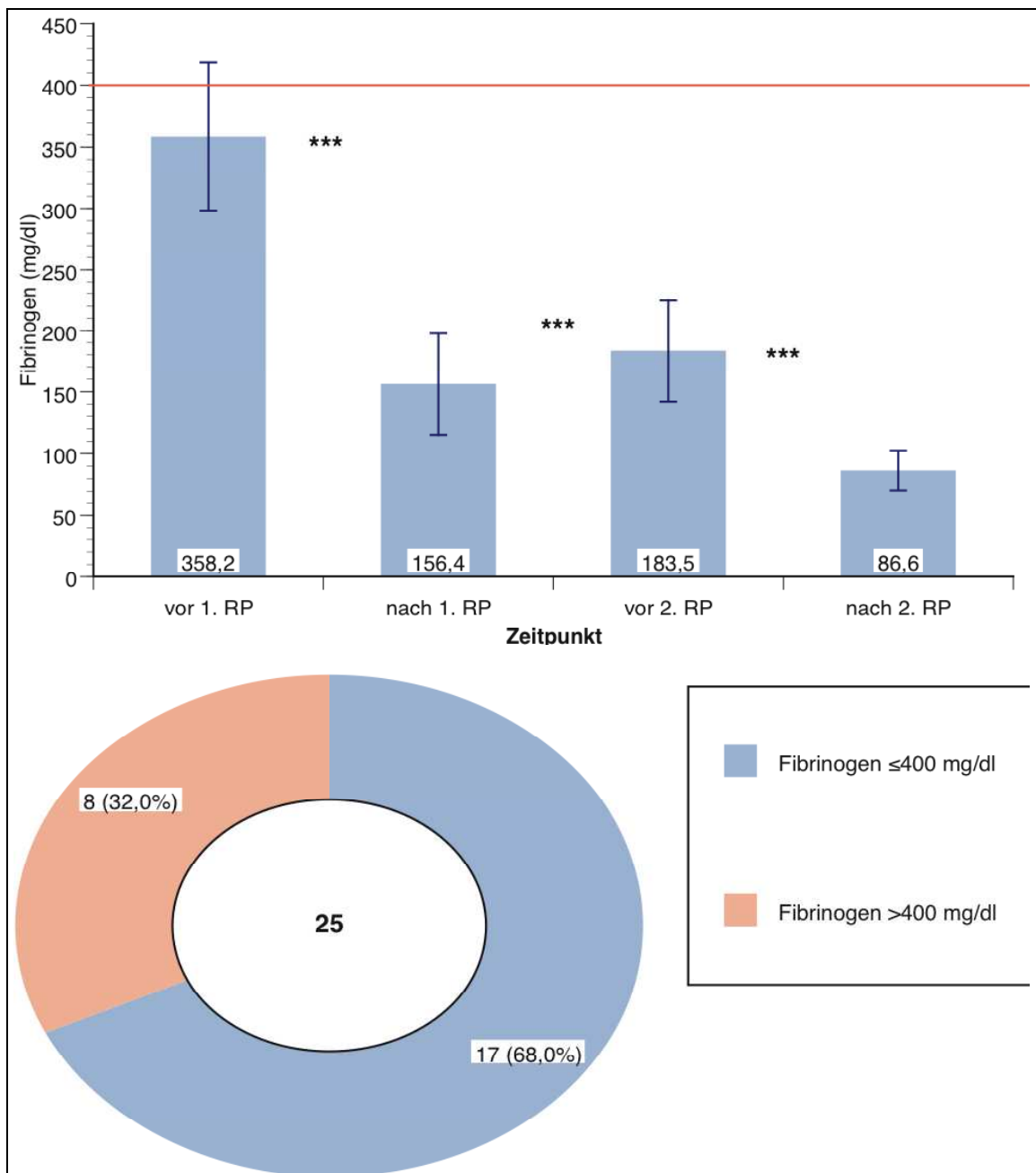


Abbildung 9: Fibrinogenkonzentration vor und nach den Rheopherebehandlungen (oben; Normalwert durch horizontale rote Linie markiert; zur Legende siehe Abbildung 4) und Anteil der Patienten mit über die Norm erhöhter Konzentration (unten)

4.2.2 LDL-Cholesterin

Die LDL-Cholesterinkonzentration lag initial zwischen 65 und 238 mg/dl (Mittelwert $134,0 \pm 48,9$, Median 116 mg/dl) und wurde durch die beiden Apheresen jeweils in etwa halbiert; alle Unterschiede zwischen den Zeitpunkten waren statistisch hochsignifikant.

Einen über die Norm erhöhten Wert wiesen 9 Patienten (36,0 %) auf (Abbildung 11 auf der folgenden Seite).

Eine Kombination der Risiken „Fibrinogen über 300 mg/dl“ und „LDL-Cholesterin über 150 mg/dl“ wiesen 5 Patienten auf (Abbildung 10).

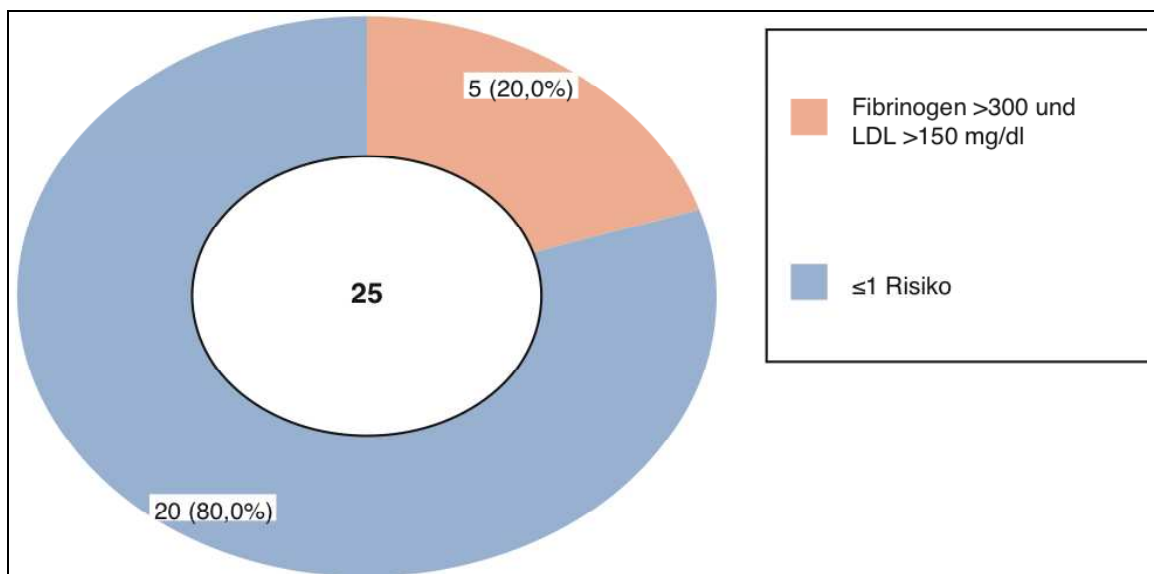


Abbildung 10: Prävalenz der Kombination von Fibrinogen über 300 mg/dl und LDL-Cholesterin über 150 mg/dl (2 Risiken)

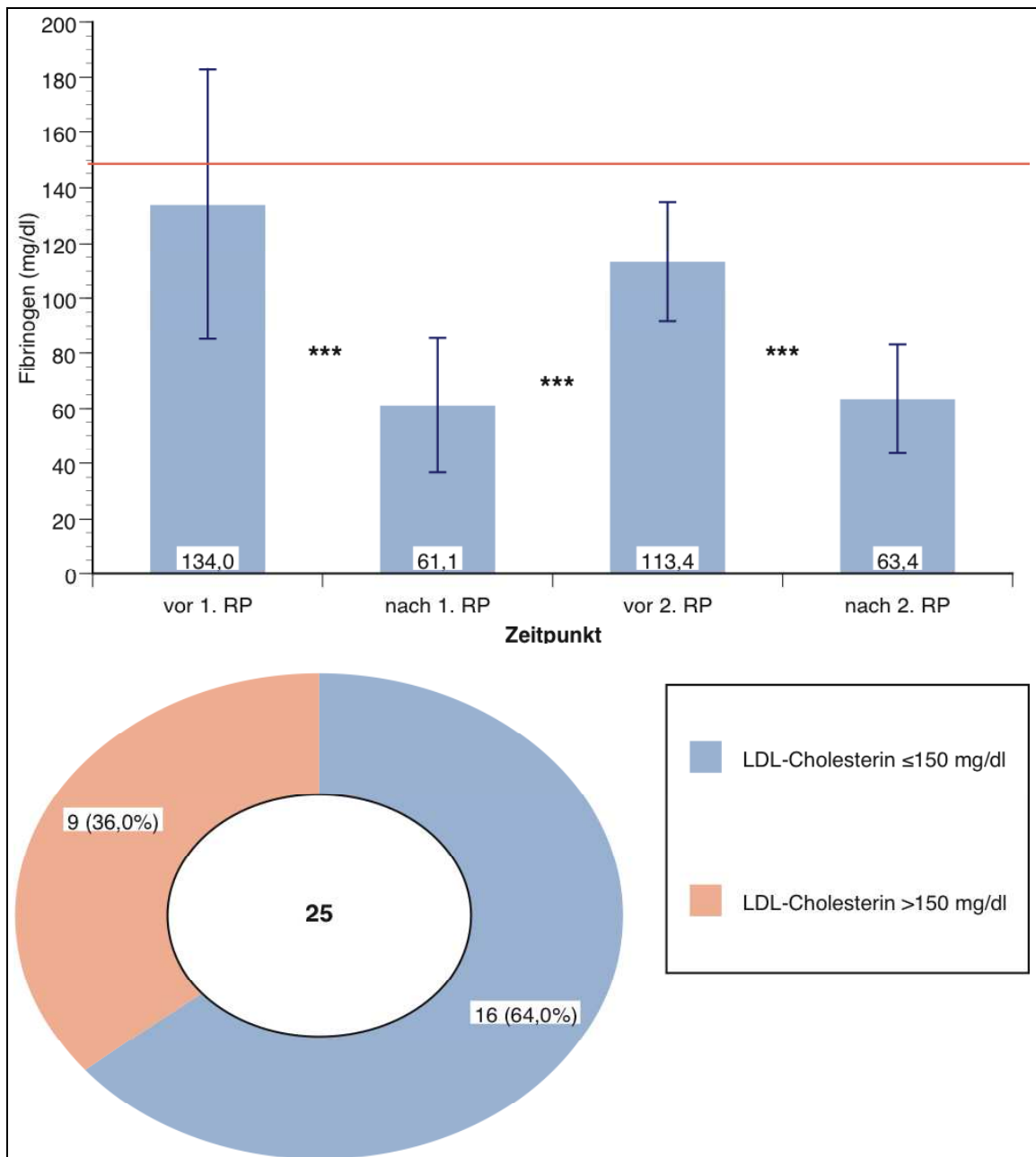


Abbildung 11: LDL-Cholesterinkonzentration vor und nach den Rheopheresebehandlungen (Zur Legende siehe Abbildung 9) und Anteil der Patienten mit über die Norm erhöhter Konzentration (unten)

4.2.3 Homocystein

Die Homocysteinkonzentration betrug zwischen 3 und 24 $\mu\text{mol/l}$ (Mittelwert $10,7 \pm 5,6$, Median $8,8 \mu\text{mol/l}$), der Anteil von Patienten mit einer über die Norm ($13 \mu\text{mol/l}$) erhöhten Konzentration betrug $36,0 \%$ ($n=9$).

4.2.4 Lipoprotein (a)

Das Lipoprotein (a) lag in einer Konzentration von 4 bis 90 mg/dl (Mittelwert $23,8 \pm 25,5$, Median 10 mg/dl), der Anteil von Patienten mit einer über die Norm (30 mg/dl) erhöhten Konzentration betrug $32,0 \%$ ($n=8$).

4.3 Einfluss der humoralen Risikofaktoren auf den initialen Hörverlust und das Ergebnis der Rheophere

Im Folgenden wird untersucht, ob und in welchem Umfang der Messwert der genannten humoralen Parameter mit dem Ausmaß der Beeinträchtigung sowie dem Erfolg einer Rheopherebehandlung des Hörsturzes in Zusammenhang steht. Dazu wird neben einer Korrelationsbetrachtung der jeweiligen Konzentration mit der Entwicklung des Hörverlustes auch geprüft, ob das Vorliegen eines über der Norm bzw. über dem Median liegenden Wertes die Vorhersage eines Therapieerfolges erlaubt.

4.3.1 Fibrinogen

Mit dem Ausmaß des initialen Hörverlustes stand die Fibrinogenkonzentration nur in einem relativ schwachen, nicht signifikanten Zusammenhang: Patienten mit normalen Werten wiesen einen Hörverlust von $53,7 \pm 24,1$ % auf, diejenigen mit erhöhten Werten (>400 mg/dl) $57,3 \pm 32,2$ %.

Die Korrelation zwischen dem Fibrinogenwert vor der ersten Rheophese und dem Maß der Hörverbesserung war schwach und statistisch nicht signifikant ($R^2=0,06$, $p=0,2384$); das Streudiagramm zeigt aber, dass bei Konzentrationen über 400 mg/dl in der Mehrzahl der Fälle nur noch moderate Hörverbesserungen erzielt wurden. Andererseits aber gab es einen Patienten mit einer Konzentration von 405 mg/dl, bei dem ein Zugewinn von 60 % Hörvermögen erzielt wurde (Abbildung 12).

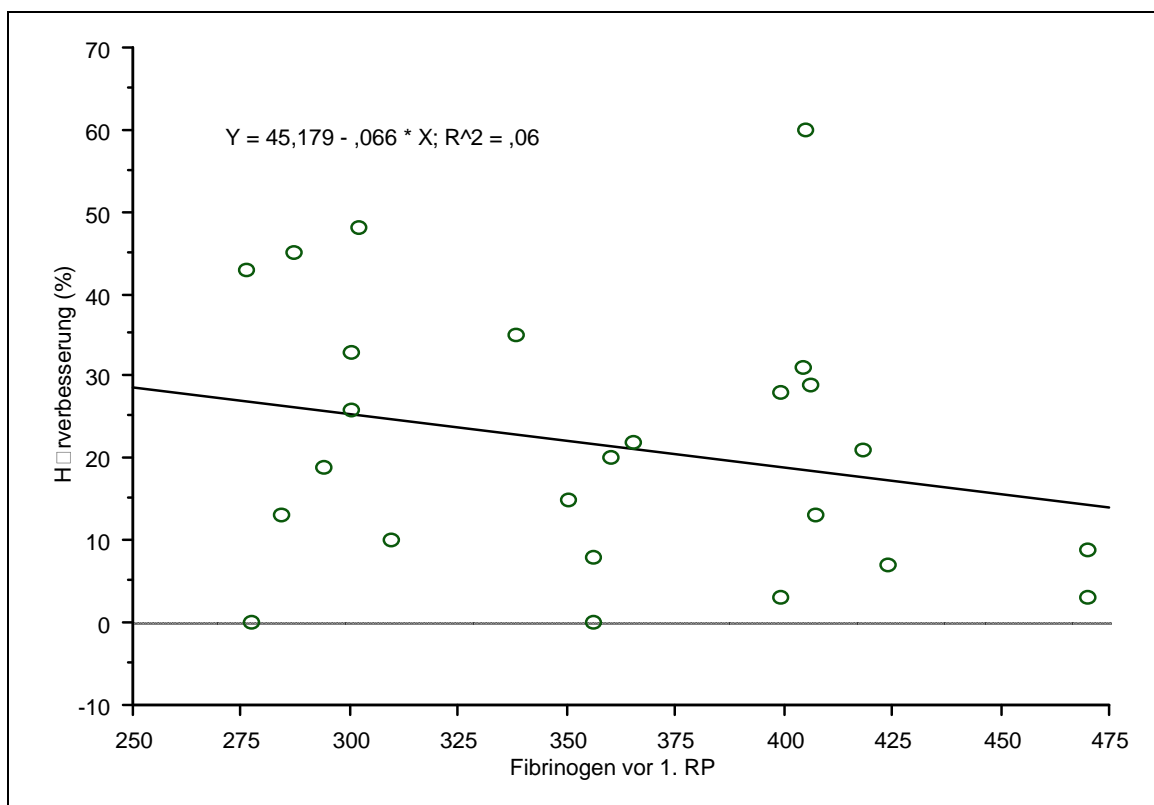


Abbildung 12: Regression zwischen Fibrinogenkonzentration vor der ersten Rheophese (Regressor) und Besserung des Hörvermögens in % (Regressand)

Weder die Dichotomierung der Stichprobe anhand des Medians noch anhand der Norm erbrachte verwertbare Unterschiede in Bezug auf die Besserung des Hörvermögens, und der Anteil der Responder unterschied sich in den so gebildeten Gruppen ebenfalls nicht (Tabelle 6).

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Fibrinogenkonzentration und Therapieergebnis

	Fibrinogen ≤ 400 mg/dl (n=17)	Fibrinogen >400 mg/dl (n=8)
Differenz des Hörverlustes	21,6 \pm 15,4 %	21,6 \pm 18,6 %
Anteil der kompletten Remissionen	7 (41,2 %)	3 (37,5 %)
teilweisen Remissionen	5 (29,4 %)	2 (25,0 %)
Nichtremissionen	5 (29,4 %)	3 (37,5 %)
	Fibrinogen ≤ 356 mg/dl (n=13)	Fibrinogen >356 mg/dl (n=12)
Differenz des Hörverlustes	22,7 \pm 16,8 %	20,5 \pm 15,9 %
Anteil der kompletten Remissionen	5 (38,4 %)	5 (41,7 %)
teilweisen Remissionen	4 (30,8 %)	3 (25,0 %)
Nichtremissionen	4 (30,8 %)	4 (33,3 %)

Zusammenfassend lässt sich kein verwertbarer Zusammenhang zwischen der Fibrinogenkonzentration und dem Therapieergebnis feststellen.

4.3.2 LDL-Cholesterin

Ebensowenig wie das Fibrinogen stand das LDL-Cholesterin mit dem Ergebnis der Behandlung in signifikantem Zusammenhang (Abbildung 13). Die Ausgangswerte unterschieden sich etwas stärker ($52,9 \pm 24,3$ vs. $58,2 \pm 30,8$ %), der Unterschied war aber ebenfalls nicht signifikant.

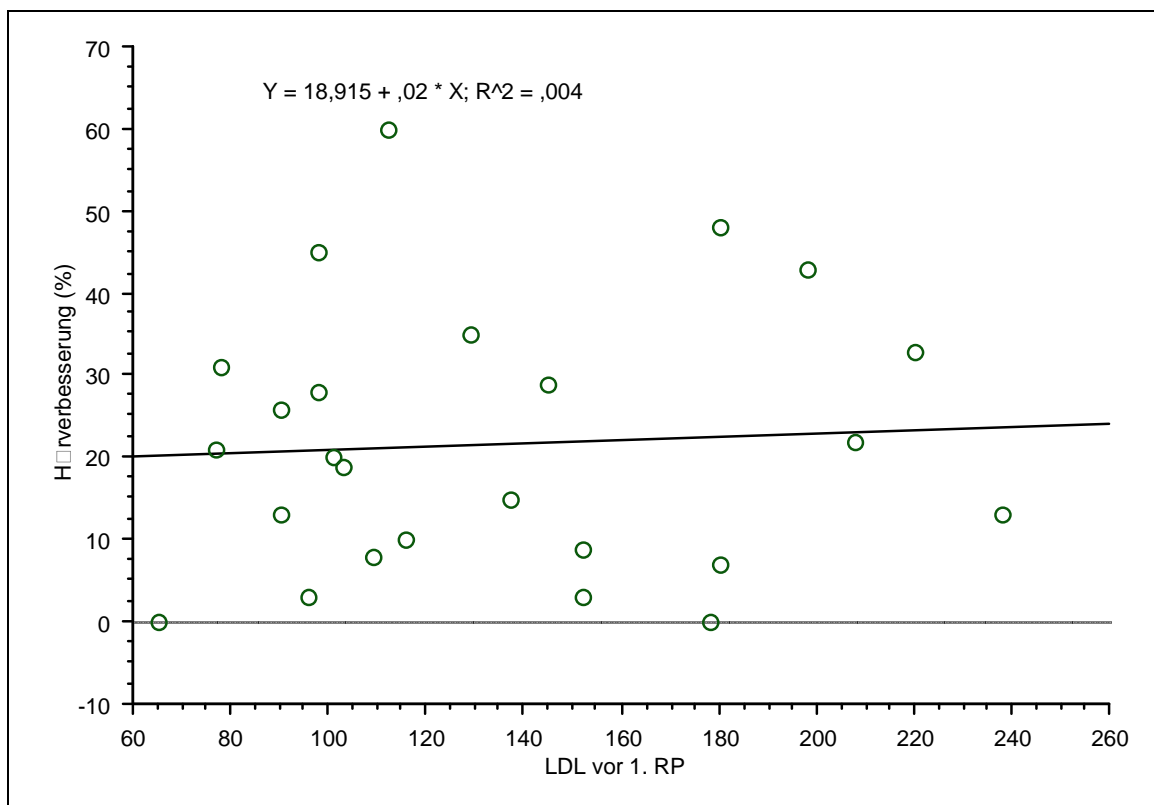


Abbildung 13: Regression zwischen LDL-Cholesterinkonzentration vor der ersten Rheopherese (Regressor) und Besserung des Hörvermögens in % (Regressand)

Es fiel allerdings auf, dass 5 der 8 Patienten ohne Ansprechen auf die Behandlung einen über die Norm erhöhten Wert aufwiesen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterinkonzentration und Therapieergebnis

	LDL-Cholesterin ≤ 150 mg/dl (n=16)	LDL-Cholesterin > 150 mg/dl (n=9)
Differenz des Hörverlustes	22,7 \pm 15,6 %	19,8 \pm 17,7 %
Anteil der kompletten Remissionen	7 (43,8 %)	3 (33,3 %)
teilweisen Remissionen	6 (37,5 %)	1 (11,1 %)
Nichtremissionen	3 (18,8 %)	5 (55,6 %)
	LDL-Cholesterin ≤ 116 mg/dl (n=13)	LDL-Cholesterin > 116 mg/dl (n=12)
Differenz des Hörverlustes	21,8 \pm 16,8 %	21,4 \pm 16,0 %
Anteil der kompletten Remissionen	7 (53,8 %)	3 (25,0 %)
teilweisen Remissionen	3 (23,1 %)	4 (33,3 %)
Nichtremissionen	3 (23,1 %)	5 (41,7 %)

Zwar ist auch der letztgenannte Zusammenhang nicht signifikant, das Vorliegen einer LDL-Cholesterinkonzentration von über 150 mg/dl ist aber dennoch deutlich mit einem Nichtansprechen auf die Behandlung assoziiert.

4.3.3 Homocystein

Deutlich, wenngleich wiederum nicht signifikant stärker ausgeprägt war der Hörverlust bei Patienten mit erhöhtem Homocysteinwert (64,2 \pm 30,7 vs.

49,5±22,9 %). Mit dem Ergebnis der Rheopherese war die Homocysteinkonzentration in keiner Weise assoziiert (Abbildung 14).

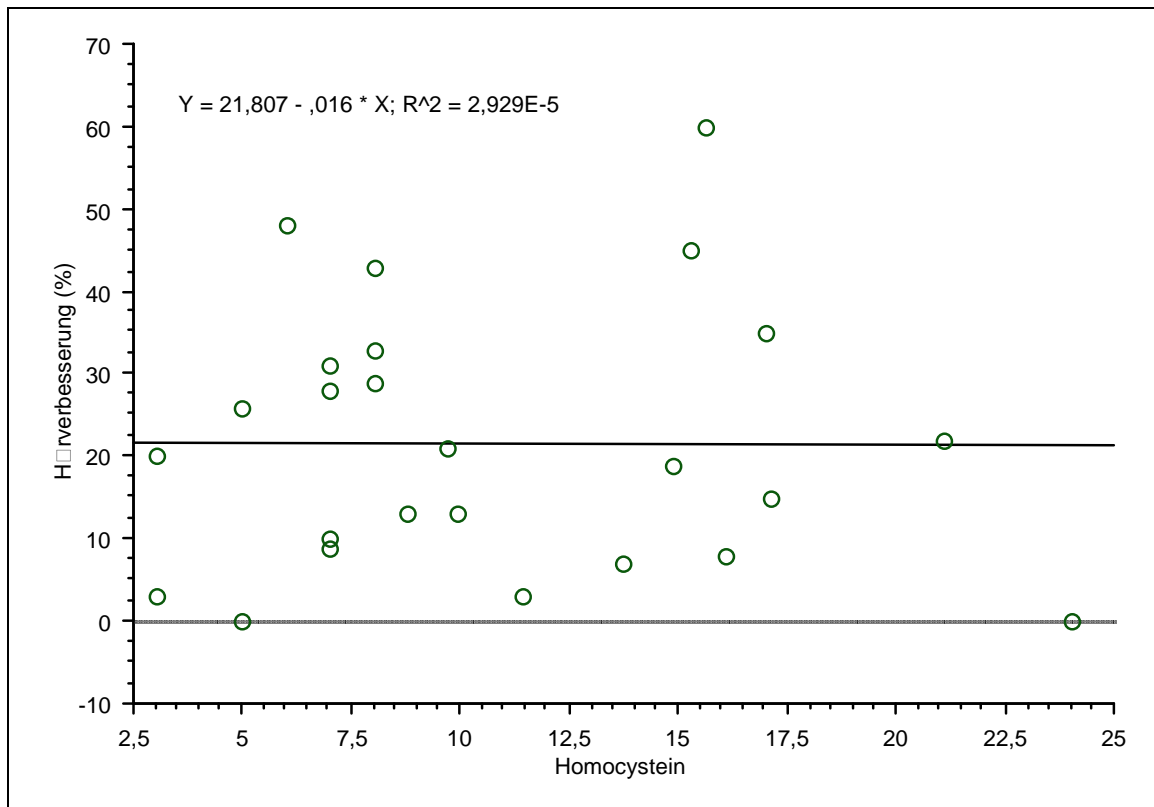


Abbildung 14: Regression zwischen Homocysteinkonzentration vor der ersten Rheopherese (Regressor) und Besserung des Hörvermögens in % (Regressand)

4.3.4 Lipoprotein (a)

Auch die Lp (a)-Konzentration ließ keinen verwertbaren Zusammenhang mit der Verbesserung des Hörvermögens erkennen (Abbildung 15).

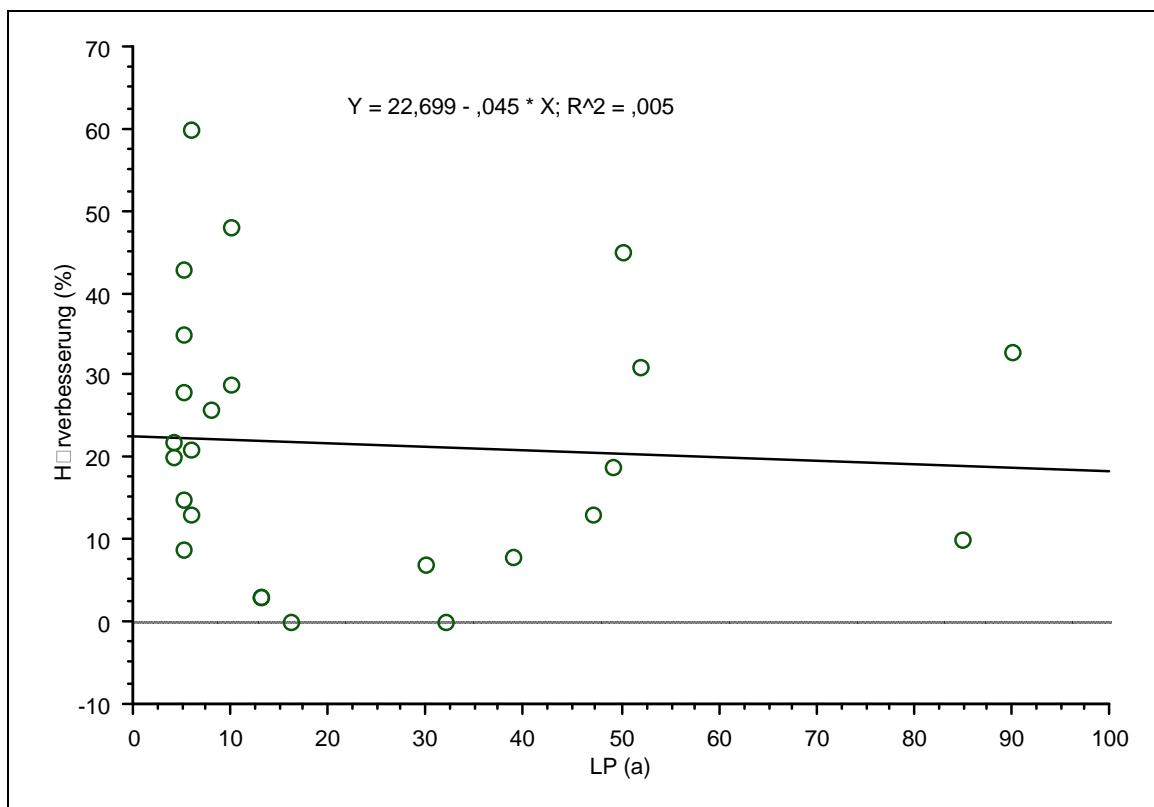


Abbildung 15: Regression zwischen Lp (a)-Konzentration vor der ersten Rheopherese (Regressor) und Besserung des Hörvermögens in % (Regressand)

4.3.5 Vorliegen von 2 Risikofaktoren

Auch das Vorliegen der Kombination aus hohem LDL-Cholesterin- und Fibrinogenwert beeinflusste das Therapieergebnis nicht signifikant, allerdings ist dies in erster Linie der geringen Patientenzahl geschuldet, die dieses Kriterium erfüllte (n=5). Sowohl die Verbesserung des Hörvermögens als auch der Anteil der Remissionen war nämlich bei diesen Patienten erheblich geringer als bei denjenigen, die lediglich einen oder keinen der beiden Risikofaktoren aufwiesen (Abbildung 16).

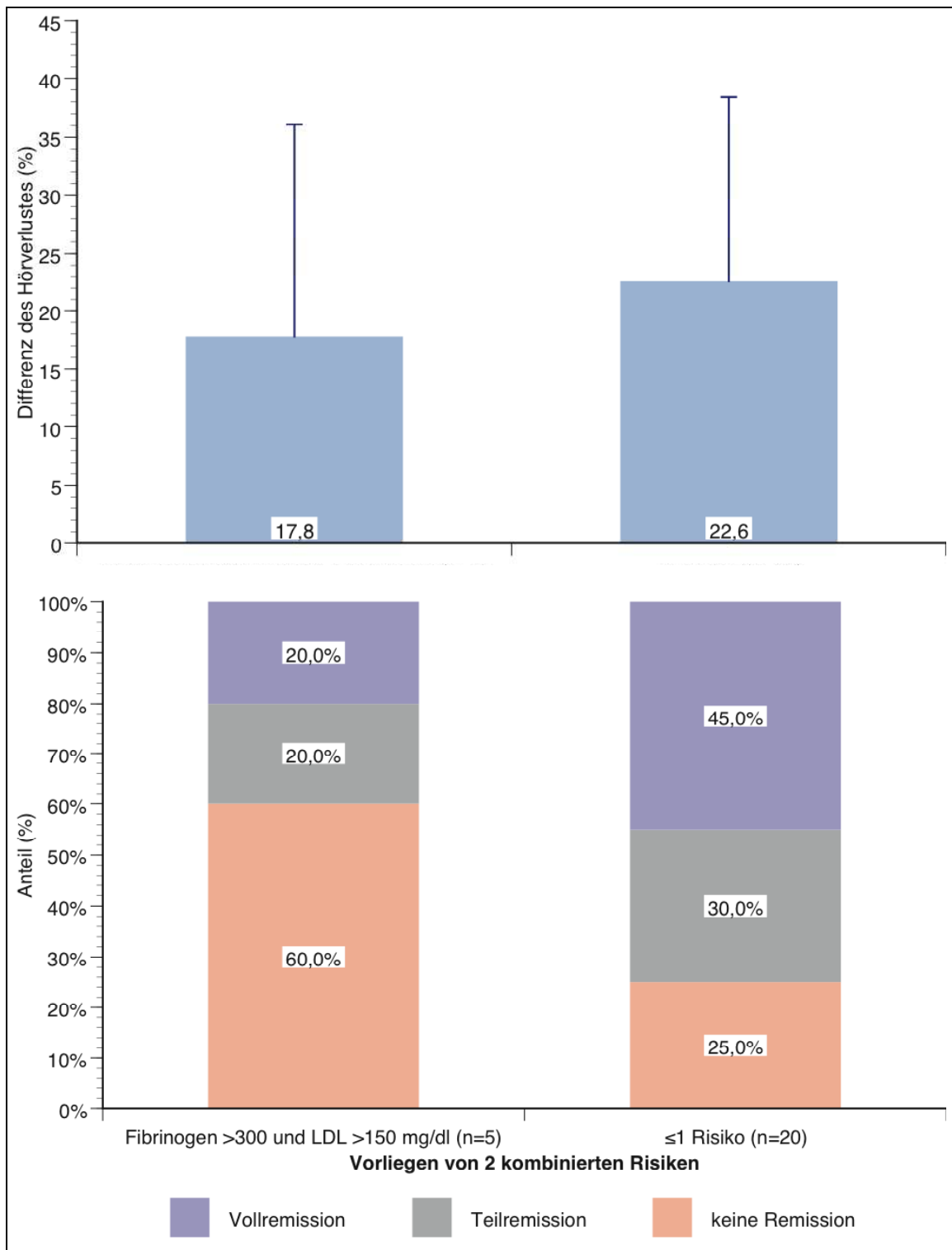


Abbildung 16: Besserung des Hörvermögens (oben) und Remissionsrate (unten) in Abhängigkeit vom Vorliegen zweier kombinierter Risikofaktoren

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde anhand von 25 Patienten mit Hörstürzen, die gegenüber der herkömmlichen Infusionsbehandlung refraktär waren, der pathogenetische Stellenwert filtrierbarer humoraler Risikomoleküle wie Fibrinogen oder LDL-Cholesterin sowie der therapeutische Erfolg einer auf diese Substanzen gezielten Apheresebehandlung untersucht. Als Hauptergebnisse fanden sich dabei:

- Ein deutlicher Anteil von Patienten mit pathologischen Konzentrationen der Zielparameter;
- eine deutliche und hochsignifikante Reduktion der Zielmoleküle durch die Rheopherese;
- eine substantielle klinische Ansprechrate von 2/3 der Patienten, dabei 40 % Komplettremissionen;
- ein erheblicher Effekt der zweiten Rheopheresesitzung auf die Konzentration der Zielsubstanzen sowie die klinische Wirkung der Behandlung;
- ein positives Therapieergebnis auch bei Patienten mit humoralen vaskulären Risikofaktoren wie erhöhten Fibrinogen- und LDL-Cholesterinwerten;
- eine Prognoseverschlechterung vor allem bei Patienten mit initial pathologischem LDL-Cholesterinwert und bei Kombination von LDL-Cholesterin- und Fibrinogenerhöhung.

Die Auswertung der Laborergebnisse der vorliegenden Studie zeigt, dass Fibrinogen in vielen Fällen signifikant erhöht war; pathologische Messwerte über 400 mg/dl zeigten sich in 32 % der Fälle. Erhöhte Fibrinogenwerte bei Patienten mit einer Hörstörung führen zur signifikanten Erhöhung der Erythrozyten-

aggregation, was wiederum eine beeinträchtigte hämorheologische Situation bedingt (SUCKFÜLL *et al.* 2003, MÖSGES *et al.* 2008a, 2008b).

Fibrinogen ist ein essentieller Bestandteil der Blutgerinnung und ist sowohl bestimmend für das rheologische Verhalten des Blutflusses als auch für die Thrombozytenaggregation (DINTENFASS und KAMMER 1977). Die normale Plasmakonzentration überschreitet dabei ein Minimum der für die Hämostase notwendigen Konzentration.

Die hier vorliegenden Daten zeigen zunächst, dass auch die Majorität der Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie erhöhtes Plasmafibrinogen oder LDL-Cholesterin effizient mit der Rheopherese behandelt werden kann (siehe Tabelle 6 [Seite 45] und Tabelle 7 [Seite 47]).

Das hierzu eingesetzte Apherese-Verfahren ist, da es wesentlich besser steuerbar ist und es nicht zur Freisetzung von Fibrinspaltprodukten (KUBO *et al.* 1988) führt, für den Patienten wesentlich sicherer und verträglicher als die Behandlung mit Fibrinolytika. Zusätzlich zur reinen Absenkung des Fibrinogens wird durch das Absenken des LDL-Cholesterins die endotheliale Funktion verbessert. Hierfür werden die Aktivierung der NO-Synthase und die Hemmung des Endothelinsystems verantwortlich gemacht. Gerade in der Cochlea kommt dem NO-System die entscheidende regulative Funktion zu, da andere vasoaktive Mediatoren in der Cochlea keine wesentliche Rolle spielen (BRECHTELSBAUER *et al.* 1994).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen eine signifikante Verbesserung in der Reintonschwellenaudiometrie sowie der Sprachaudiometrie bei 17 (68 %) Patienten. Von diesen 17 Patienten zeigten 10 (40 %) eine Vollremission und 7 (28 %) eine Teilremission (s. Abbildung 3, Seite 32). Bei 17 von 25 Patienten fand sich ein Hörgewinn von 10-60 dB im Hochtonbereich, 10-45 dB im Mitteltonbereich und 10-35 dB im Tieftonbereich; eine Verschlechterung des Hörkurvenverlaufs zeigte sich in keinem der Fälle.

Berücksichtigt man die kontrollierten, prospektiv und randomisiert durchgeführten Studien mit mindestens 50 Glukokortikoid-behandelten Patienten, also jene mit einer relativ hohen Evidenz, findet sich eine Remissionsrate von 59-

87 % mit einem Hörgewinn von 12-19 dB im Hochtonbereich und 20-34 dB im Mittel- und Tieftonbereich (JOACHIMS *et al.* 2003, KUBO *et al.* 1988, MATTOX und SIMMONS 1977, SHIRAISHI *et al.* 1993, TUCCI *et al.* 2002). Die zusätzliche Behandlung mit rheologisch wirksamen Medikamenten ergab weder größere Hörgewinne noch höhere Remissionsraten (ALEXIOU *et al.* 2001, DESLOOVERE *et al.* 1988, LASKAWI *et al.* 1987, MICHEL 2000).

Man muss allerdings berücksichtigen, dass es sich bei den hier untersuchten Patientenkollektiven auch um ein gänzlich anderes Patientengut als das der vorliegenden Arbeit handelt; hier hatten die Patienten aufgrund der Krankheitsgeschichte und Audiogrammkonstellation eine deutlich schlechtere Prognose als Patienten mit einem erstmals aufgetretenen plötzlichen Hörsturz.

Eine Störung der kochleären Mikrozirkulation wird als einer der wichtigsten Gründe für plötzliche Hörverluste angenommen, und eine erhöhte Plasmasviskosität übt einen negativen Effekt auf die Mikrozirkulation aus (POREDOS 1996). OTTO *et al.* (1997) demonstrierten in diesem Zusammenhang, dass es in Bezug zur Verbesserung der Plasmasviskosität wichtiger ist, die Fibrinogenkonzentration zu vermindern als die LDL- oder die Triglyceridkonzentration. Eine Reduktion des Fibrinogens führt zu einer Verminderung der Plasmasviskosität um 20 %.

KLEMM (1983) demonstrierte, dass eine Verminderung der Blutviskosität einen positiven Effekt auf die Hörfähigkeit von Patienten mit einem plötzlichen Hörverlust ausübte. Die Grundlage dieses Wissens bildete der Gebrauch von fibrinolytisch wirksamen Medikamenten, wie Streptokinase bei Patienten mit Hörsturz (HAGEN 1991). Diese Therapie wurde daraufhin verlassen, da die Verwendung von fibrinolytisch wirksamen Medikamenten mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden war. SHIRAISHI *et al.* (1993) behandelten Patienten mit ausgeprägten Hörverlusten sehr erfolgreich, indem sie eine Reduktion der Fibrinogenkonzentration mit dem Schlangengift Batroxobin herbeiführten.

Unter Berücksichtigung der kleinen Patientenzahl, des besonderen Patientenguts und der Verwendung von unterschiedlichen Zielkriterien ist es nur bedingt möglich, die vorliegende Arbeit zur selektiven Fibrinogenapherese mit den Ergebnissen der Heparin-induzierten LDL- und Fibrinogen-Präzipitations

(HELP)-Technik (SUCKFÜLL *et al.* 2003) in der Behandlung von Hörsturzpatienten zu vergleichen.

Im Gegensatz zu SUCKFÜLL *et al.* (2003), die ihre Hörsturzpatienten mit einer einzigen HELP-Sitzung therapierten, führten in der vorliegenden Untersuchung in aller Regel erst zwei Rheopheresebehandlungen zu einer kontinuierlichen Verminderung von Fibrinogen und LDL-Cholesterin. Eine Verbesserung der Hörfähigkeit konnte in der vorliegenden Studie zwar bereits nach einer Rheopheresebehandlung tonaudiometrisch wie auch sprachaudiometrisch nachgewiesen werden, die zweite Behandlung hatte aber einen signifikanten zusätzlichen Effekt und sollte daher auf keinen Fall unterlassen werden.

Zu berücksichtigen ist zudem in besonderem Maße, dass es sich in der vorliegenden Arbeit – anders als z. B. bei MÖSGES *et al.* (2008b) – um Patienten mit therapierefraktären Hörstürzen handelt, bei denen die Rheopherese eine – wie in der vorliegenden Studie gezeigt – besonders effiziente Therapiealternative darstellt, wenn alle anderen Therapieformen versagen.

In der Leitlinie Hörsturz der Deutschen HNO-Gesellschaft (1) wird die Fibrinogen-Apheresetherapie vor allem vorgeschlagen bei pantonaler Innenohrschwerhörigkeit, bei an Taubheit grenzender Innenohrschwerhörigkeit sowie Taubheit und bei nachgewiesenem Fibrinogenspiegel >300 mg/dl. Ein Großteil der Patienten der vorliegenden Untersuchung erfüllte eines oder beide dieser Kriterien (siehe Tabelle 3 und Abbildung 9 bis Abbildung 11).

SUCKFÜLL *et al.* (2002a) zeigten Remissionsraten von 78 % in der Gruppe der Standardtherapie und 84 % in der HELP-Apherese-Gruppe. In dieser Studie wurde die Verbesserung der Hörfähigkeit betont erklärt bei Patienten mit erhöhten Fibrinogen- und LDL-Cholesterinwerten.

Basierend auf ihren Ergebnissen postulierten SUCKFÜLL *et al.* (2002a), dass speziell in diesem Patientengut ein plötzlicher Hörsturz auf vaskuläre Ursachen zurückgeführt werden kann und dass die Behandlung entsprechend der diagnostischen Kriterien wie Fibrinogen, LDL-Cholesterin, C-reaktives Protein und Hämostaseparameter individualisiert werden sollte.

Die Ergebnisse dieser Studie ergänzen die Kenntnisse zur Diagnose und Therapie des Hörsturzes entscheidend (SUCKFÜLL *et al.* 2002a). Insbesondere für Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren ist die Plasmapherese eine neue ergänzende Therapieoption, die der herkömmlichen Standardinfusionstherapie mit Kortikoiden deutlich überlegen ist (KUBO *et al.* 1988, SUCKFÜLL *et al.* 2002a).

Dies lässt sich nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit grundsätzlich bestätigen; allerdings wurde hier die Rheopherese bei Patienten durchgeführt, die schon mehrmals konservativ behandelt wurden, ohne dass dabei eine Besserung der auditorischen Funktion eingetreten war. Das besondere Augenmerk sollte in solchen Fällen auf vaskuläre Risikofaktoren gerichtet sein.

Gerade im Subgruppenvergleich Fibrinogen und LDL-Cholesterin zeigte sich, dass diese Faktoren eine besondere Rolle in der Entstehung des Hörsturzes zu spielen scheinen. In der Subgruppe LDL-Cholesterin >150 mg/dl zeigten sich audiometrisch wie auch sprachaudiometrisch größere Hörverluste; wahrscheinlich spielt das LDL-Cholesterin auch bei chronisch progredienten Hörstörungen bzw. rezidivierenden Hörstürzen eine nicht unbedeutende Rolle, die es an größeren Patientenzahlen zu untersuchen gilt.

Nach den Rheopheresebehandlungen zeigte sich eine signifikante Besserung der auditorischen Funktion in dieser Subgruppe, die annähernd genauso ausgeprägt war wie bei Patienten mit normalem LDL-Cholesterin (siehe Tabelle 7 [Seite 47]).

Bei der Subgruppe Fibrinogen waren die Ergebnisse nicht so eindeutig, jedoch konnte dort der größte Hörverlust vor Rheopheresetherapie in der Subgruppe Fibrinogen >400 mg/dl bei 4000 Hz sowie der größte initiale Hörverlust für Zahlen gezeigt werden. Dies passt auch in das Bild des plötzlichen Hörsturzes, der sich vorwiegend in den oberen Frequenzbereichen niederschlägt.

Hörsturzpationen weisen insgesamt signifikant mehr vaskuläre Risikofaktoren als ein gesundes Kontrollkollektiv auf (FRIEDRICH 1985); eine signifikante Erhöhung der Blutfettwerte (HESSE und HESCH 1986), des LDL-Cholesterins sowie des LDL/HDL-Quotienten werden beschrieben (FRIEDRICH und PILGER 1981).

Dies entspricht den Befunden im Patientenkollektiv der vorliegenden Untersuchung.

Ein vermehrtes Auftreten von vaskulären Risikofaktoren wird als prognostisch ungünstig gesehen (FRIEDRICH 1985); auch dies deckt sich mit den eigenen Beobachtungen, da sich unter den Patienten dieser Studie 20 % mit mehreren vaskulären Risikofaktoren befanden, die womöglich einen bisher ungünstigen Verlauf ihre Innenohrerkrankung bedingten.

Zwar zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung keine Potenzierung bzw. Zunahme des Hörverlustes bei Vorliegen von mehreren vaskulären Risikofaktoren; die Patienten, die dieses Kriterium erfüllten, schienen aber etwas schlechter auf die Therapie anzusprechen, so dass möglicherweise bereits strukturelle Gefäßveränderungen vorlagen.

FRIEDRICH (1985) zeigte in seiner Studie in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung, dass Hörsturzpatienten insgesamt signifikant mehr vaskuläre Risikofaktoren als sein gesundes Kontrollkollektiv aufweisen. Die Risikofaktoren sind dabei nicht gleichmäßig verteilt, sondern es lassen sich zwei unterschiedliche Gruppen differenzieren: Bei Patienten mit guter Rückbildung des Hörverlustes fanden sich nicht mehr Risikofaktoren als in der Kontrollgruppe, während in der Gruppe von Patienten, bei der keine Verbesserung des Hörvermögens erzielt werden konnte, signifikant mehr Risikofaktoren zu finden waren (FRIEDRICH 1985). Daraus zog FRIEDRICH den Schluss, dass den vaskulären Risikofaktoren, insbesondere in den Fällen von irreversiblen Hörverlust (Funktionsverlust), eine entscheidende Bedeutung zukommt.

DESLOOVERE *et al.* (1988) konnten in ihrer Studie zeigen, dass eine prätherapeutisch hohe Plasmaviskosität eine schlechtere Prognose bei stationärer Infusionstherapie bedingt. Eine Korrelation zwischen Plasmaviskositäts-Senkung und Hörverbesserung konnte durch WILHELM (1987) festgestellt werden. Eine hohe Plasmaviskosität wirkt sich nachteilig auf die Innenohrfunktion aus (HILDESHEIMER *et al.* 1982). Veränderungen der kochleären Aktionspotentiale stehen in Abhängigkeit zur Vollblutviskosität (FRIEDRICH 1985).

RAMUNNI *et al.* (2006) berichteten in einem Fall mit plötzlichem Hörsturz, dass zusätzlich zu einer Reduktion des LDL-Cholesterins und Fibrinogens die zirkulierenden Adhäsionsmoleküle (sE-Selektin, sVCAM, sICAM-1), die sich in einem Fall in höheren Konzentrationen im Serum zeigten, im Rahmen einer LDL/Fibrinogen-Apherese gesenkt wurden und damit zu einer völligen Restitution des Hörvermögens geführt haben. Sie unterstrichen die Wichtigkeit dieser Adhäsionsmoleküle als frühzeitige Marker eines Endotheldefektes (RAMUNNI *et al.* 2006), welches wiederum eine mögliche Hauptursache einer Mikrozirkulationsstörung darstellt.

RUDACK *et al.* (2006) postulierten, dass es eine mögliche Überschneidung zwischen koronaren Risikofaktoren und Risikofaktoren für den Hörsturz gibt. Sie konnten in ihrer Studie nachweisen, dass die Hypercholesterinämie und die Hypoalphalipoproteinämie (erniedrigte HDL-Cholesterinwerte) keine Major-Risikofaktoren für den Hörsturz darstellen, wohingegen Nikotinabusus, erhöhte Fibrinogenwerte und das Vorliegen des Plättchen-Glykoprotein Ia (GPIa) C807T Polymorphismus mit einem erhöhten Risiko, an einem Hörsturz zu erkranken, vergesellschaftet sind.

In den Subgruppen Homocystein $>8 \mu\text{mol/l}$ (oberhalb der 50 %-Perzentile) und $>13 \mu\text{mol/l}$ zeigten sich audiometrisch sowie sprachaudiometrisch die größten Hörverluste; in 5 Fällen bei Hyperhomocysteinämie zeigte die Analyse des Schlüsselenzyms Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase eine homozygote Defektmutante als Ursache. Unter Rheopherese kam es durch kontinuierliche Absenkung der Homocysteinspiegel parallel einhergehend zu einer deutlichen Besserung des Hörvermögens.

Dies ist bedingt durch die Bildung eines thermolabilen Enzyms mit reduzierter Aktivität einer Hyperhomocysteinämie, die ihrerseits als atherogener Risikofaktor angesehen werden kann, insbesondere bei zusätzlichem Vitamin B6-, B12- oder Folsäuremangel. Nach den bisherigen Beobachtungen kommt im Wesentlichen nur die homozygote Mutation in Kombination mit niedrigen Folsäurewerten als Ursache einer signifikanten Hyperhomocysteinämie in Betracht (DURGA *et al.* 2006, GROSS *et al.* 2006).

GOK *et al.* (2004) vermuteten in ihrer Studie, dass es eine Verbindung zwischen erhöhten Homocysteinwerten und Lärmtraumen des Innenohrs zu geben scheint, wobei sie die Freisetzung von freien Radikalen sowie den atherogenen und thrombogenen Effekt von erhöhten Homocysteinwerten betonten. Sie forderten weitere experimentelle Studien, um diese Verbindung zu entziffern (GOK *et al.* 2004).

DURGA *et al.* (2006) untersuchten den Zusammenhang zwischen erhöhten Homocysteinwerten und Hörschwellen von 728 Personen mit Hörstürzen. Es wurde in dieser Studie auf den möglicherweise hörprotektiven Faktor der Folsäurebildung in Verbindung mit der 677C>-Mutation der Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase hingewiesen.

GROSS *et al.* (2006) wiesen in ihrer Studie auf den Einfluss von bestimmten Genpolymorphismen der Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase in Zusammenhang mit der folsäureabhängigen Homocysteinbildung auf das erhöhte Risiko hin, an einem Hörsturz zu erkranken.

Ob die Beobachtung in der vorliegenden Arbeit ein erhöhtes vaskuläres Risiko für einen Hörsturz bzw. einer rezidivierenden Hörstörung bedingt, war aus der derzeit vorliegenden Literatur nicht eruierbar. Dennoch wurde der Einfluss von Lipoprotein (a) als vaskulärem Risikofaktor überprüft, indem eine entsprechende Subgruppe gebildet wurde. Ein verwertbarer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Hörverlustes bzw. der Besserung mit der Lp (a)-Konzentration fand sich dabei allerdings nicht, auch nicht im Sinne einer Tendenz.

Die Rheopherese-Behandlung ist praktisch frei von schwerwiegenden Nebenwirkungen und wird nach bisher vorliegenden Erfahrungsberichten gut vertragen (KLINGEL *et al.* 2000, 2002, 2003a, 2003b, ULLRICH *et al.* 2004, MÖSGES *et al.* 2008a, 2008b).

Zur Behandlung des Hörsturzes eignet sich diese Methode, da sie durch rasche und sichere Reduktion von Lipoproteinen und Fibrinogen zu einer akuten Verbesserung der Blut- und Plasmaviskosität sowie der Erythrozytenaggregation

und -filtrierbarkeit führt und damit einen deutlichen positiven Effekt auf die hämorheologische und mikrozirkulatorische Gesamtsituation ausübt (KLINGEL *et al.* 2000, MÖSGES *et al.* 2008a, 2008b). Bereits nach zwei Behandlungen kommt es zu einer signifikanten Abnahme der rheologisch ungünstigen Parameter (siehe Abbildung 9 [Seite 40] bzw. Abbildung 11 [Seite 42]).

Neben diesem deutlichen Effekt auf die Konzentration der humoralen Risikofaktoren zeigte sich auch - unter dem Vorbehalt der niedrigen Patientenzahl und des besonderen Patientenkollektivs - eine korrespondierende, erfreuliche Verbesserung des klinischen Bildes: 10 (40 %) Patienten erreichten ihr ursprüngliches Hörvermögen wieder, und 7 (28 %) Patienten zeigten nach Abschluss der Behandlung eine mittelgradige sensorineurale Schwerhörigkeit bei zunächst hochgradiger Schwerhörigkeit bis Taubheit nach dem Hörsturz.

Da zur Zeit von keinem Medikament gesagt werden kann, dass ihm ein statistisch signifikanter Erfolg bei akuten und chronisch progredienten Innenohrkrankungen zukommt (SUCKFÜLL *et al.* 2003) und die gebräuchlichen Therapieformen lediglich Resultate im Bereich der Spontanremission zeigen (HEIDEN 2000, WEINAUG 1984), sowie in Anbetracht der Tatsache, dass ein offensichtlicher Zusammenhang zwischen Hörsturz und schlechter hämorheologischer Situation besteht, scheint nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung eine drastische Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes der richtige therapeutische Weg in Fällen mit rezidivierenden Hörstürzen zu sein, wenn die konservative Therapie mehrfach versagt.

Die Tatsache, dass im vorliegenden Patientengut 68 % der Patienten eine Besserung erfuhren, kann unterschiedlich interpretiert werden:

1. Die Patienten mit einer Remission könnten dem Patientenanteil entsprechen, der auch ohne Therapie eine Spontanheilung zeigen würde (vgl. die angegebene Spontanheilungsrate bzw. die spontane Besserungsrate). Dagegen spricht allerdings, dass alle diese Patienten vor der Rheopherese einer mehrtägigen stationären Infusionsbehandlung unterzogen worden waren, die keinen Effekt hatte; dass die Besserung nach den beiden Rheopheresebehandlungen lediglich zufällig koinzident auftrat, ist zwar streng genommen nicht auszuschließen, erscheint aber extrem unwahrscheinlich.

2. Daher ist es wahrscheinlich, dass durch die Rheopheresebehandlungen die Heilung ermöglicht oder zumindest beschleunigt worden ist. Unterstützt wird diese These durch die rasche Funktionswiederkehr bei 17 Patienten, die auf dem betreffenden Ohr (bzw. Ohren) einen mehrfachen Hörsturz mit Residualhörstörung erlitten hatten (also eine schlechte Prognose aufwiesen) und innerhalb kürzester Zeit eine *Restitutio ad integrum* bzw. eine deutliche Hörverbesserung aufwiesen.
3. Letztlich könnte auch bereits die Verbesserung der rheologischen Parameter und die daraus resultierende verbesserte Perfusion zum guten Ergebnis beigetragen haben.

Die vorliegenden klinischen Ergebnisse reichen nur bedingt aus, um eine Empfehlung zur Rheopheresebehandlung bei Therapieversagern auszusprechen, wengleich die Optimierung der rheologischen Parameter einen wirksamen Effekt in der Mikrostrombahn zeigt. Der Einfluss einer Spontanheilung bei Therapieversagern bedarf einer weiteren Abklärung. Es muss betont werden, dass die Patienten der vorliegenden Untersuchung in allen Fällen an rezidivierenden Hörstürzen litten, die innerhalb kürzester Zeit mehrfach stationär mit einer Infusionstherapie behandelt wurden. Die Infusionstherapie erfolgte unter der Idee einer Palliativtherapie, wobei schon bei Aufnahme keine größeren Hörgewinne unter Infusionstherapie erwartet wurden und die Therapiealternative Rheopherese in Erwägung gezogen wurde.

DESLOOVERE *et al.* (1988) konnten zeigen, dass in der Patientengruppe (Haes +Trental-Infusionen) nach dem 10. Therapietag eine weitere Hörverbesserung von maximal 1-2 dB zu erreichen war. Lag der Hörsturz bei Therapiebeginn mehr als 7 Tage zurück, so fanden DESLOOVERE *et al.* (1988) bei den prospektiven Studiengruppen (Kontrollgruppe und Infusionsgruppe) keinen signifikanten Unterschied zu denjenigen Patienten, bei denen die Therapie erst nach dem 7. Tag einsetzte. Hochton- und Tieftonverlust hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Therapieergebnis (DESLOOVERE *et al.* 1988), was den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung entspricht.

Obwohl sich in einigen wenigen Studien, die an selektierten Patienten im Vergleich mit Placebo durchgeführt wurden, eine bemerkenswerte Spontanerho-

lung des Hörsturzes zeigte (MATTOX und SIMMONS 1977, WEINAUG 1984), sind die Erkenntnisse zum Spontanverlauf nach Hörsturz deutlich zu lückenhaft, um aus einer retrospektiven Beobachtungsstudie weitgehende Schlussfolgerungen entwickeln zu können. Die Angaben zur Spontanerholung streuen zudem zwischen 32 und 68 % (MATTOX und SIMMONS 1977, MICHEL 2000, WEINAUG 1984, WILSON *et al.* 1980), so dass keine gesicherten Aussagen über die tatsächliche Höhe der erhofften Spontanheilung getroffen werden kann.

Daher ist eine abschließende Bewertung der Rheopherese trotz der durchaus ermutigenden und schlüssigen Ergebnisse der vorliegenden Studie derzeit nicht möglich.

6 Zusammenfassung

Im Zeitraum von August 1999 bis September 2005 wurden 25 Patienten mit rezidivierenden Hörstürzen, bei denen die konservative Infusionstherapie nach dem Miehle-Stennert-Schema (MICHEL 2000) im Vorfeld versagt hatte, innerhalb von 7-10 Tagen zwei Rheopheresebehandlungen unterzogen. Die Behandlungsergebnisse wurden retrospektiv ausgewertet.

Es zeigte sich eine Vollremission in 40 % der Fälle und eine teilweise Erholung mit Verbesserung der Tonschwelle zwischen 10 und 24,3 dB im Durchschnitt in 28 % der Fälle; keine Änderung im Vergleich zum Ausgangsbefund zeigten 32 % und eine Verschlechterung ergab sich in keinem der Fälle. Es kam zu einem Hörgewinn von 10-60 dB im Hochtonbereich, 10-45 dB im Mitteltonbereich und 10-35 dB im Tieftonbereich.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, wurden nicht beobachtet.

Im Subgruppenvergleich zeigten die Risikofaktoren Fibrinogen, LDL-Cholesterin und Homocystein eine deutliche, aber – nicht zuletzt aufgrund des geringen Stichprobenumfangs – statistisch nicht signifikante Verbindung zur Höhe des Hörschadens sowie dem Ergebnis der Behandlung. Dies bedeutet, dass auch Patienten mit prognostisch ungünstiger Ausgangssituation von der Rheopheresebehandlung profitieren.

In Einklang mit der Leitlinie Hörsturz der Deutschen HNO-Gesellschaft kann damit die Rheopherese bei Patienten mit rezidivierendem progredientem therapierefraktärem Hörsturz, besonders wenn diese erhöhte Fibrinogen- und/oder LDL-Cholesterinwerte aufweisen, in Erwägung gezogen werden und ist aufgrund der hier vorgestellten positiven Ergebnisse auch zu empfehlen. Eine generelle Empfehlung kann wegen unzureichend gesicherter Erkenntnisse über den Spontanverlauf aus einer retrospektiven Beobachtungsstudie, wie sie die vorliegende Arbeit darstellt, nicht abgeleitet werden. Weitere klinische Studien sind erforderlich, um den möglichen Stellenwert der Rheopherese bei rezidivierenden Hörstürzen abschließend bewerten zu können.

7 Literaturverzeichnis

- Alexiou, C., Arnold, W., Fauser, C., Schratzenstaller, B., Gloddeck, B., Fuhrmann, S., Lamm, K. (2001) Sudden sensorineural hearing loss: Does application of glucocorticoid make sense? *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery* **127**: 253-258.
- Berrouschoot, J., Barthel, H., Köster, J., Hesse, S., Rössler, A., Knapp, W.H., Schneider, D. (1999) Extracorporeal rheopheresis in the treatment of acute ischemic stroke: A randomized pilot study. *Stroke* **30**: 787-792.
- Billings, P.B., Keithley, E.M., Harris, J.P. (1995) Evidence linking the 68 kilodalton antigen identified in progressive sensorineural hearing loss patient sera with heat shock protein 70. *Annals of Otolaryngology and Laryngology* **104**: 181-188.
- Bosch, T. (2005) Therapeutic apheresis-state of the art in the year 2005. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* **9**: 459-468.
- Brechtelsbauer, P., Nuttal, A., Miller, J. (1994) Basal nitric oxide production in regulation of cochlear blood flow. *Hearing Research* **77**: 38-42.
- Browning, G.G., Gatehouse, S., Lowe, G.D. (1986) Blood viscosity as a factor in sensorineural hearing impairment. *Lancet* **1**: 121-123.
- Brückner, U.B., Messmer, K. (1990) Blood rheology and systemic oxygen transport. *Biorheology* **27**: 903-912.

- Conlon, B.J., Aran, J.M., Erre, J.P., Smith, D.W. (1999) Attenuation of aminoglycoside-induced cochlear damage with the antioxidant alpha-lipoic acid. *Hearing Research* **128**: 40-44.
- Desloovere, C., Meyer-Breiting, E., von Ilberg, C. (1988) Randomisierte Doppelblindstudie zur Hörsturztherapie. Erste Ergebnisse. *HNO* **36**: 417-422.
- Dintenfass, L., Kammer, S. (1977) Plasmaviscosity in 615 subjects: Effect of fibrinogen, globulin, and cholesterol in normals, peripheral vascular disease retinopathy, and melanoma. *Biorheology* **14**: 247-251.
- Donaldson, M.J., Pulido, J.S. (2006) Treatment of nonexudative (dry) age-related macular degeneration. *Current Opinion in Ophthalmology* **17**: 267-274.
- Dupont, P.A., Sirs, J.A. (1977) The relationship of plasma fibrinogen, erythrocyte flexibility and blood viscosity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **38**: 660-667.
- Durga, J., Anteunis, L.J., Schouten, E.G., Bots, M.L., Kok, F.J., Verhoef, P. (2006) Association of folate with hearing is dependent on the 5, 10-methylenetetrahydrofolat reductase 677→ T mutation. *Neurobiology of Aging* **27**: 482-489.
- Feldmann, H. (2006) *Das Gutachten des Hals-Nasen-Ohren-Arztes*. 6. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart und New York.
- Friedrich, G. (1985) Zur Ätiologie und Pathogenese des Hörsturzes. *Laryngo-Rhino-Otologie* **64**: 62-66.
- Friedrich, G., Pilger, E. (1981) Lipoproteins in cochleovestibular disorders. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology* **232**: 101-105.

- Gates, G., Cobb, J., D'Agostino, R., Wolf, P. (1993) The relation of hearing in the elderly to the presence of cardiovascular disease and cardiovascular risk factors. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery* **119**: 156-161.
- Giebel, W. (1994) Immunologie des Innenohres. S. 298-305. In: Naumann, H.H., Helms, J., Herberhold, C., Kastenbauer, C. (Hrsg.) *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis*. Bd. 1. Georg Thieme Verlag, Stuttgart und New York.
- Gok, U., Halifeoglu, I., Canatan, H., Yildiz, M., Gursu, M.F., Gur, B. (2004) Comparative analysis of serum homocysteine, folic acid and Vitamin B12 levels in patients with noise-induced hearing loss. *Auris Nasus Larynx* **31**: 19-22.
- Gordin, A., Goldenberg, D., Golz, A., Netzter, A., Joachims, H.Z. (2002) Magnesium: A new therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otology and Neurootology* **23**: 447-451.
- Granger, H.J., Schelling, M., Lewis, R., Zawieja, D., Meininger, C. (1988) Physiology and Pathobiology of the Microcirculation. *American Journal of Otolaryngology* **9**: 264-277.
- Gross, M., Friedman, G., Eliashar, R., Koren-Morag, N., Goldschmidt, N., Atta, I. A., Ben-Yehuda, A. (2006) Impact of methionine synthase gene and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism on the risk of sudden sensorineural hearing loss. *Audiology and Neuro-Otology* **11**: 287-293.
- Gussen, R. (1976) Sudden deafness of vascular origin: A human temporal bone study. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology* **85**: 94-100.

- Hagen, R. (1991) Fibrinolytic therapy in sudden deafness with recombinant tissue-type plasminogen activator. Hemorheologic and therapeutic effects. *Laryngo-Rhino-Otologie* **70**: 353-358.
- Harris, J.P., Sharp, A.P. (1990) Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* **100**: 516-524.
- Heiden, C. (2000) Die Spontanheilung des Hörsturzes. *HNO* **48**: 621-623.
- Heller, U., Becker, E.W., Zenner, H.P., Berg, P.A. (1998) Incidence and clinical relevance of antibodies to phospholipids, serotonin and ganglioside in patients with sudden deafness and progressive inner ear hearing loss. *HNO* **46**: 583-586.
- Hesse, G., Hesch, R. (1986) Evaluation of risk factors for different forms of inner ear hearing disorders. *HNO* **34**: 503-507.
- Hildesheimer, M., Rubinstein, M., Nuttal, A.M. (1982) Influence of blood viscosity on cochlear action potentials and oxygenation. *Hearing Research* **8**: 187-198.
- Joachims, H.Z., Segal, J., Golz, A., Netzter, A., Goldenberg, D. (2003) Antioxidants in treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otology and Neurootology* **4**: 572-575.
- Kawakami, M., Makimoto, K., Yamamoto, H., Takahashi, H. (1992) The effect of Batroxobin on cochlear blood flow. *Acta Otolaryngologica* **112**: 991-997.
- Kashiwado, I., Hattori, Y, Qiao, Y (1994) Functional and morphological changes in cochlea of cholesterol fed guinea pigs. *Journal of Nippon Medical School* **61**: 321-329.

- Klemm, E. (1983) Rheological problems of microcirculation and consequences of drug therapy for sudden deafness. *Laryngo-Rhino-Otologie* **62**: 62-64.
- Klemm, E., Schaarschmidt, W. (1989) Epidemiologische Erhebungen zu Hörsturz, Vestibularisstörungen und Morbus Ménière. *HNO-Praxis* **14**: 295-299.
- Klingel, R., Fassbender, C., Fassbender, T., Erdtracht, B., Berrouscht, J. (2000) Rheopheresis: Rheologic, functional, and structural aspects. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* **4**: 348-357.
- Klingel, R., Fassbender, C., Fischer, I., Hattenbach, L., Gumbel, H., Pulido, J., Koch, F. (2002) Rheopheresis for age-related macular degeneration: A novel indication for therapeutic apheresis in ophthalmology. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* **6**: 271-281.
- Klingel, R., Fassbender, C., Fassbender, T., Gohlen, B. (2003a) Clinical studies to implement rheopheresis for age-related macular degeneration guided by evidence-based-medicine. *Transfusion Apheresis Sciences* **29**: 71-84.
- Klingel, R., Mumme, C., Fassbender, T., Himmelsbach, F., Altes, U., Lotz, J., Pohlmann, T., Beyer, J., Küstner, E. (2003b) Rheopheresis in patients with diabetic foot syndrome: Results of an open label prospective pilot trial. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* **7**: 444-455.
- Klingel, R., Erdtracht, B., Gauss, V., Piazzolo, A., Mausfeld-Lafdhiya, P., Diehm C. (2005) Rheopheresis in patients with critical limb ischemia--results of an open label prospective pilot trial. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* **9**: 473-481.

- Kojima, Y., Ito, S., Furuya, N. (2001) Hearing improvement after therapy for hyperlipidemia in patients in patients with chronic-phase sudden deafness. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology* **110**: 105-108.
- Kubo, T., Matsunaga, T., Asai, H., Kawamoto, K., Kusakari, J., Nomura, Y (1988) Efficacy of defibrogenation and steroid therapy on sudden deafness. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery* **114**: 649-652.
- Laskawi, R., Schrader, B., Schröder, M., Poser, R., von der Brelie, R. (1987) Zur Therapie des Hörsturzes - Naftidrofuryl (Dusodril) und Pentoxifyllin (Trental) im Vergleich. *Laryngologie Rhinologie Otologie* **66**: 242-245.
- Lehnhardt, E. (1958) Plötzliche Hörstörungen auf beiden Seiten oder nacheinander aufgetreten. *Laryngo-Rhino-Otologie* **37**: 1-6.
- Marcucci, R., Allesandrello Liotta, A., Cellai, A.P., Rogolino, A., Berloco, P., Leporini, E., Pagnini, P., Abbate, R., Prisco, D. (2005) Cardiovascular and thrombophilic risk factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **3**: 929-934.
- Mattox, D., Simmons, F. (1977) Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology* **86**: 463-480.
- Michel, O. (2000) The antiphlogistic-rheological infusion protocol ("Stennert's protocol") for the treatment of cochleo-vestibular disorders. *HNO* **48**: 182-188.
- Michel, O., Brusis, T. (1995) Begutachtungsfragen im Rahmen des Krankheitsbildes Hörsturz. *HNO* **43**: 311-317.

- Mösges, R., Göhlen, B., Klingel, R. (2004) Apheresetherapie bei akutem Hörverlust - High Tech gegen Hörsturz. *HNO-Nachrichten* **3**: 28-30.
- Mösges, R., Köberlein, J., Erdtracht, B., Klingel, R.; RHEO-ISHL Study Group (2008a) 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* **29**: 769-775.
- Mösges, R., Köberlein, J., Heibges, A., Erdtracht, B., Klingel, R., Lehmacher, W.; RHEO-ISHL Study Group (2008b) Rheopheresis for idiopathic sudden hearing loss: results from a large prospective, multicenter, randomized, controlled clinical trial. *European Archives Otorhinolaryngol*, DOI 10.1007/s00405-008-0823-5 [Epub ahead of print]
- Moscicki, R.A., San Martin, J.E., Quintero, C.H., Rauch, S.D., Nadol, J.B., Bloch, K. (1994) Serum antibody to inner ear proteins in patients with progressive hearing loss. *The Journal of the American Medical Association* **272**: 611-616.
- Nakashima, T., Yanagita, N., Ohno, Y., Kanzaki, J., Shitara, T. (1994) Comparative study on sudden deafness by two nationwide epidemiological surveys in Japan. *Acta Otolaryngologica (Stockholm)* **514**: 14-16.
- Otto, C., Schwandt, P., Richter, W.O. (1997) Contribution of plasma constituents to plasma viscosità, in vitro evaluation by column depletion of low-density-lipoproteins, fibrinogen, or immunoglobulins. *Atherosclerosis* **129**: 147.

- Poredos, P. (1996) Plasma viscosity increase with progression of peripheral. *Angiology* **47**: 253-259.
- Probst, R., Tschopp, K., Lüdin, E., Kellerhals, B., Podvinec, M., Pfaltz, R. (1992) A randomized, double blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngologica (Stockholm)* **112**: 435-443.
- Racic, G., Maslovara, S., Roje, Z., Dogas, Z., Tafra, R. (2003) Hyperbaric oxygen in the treatment of sudden hearing loss. *Oto-Rhino-Laryngology* **65**: 317-320.
- Ramunni, A., Quaranta, N., Saliani, M.T., Fallacara, R.A., Ria, R., Ranieri, G. (2006) Does a reduction of adhesion molecules by LDL-apheresis have a role in the treatment of sudden hearing loss? *Therapeutic Apheresis and Dialysis* **10**: 282-286.
- Richter, W.O., Jahn, P., Jung, N., Niebelock, E., Tachezy, H. (2001) Fibrinogen adsorption in the diabetic foot syndrome and peripheral arterial occlusive disease: First clinical experience. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* **5**: 335-339.
- Rudack, C. (1995) Immunologie des Innenohres. *HNO* **43**: 275-281.
- Rudack, C., Langer, C., Stoll, W., Rust, S., Walter, M. (2006) Vascular risk factors in sudden hearing loss. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **3**: 454-461.
- Schuknecht, H.F. (1986) The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology* **243**: 1-15.

- Shiraishi, T., Kubo, T., Okumura, S., Naramura, H., Nishimura, M., Okusa, M., Matsunaga, T. (1993) Hearing recovery in sudden deafness patients using a modified defibrinogenation therapy. *Acta Otolaryngologica* (Stockholm) **501**: 46-50.
- Suckfüll, M. (2005) Up to date: Therapy of sudden hearing loss. *Laryngo-Rhino-Otologie* **84**: 277-282.
- Suckfüll, M., Thiery, J., Schorn, K., Kastenbauer, E., Seidel, D. (1999) Clinical utility of LDL-apheresis in the treatment of sudden hearing loss: A prospective, randomized study. *Acta Otolaryngologica* **119**: 763-766.
- Suckfüll, M., Hearing Loss Study Group (2002a) Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: A randomised multicentre trial. *Lancet* **360**: 1811-1817.
- Suckfüll, M., Wimmer, C., Reichel, O., Mees, K., Schorn, K. (2002b) Hyperfibrinogenemia as a risk factor for sudden hearing loss. *Otology and Neurootology* **23**: 309-311.
- Suckfüll, M., Seidel, D., Thiery, J., Mazurek, B., Jaehne, M., Gronemeyer, J., Reichel, O., Sasama, J., Kichigina, S., Moller, M., Beil, F.U., Schrameyer-Wernecke, A., Kassner, U., Koch, M., Jaeger, B., Osterkorn, K., Osterkorn, D. (2003) Treatment of sudden hearing loss through Fibrinogen/LDL-apheresis. A prospective, randomized multicenter trial. *Zeitschrift für Kardiologie* **92**: 59-63.
- Tucci, D.L., Farmer, J.C. jr., Kitch, R.D., Witsell, D.L. (2002) Treatment of sudden sensorineural hearing loss with systemic steroids and valacyclovir. *Otology and Neurootology* **23**: 301-308.

- Ullrich, H., Kleinjung, T., Steffens, T., Jacob, P., Schmitz, G., Strutz, J. (2004)
Improved treatment of sudden hearing loss by specific fibrinogen
apheresis. *Journal of Clinical Apheresis* **19**: 71-78.
- Wehrli, G. (2005) Update on therapeutic apheresis. *Current Hematology
Reports* 4: 477-482.
- Weinaug, P. (1984) Die Spontanremission beim Hörsturz. *HNO* **32**: 346-351.
- Wilhelm, H.J. (1987) Der Hörsturz - Ein Beitrag zur Problematik der Diagnose
und Therapie. *HNO Praxis Heute* **7**: 15-30.
- Wilson, W., Byl, F., Laird, N. (1980) The efficiency of steroids in the treatment of
idiopathic sudden hearing loss: A double blind clinical study. *Archives
of Otolaryngology* **106**: 772-776.

7.1 Literaturverzeichnis elektronischer Dokumente

1. Leitlinien der Deutschen HNO-Gesellschaft.
<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II-na/017-010.htm>
aktueller Stand Februar 2004, gültig bis Dezember 2006 (noch nicht
aktualisiert)
(Stand 22.09.2008)

8 Anhang

8.1 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Rheopherese zur selektiven extrakorporalen Plasmatherapie	17
Abbildung 2: Bild einer ambulanten Behandlung mit Rheopherese in der täglichen Praxis. Peripher-venöser Gefäßzugang an beiden Armen. (Abb. mit Zustimmung der abgebildeten Personen).	17
Abbildung 3: Remissionsrate und Änderung der Hörschwelle in den Gruppen	32
Abbildung 4: Prozentualer Hörverlust im Studienverlauf	33
Abbildung 5: Verlauf der Hörkurven innerhalb der Beobachtungsperiode.....	34
Abbildung 6: Einsilberverständnis in % im Studienverlauf	36
Abbildung 7: Hörverlust für Zahlen in % im Studienverlauf	37
Abbildung 8: Gewichtetes Gesamtwortverstehen im Studienverlauf	38
Abbildung 9: Fibrinogenkonzentration vor und nach den Rheopheresebehandlungen (oben; Normalwert durch horizontale rote Linie markiert; zur Legende siehe Abbildung 4) und Anteil der Patienten mit über die Norm erhöhter Konzentration (unten)	40
Abbildung 10: Prävalenz der Kombination von Fibrinogen über 300 mg/dl und LDL-Cholesterin über 150 mg/dl (2 Risiken)	41
Abbildung 11: LDL-Cholesterinkonzentration vor und nach den Rheopheresebehandlungen (Zur Legende siehe Abbildung 9) und Anteil der Patienten mit über die Norm erhöhter Konzentration (unten)	42

Abbildung 12: Regression zwischen Fibrinogenkonzentration vor der ersten Rheopherese (Regressor) und Besserung des Hörvermögens in % (Regressand).....	44
Abbildung 13: Regression zwischen LDL-Cholesterinkonzentration vor der ersten Rheopherese (Regressor) und Besserung des Hörvermögens in % (Regressand).....	46
Abbildung 14: Regression zwischen Homocysteinkonzentration vor der ersten Rheopherese (Regressor) und Besserung des Hörvermögens in % (Regressand).....	48
Abbildung 15: Regression zwischen Lp (a)-Konzentration vor der ersten Rheopherese (Regressor) und Besserung des Hörvermögens in % (Regressand) ...	49
Abbildung 16: Besserung des Hörvermögens (oben) und Remissionsrate (unten) in Abhängigkeit vom Vorliegen zweier kombinierter Risikofaktoren	50
Tabelle 1: Untersuchungsgruppe-Patienten, Alter, Geschlecht, Zahl der Rheopheresen, Gewicht, Zeit und Seite der bestehenden Hörstörung	18
Tabelle 2: Begleiterkrankungen der Patienten; Prozentzahlen beziehen sich auf das gesamte Patientengut	19
Tabelle 3: Laborbefunde der Patienten; Prozentzahlen beziehen sich auf das gesamte Patientengut, Otoblot: Bestimmung von gegen das Innenohr gerichteten Antikörper	20
Tabelle 4: Laborparameter vor und nach Rheopherese	27
Tabelle 5: Kategorien zur Bewertung des Therapieergebnisses.....	28
Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Fibrinogenkonzentration und Therapieergebnis.....	45
Tabelle 7: Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterinkonzentration und Therapieergebnis.....	47

8.2 Ausgangsdaten der Auswertung

Klinische Basisdaten

Pat. Nr.	aktuelle Diagnose	1. Ereignis	2. Ereignis	3 .Ereignis	Risikofaktor	Hörsturz rechts	Hörsturz links
1	HS rechts	Mai 98	Jul 03	Aug 05	Hfg	X	
2	HS links	Apr 97	Okt 00		Hfg, Hct		X
3	HS links	Apr 97	Sep 99		Hfg		X
4	HS rechts	Jan 99	Apr 01		Hfg	X	
5	HS links	Feb 00	Aug 03		Hlp, Lp(a)-Hlp		X
6	HS beidseits	re 01/2001	bds 04/2004		Hfg	X	X
7	HS beidseits	re 07/2000	bds 09/2001		Htg, Hfg, Hct	X	X
8	HS beidseits	bds 03/1998	bds 08/1999		Hlp, Lp(a)-Hlp	X	X
9	HS beidseits	re 02/1997	bds 07/2000		fam.Hlp, Lp(a)-Hlp	X	X
10	HS beidseits	li 02/1997	bds 03/2000		Hfg, Lp(a)-Hlp	X	X
11	HS beidseits	re 01/2001	bds 03/2003	bds 04/2004	fam.Hlp, Hct, Lp(a)-Hlp	X	X
12	HS beidseits	li 01/2000	bds 08/2003	bds 01/2005	fam.Hlp,Hfg, Hyperurikämie	X	X
13	HS beidseits	bds 04/2000	bds 05/2001		fam. Hlp, Hfg, Lp(a)-Hlp	X	X
14	HS rechts	Apr 98	Feb 04		LDL-Hlp	X	
15	HS links	Mär 01	Mai 03		Hfg, Hct, Htg		X
16	HS rechts	Jun 99	Aug 02		HDL-Hlp	X	
17	HS rechts	Feb 00	Mär 01		Hfg	X	
18	HS rechts	Mär 00	Mai 02		Hfg	X	
19	HS rechts	Feb 04	Apr 04		Hlp	X	
20	HS beidseits	seit 1992	bds 09/2000		Hct	X	X
21	HS rechts	Mai 00	Nov 02		Lp(a)-Hlp	X	
22	HS rechts	Aug 03	Dez 03		Lp(a)-Hlp, Hct	X	
23	HS beidseits	re 12/2003	bds 01/2005		Htg, Hct	X	X
24	HS beidseits	li 02/2002	bds 03/2004		Lp(a)-Hlp	X	X
25	HS beidseits	bds 11/1999	bds 12/2001		Hfg	X	X

Tinnitus, Remission, Hörverbesserung in dB

Pat. Nr.	Tinnitus	Remission	Hörverbesserung dB 0,5 kHz	Hörverbesserung dB 1 kHz	Hörverbesserung dB 2 kHz	Hörverbesserung dB 4 kHz
1	ja	keine Remission	0	5	15	0
2	ja	Teilremission	15	10	20	35
3	ja	Teilremission	15	15	10	30
4	ja	Teilremission	0	0	15	50
5	nein	Teilremission	5	5	10	30
6	nein	keine Remission	0	0	0	0
7	nein	Teilremission	15	10	10	20
8	ja	keine Remission	15	10	25	0
9	ja	Vollremission	20	10	30	20
10	nein	keine Remission	5	0	20	30
11	nein	Vollremission	35	40	45	30
12	ja	Vollremission	5	20	20	5
13	ja	Vollremission	0	10	25	10
14	ja	Vollremission	10	35	45	15
15	ja	Vollremission	30	20	50	30
16	ja	Teilremission	10	10	20	0
17	ja	Vollremission	0	10	30	60
18	nein	Vollremission	10	10	10	30
19	ja	Vollremission	30	30	10	50
20	ja	keine Remission	0	0	0	0
21	ja	Vollremission	25	15	10	0
22	ja	keine Remission	10	10	0	0
23	nein	Teilremission	10	20	15	5
24	nein	keine Remission	0	0	0	0
25	nein	keine Remission	0	0	0	0

Hörschwelle unter Infusionsbehandlung, Tag 1., 2. und 5.

Pat. Nr.	Inf. 1 0,5 kHz□	Inf. 1 1 kHz□	Inf. 1 2 kHz□	Inf. 1 4 kHz□	Inf. 3 0,5 kHz□	Inf. 3 1 kHz□	Inf. 3 2 kHz□	Inf. 3 4 kHz□	Inf. 5 0,5 kHz□	Inf. 5 1 kHz□	Inf. 5 2 kHz□	Inf. 5 4 kHz□
1	60	65	95	100	60	65	95	100	60	65	95	100
2	30	30	60	80	30	30	60	80	20	20	60	40
3	20	20	40	60	20	20	40	60	10	20	40	55
4	20	20	30	80	20	20	30	80	10	15	20	60
5	10	15	50	50	10	15	50	50	5	15	40	50
6	10	10	50	80	10	10	50	80	10	10	50	80
7	20	20	40	60	20	20	40	60	20	20	30	50
8	75	90	85	80	75	90	85	80	75	90	85	80
9	30	30	40	60	30	30	40	60	30	30	40	40
10	75	80	100	100	75	80	100	100	75	80	100	100
11	70	80	90	90	70	80	90	90	70	80	90	90
12	30	40	40	60	30	40	40	60	20	35	35	55
13	30	30	60	40	30	30	60	40	20	30	40	40
14	15	40	60	30	15	40	60	30	15	40	60	30
15	70	60	80	80	70	60	80	80	60	60	80	80
16	40	50	70	60	40	50	70	60	40	50	60	40
17	20	20	50	80	20	20	50	80	20	20	50	80
18	40	60	70	90	40	60	70	90	40	60	70	90
19	40	50	60	80	40	50	60	80	40	50	60	80
20	40	45	45	15	40	45	45	15	40	45	45	15
21	60	60	95	100	60	60	100	100	55	55	95	100
22	30	30	20	15	30	30	20	15	20	20	20	15
23	30	70	40	40	30	70	40	40	30	65	25	25
24	10	10	40	70	10	10	40	70	10	10	40	70
25	10	20	30	50	10	20	30	50	10	20	30	50

Hörschwelle vor und nach der ersten und zweiten Rheophese

Pat. Nr.	vor RP 0,5 kHz	vor RP 1 kHz	vor RP 2 kHz	vor RP 4 kHz	nach 1. RP 0,5 kHz	nach 1. RP 1 kHz	nach 1. RP 2 kHz	nach 1. RP 4 kHz	nach 2. RP 0,5 kHz	nach 2. RP 1 kHz	nach 2. RP 2 kHz	nach 2. RP 4 kHz
1	60	65	95	100	60	65	90	100	60	60	80	100
2	20	20	50	60	15	20	45	50	15	20	40	45
3	10	20	40	55	5	15	35	55	5	5	30	30
4	10	15	20	60	10	15	20	40	10	15	5	10
5	5	15	40	50	10	20	40	40	10	20	40	40
6	10	10	50	80	10	10	50	80	10	10	50	80
7	20	20	30	50	10	15	25	45	5	10	20	30
8	75	90	85	80	75	90	70	80	60	80	60	80
9	30	30	40	40	20	25	15	30	10	20	10	20
10	75	80	100	100	70	80	85	90	70	80	80	70
11	70	80	90	90	40	50	50	60	35	40	45	60
12	20	35	35	55	15	20	25	40	15	15	15	50
13	20	30	40	40	20	20	20	35	20	20	15	30
14	15	40	60	30	10	10	20	25	5	5	15	15
15	60	60	80	80	40	45	60	50	30	40	30	50
16	40	50	60	40	30	40	50	40	30	40	40	40
17	20	20	50	80	20	25	40	30	20	30	20	20
18	40	60	70	90	30	50	50	60	30	40	50	50
19	40	50	60	80	25	30	30	45	10	20	30	30
20	40	45	45	15	40	45	45	15	40	45	45	15
21	55	55	95	100	30	40	85	100	30	40	85	100
22	20	20	20	15	20	20	20	15	20	20	20	15
23	30	65	25	25	25	55	20	25	20	45	10	20
24	10	10	40	70	10	10	40	70	10	10	40	70
25	10	20	30	50	10	20	30	50	10	20	30	50

Hörverlust unter Infusions- und Rheopherebehandlung, Sprachverständnis nach der letzten Infusion

Pat. Nr.	HV Inf. 1	HV Inf. 3	HV Inf. 5	HV vor RP	HV nach 1. RP	HV nach 2. RP	Inf. 3 HVZ	Inf. 3 60dB	Inf. 3 80dB	Inf. 3 100dB	Inf. 3 Wsg	Inf. 3 Wort HV
1	89	89	89	89	89	80	95	0	0	10	5	100
2	43	43	40	40	32	28	35	50	70	70	180	40
3	32	32	28	28	24	19	20	60	90	100	230	20
4	31	31	19	19	15	2	25	60	80	100	230	20
5	35	35	25	25	25	25	30	70	70	100	225	30
6	35	35	35	32	32	32	45	30	50	50	120	60
7	32	32	26	26	18	10	40	60	70	80	200	50
8	98	98	98	98	95	85	65	0	10	40	30	95
9	40	40	36	36	18	7	35	50	70	90	190	40
10	100	100	100	100	96	93	60	0	10	40	30	95
11	96	96	96	96	59	51	60	20	40	60	100	90
12	37	37	37	37	21	16	45	30	60	70	140	60
13	46	46	33	33	19	15	40	30	50	60	125	50
14	46	46	46	46	9	3	50	20	30	50	85	70
15	97	87	84	84	59	37	40	20	30	60	80	70
16	68	68	63	63	47	42	45	20	40	60	100	60
17	40	40	40	40	29	20	35	20	50	70	115	60
18	77	77	77	77	56	49	40	40	60	60	100	60
19	67	67	67	67	31	19	45	30	60	60	135	60
20	44	44	44	44	44	44	35	40	60	80	160	40
21	86	86	83	83	67	67	45	0	20	40	40	90
22	22	22	14	14	14	14	20	70	80	100	235	10
23	58	58	46	46	37	23	45	40	50	60	140	60
24	26	26	26	26	26	26	30	40	60	80	160	40
25	26	26	23	23	23	23	30	50	70	90	190	30

Sprachverständnis vor und nach der ersten Rheophthese

Pat. Nr.	vor RP HVZ	vor RP 60dB	vor RP 80dB	vor RP 100dB	vor RP Wsg	vor RP Wort HV	nach 1. RP HVZ	nach 1. RP 60dB	nach 1. RP 80dB	nach 1. RP 100dB	nach 1. RP Wsg	nach 1. RP Wort HV
1	95	0	0	20	10	100	60	0	10	20	20	95
2	35	60	80	80	210	40	30	70	90	90	240	30
3	20	60	90	100	230	20	20	60	90	100	230	10
4	25	60	80	100	220	20	20	70	90	100	260	20
5	30	70	80	100	235	30	25	80	90	100	260	20
6	45	40	50	60	140	60	45	40	60	70	155	60
7	40	60	70	80	200	40	25	60	70	90	205	20
8	60	0	20	50	45	90	50	0	20	30	35	90
9	35	50	70	90	190	40	25	60	70	100	210	20
10	60	0	20	60	50	90	50	0	20	60	50	80
11	55	30	50	80	135	80	45	40	70	85	172,5	60
12	40	40	70	80	180	50	30	50	80	90	245	10
13	35	30	60	70	110	60	25	50	60	80	175	30
14	45	30	50	70	130	60	30	50	70	70	180	30
15	40	20	30	60	80	70	40	30	50	80	135	50
16	40	20	40	70	105	60	30	30	50	70	130	50
17	30	30	60	80	145	40	30	40	60	80	160	40
18	40	40	60	60	100	60	30	50	60	70	170	40
19	45	30	60	60	135	60	35	50	70	80	185	40
20	35	40	60	80	160	40	35	40	60	80	160	40
21	40	0	25	50	50	80	30	0	40	60	70	80
22	20	70	80	100	235	10	20	70	80	100	235	10
23	40	40	60	80	160	50	30	50	70	90	190	30
24	30	40	60	80	160	40	30	40	60	80	160	40
25	30	50	70	90	190	30	30	50	70	90	190	30

Sprachverständnis nach der zweiten Rheophere, LDL-Cholesterin vor und nach den beiden Rheopherebehandlungen

Pat. Nr.	nach 2. RP HVZ	nach 2. RP 60dB	nach 2. RP 80dB	nach 2. RP 100dB	nach 2. RP Wsg	nach 2. RP Wort HV	LDL vor 1.	LDL nach 1.	LDL vor 2.	LDL nach 2.
1	60	0	10	30	25	80	152	85	119	64
2	20	70	100	100	235	10	137	103	109	71
3	20	60	90	100	230	20	90	43	106	70
4	15	60	80	100	220	20	145	73	132	79
5	25	80	90	100	260	20	116	56	118	72
6	45	50	60	70	190	50	96	20	160	102
7	25	70	70	90	220	20	208	103	78	41
8	50	0	10	30	70	70	238	70	139	47
9	20	70	90	100	245	10	220	83	150	96
10	40	0	20	60	50	70	180	62	143	35
11	40	40	70	90	175	50	98	74	103	88
12	20	60	80	90	245	10	77	23	88	47
13	25	50	80	90	200	30	78	35	84	49
14	20	60	80	80	210	20	198	78	134	82
15	35	30	60	80	115	60	112	61	78	18
16	30	40	60	80	160	40	90	17	101	62
17	20	60	60	80	190	30	101	28	123	87
18	30	60	70	70	195	30	98	51	112	64
19	30	60	70	90	205	30	180	90	107	59
20	35	40	60	80	160	40	65	38	93	48
21	30	0	40	60	70	80	103	64	118	65
22	20	70	80	100	235	10	109	72	120	56
23	30	50	70	90	190	30	129	69	103	78
24	30	40	60	80	160	40	178	70	119	51
25	30	50	70	90	190	30	152	59	98	53

Fibrinogen vor und nach den beiden Rheopheresebehandlungen, Homocystein und Lp (a)

Pat. Nr.	Fibrinogen vor 1.	Fibrinogen nach 1.	Fibrinogen vor 2.	Fibrinogen nach 2.	LP (a)	Homocystein
1	470	201	203	75	5	7
2	350	122	183	68	5	17,1
3	407	142	208	94	6	8,8
4	406	155	199	83	10	8
5	309	107	179	90	85	7
6	399	124	150	90	13	11,43
7	365	130	145	101	4	21,1
8	284	203	215	106	47	9,9
9	300	220	235	115	90	8
10	424	166	175	89	30	13,7
11	287	94	101	54	50	15,27
12	418	214	232	70	6	9,7
13	404	152	164	78	52	7
14	276	137	172	111	5	8
15	405	156	156	101	6	15,6
16	300	123	170	99	8	5
17	360	140	157	98	4	3
18	399	130	116	94	5	7
19	302	115	183	73	10	6
20	277	160	192	82	16	24
21	294	118	151	103	49	14,88
22	356	154	180	87	39	16,1
23	338	240	279	71	5	17
24	356	241	269	70	32	5
25	470	165	173	62	13	3

Laborwerte bezogen auf den Normalwert und den Median der Werte in der Stichprobe, Prävalenz des Vorliegens von 2 Risikofaktoren

Pat. Nr.	LDL Median	LDL Norm	Fibrinogen Median	Fibrinogen Norm	LP (a) Median	Lp (a) Norm	Homocystein Median	Homocystein Norm	2 Risiken?
1	>Median	>Norm	>Median	>Norm	≤Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	Ja
2	>Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	>Median	>Norm	Nein
3	≤Median	≤Norm	>Median	>Norm	≤Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	Nein
4	>Median	≤Norm	>Median	>Norm	≤Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	Nein
5	≤Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	>Median	>Norm	≤Median	≤Norm	Nein
6	≤Median	≤Norm	>Median	≤Norm	>Median	≤Norm	>Median	≤Norm	Nein
7	>Median	>Norm	>Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	>Median	>Norm	Ja
8	>Median	>Norm	≤Median	≤Norm	>Median	>Norm	>Median	≤Norm	Nein
9	>Median	>Norm	≤Median	≤Norm	>Median	>Norm	≤Median	≤Norm	Nein
10	>Median	>Norm	>Median	>Norm	>Median	≤Norm	>Median	>Norm	Ja
11	≤Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	>Median	>Norm	>Median	>Norm	Nein
12	≤Median	≤Norm	>Median	>Norm	≤Median	≤Norm	>Median	≤Norm	Nein
13	≤Median	≤Norm	>Median	>Norm	>Median	>Norm	≤Median	≤Norm	Nein
14	>Median	>Norm	≤Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	Nein
15	≤Median	≤Norm	>Median	>Norm	≤Median	≤Norm	>Median	>Norm	Nein
16	≤Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	Nein
17	≤Median	≤Norm	>Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	Nein
18	≤Median	≤Norm	>Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	Nein
19	>Median	>Norm	≤Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	Ja
20	≤Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	>Median	≤Norm	>Median	>Norm	Nein
21	≤Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	>Median	>Norm	>Median	>Norm	Nein
22	≤Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	>Median	>Norm	>Median	>Norm	Nein
23	>Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	>Median	>Norm	Nein
24	>Median	>Norm	≤Median	≤Norm	>Median	>Norm	≤Median	≤Norm	Nein
25	>Median	>Norm	>Median	>Norm	>Median	≤Norm	≤Median	≤Norm	Ja

Danksagung

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name : Selma Uygun-Kiehne, geb. Uygun

Geburtsdatum und -ort: 16.05.1974 in Gummersbach

Familienstand: verheiratet seit 11/2002, 2 Kinder (2/2005, 1/2007)

Eltern: Halim Uygun, Schneidermeister
Saniye Uygun, geb. Balik, Hausfrau

Staatsangehörigkeit: deutsch

SCHULBILDUNG

1980-1984 Grundschule Steinenbrück in Gummersbach

1984-1993 Gymnasium Moltkestrasse in Gummersbach

STUDIUM

1993-2000 Studium der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

08/1995 Physikum

08/1996 1. Staatsexamen

06/1999 2. Staatsexamen

05/2000 3. Staatsexamen

PRAKTISCHES JAHR

07/1999-10/1999	(HNO-Heilkunde) Universität zu Köln
11/1999-02/2000	(Chirurgie) Florence Nightingale Hospital, Istanbul
02/2000-05/2000	(Innere) Universität zu Köln

BERUFSAUSBILDUNG

07/2000-12/2001	Ärztin im Praktikum: HNO-Abteilung des Klinikums Lüdenscheid
01/2002-10/2005	Assistenzärztin: HNO-Abteilung des Klinikums Lüdenscheid
10/2005	Facharztprüfung
10/2005-06/2007	Funktionsoberärztin: HNO-Abteilung des Klinikums Lüdenscheid
seit 07/2007	niedergelassen in Werdohl

Werdohl, November 2008

Selma Uygun-Kiehne