

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. L. Kanz**

**Untersuchung des Einflusses der Steroid-Therapie
auf die Entwicklung eines Hörsturzes
in Abhängigkeit von Autoimmunphänomenen**

**Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Andy Marcel Weidner
aus
Ostfildern**

2004

Dekan:

Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter:

Frau Professor Dr. R. Klein

2. Berichterstatter:

Professor Dr. Dr. h.c. mult. H. P. Zenner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Einleitung	3
Fragestellung	12
Methodik und Patienten	14
Patienten	14
Methodik	14
Statistik	16
Ergebnisse	18
Patienten	18
Einfluss des Geschlechts	20
Einfluss des Body-Mass-Index	21
Einfluss des systolischen und diastolischen Blutdrucks	21
Einfluss des Hämatokrits	22
Einfluss des Hämoglobingehalts i.S.	23
Einfluss des Alters	24
Einfluss der Antikörper	24
Einfluss verschiedener Parameter auf Hörverlust und Hörerholung	32
1. Zusammenhang zwischen Antikörperreaktion und Hörentwicklung	32
2. Zusammenhang zwischen Steroidgabe und Hörentwicklung	35
Untergruppe	38

Einfluss der Steroidtherapie auf die Hörentwicklung in Abhängigkeit der Antikörperreaktion	41
a) Betrachtung aller Antikörper	41
b) Betrachtung der Antikörper gegen Keratin	42
c) Betrachtung der Antikörper gegen Laminin	43
d) Betrachtung der Antikörper gegen Sarkolemm	44
e) Betrachtung der Antikörper gegen Phospholipide	45
 Diskussion	 47
Diskussion der Methoden	47
Diskussion der Ergebnisse	50
Einfluss des Geschlechts	51
Einfluss des Body-Mass-Index	52
Einfluss des systolischen und diastolischen Blutdrucks	52
Einfluss des Hämatokrits und Hämoglobingehalts	53
Einfluss des Erkrankungsalters	55
Einfluss der Antikörper	56
Einfluss der Steroidtherapie auf die Hörentwicklung	59
Einfluss der Steroidtherapie in Abhängigkeit des Antikörperstatus	65
 Schlussfolgerung und Ausblick	
 Zusammenfassung	 69
 Quellen	 70
 Danksagung	 77
 Lebenslauf	 78

Einleitung

Der Hörsturz ist als häufigste akute Funktionsstörung des Innenohres ein bekanntes Krankheitsbild in unserer Bevölkerung.

Um zur Diagnose Hörsturz zu gelangen, müssen mehrere Kriterien erfüllt werden:

1. Hörstörung in Form einer Schallempfindungsschwerhörigkeit
2. plötzlicher Hörverlust
3. der Hörsturz stellt ein einseitiges Geschehen dar
4. seine Ätiologie ist unbekannt

Damit die Diagnose der akuten idiopathischen Innenohrschwerhörigkeit gestellt werden kann, muss man also eine Schalleitungsschwerhörigkeit durch z.B. Cerumen obturans oder akuten Tubenmittelohrkatharrh ausschließen. Als weitere Ursache für einen symptomatischen Hörsturz kommen kochleäre Störungen wie eine Perilymphfistel, ein M. Ménière, eine Labyrinthitis eine toxische Hörstörung oder ein Trauma vor. Ferner können auch retrokochleäre Störungen, wie ein Herpes zoster oticus, ein Kleinhirn-Brücken-Winkel-Tumor, neurale Infektionen, eine multiple Sklerose oder ein Migräne-Äquivalent zu einer plötzlichen Hörstörung führen (Mom et al., 2002). Zentrale Ursachen einer Hörverminderung sind in fokalen zentralen Prozessen oder psychogenen Hörstörungen zu suchen.

Da der Hörsturz in erster Linie eine Ausschlussdiagnose darstellt, umfasst die Differenzialdiagnose die o.g. Ursachen und folglich eine Abgrenzung zu denselben.

Zusätzlich zu dem akuten Hörverlust können Symptome wie Tinnitus (Ohrgeräusch), Schwindel und ein Druckgefühl im betroffenen Ohr hinzukommen.

Eine eindeutige Ursache des Hörsturzes konnte bis heute noch nicht gefunden werden. Desto zahlreicher sind jedoch die Erklärungsversuche.

Der plötzliche Eintritt des Geschehens erinnert sehr stark an eine akute Durchblutungsstörung, so dass von einigen Autoren eine vaskuläre Genese als Ursache angesehen wird. Hierbei werden dann auch die bekannten Risikofaktoren für eine Gefäßerkrankung ins Spiel gebracht: arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, etc. Ein statistischer Zusammenhang zwischen diesen Faktoren und dem Auftreten des Hörsturzes konnte jedoch noch nicht nachgewiesen werden. So fanden Mattox und Simmons 1977 bei einer prospektiven Studie keinen relevanten Zusammenhang zwischen Hypertension, Diabetes mellitus und dem Auftreten eines Hörsturzes.

Des Weiteren werden Störungen in der Mikrozirkulation aufgrund einer Hypotonie als möglicher Grund gesehen (Hülse, M. 1983). In dieser Studie waren sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruckwert bei Hörsturzpazienten im Durchschnitt signifikant verringert (Pirodda 2001). Die verminderte Durchblutung und dadurch entstehende Hypoxie könnten einen Innenohrschaden verursachen.

De Capua et al. befassten sich mit dem *Circulus arteriosus cerebri* (2001). So wurde mittels eines transkraniellen Dopplers festgestellt, dass eine nicht aktivierbare *Arteria communicans posteriora* mit dem Auftreten von Hörstürzen assoziiert werden kann. Außerdem haben laut de Capua hämodynamische Unregelmäßigkeiten in der *Arteria basilaris* Einfluss auf die Endprognose des Hörvermögens.

Eine pathologische Mikrozirkulation wird auch von Suckfull 2002 als mögliche Ursache gesehen. So fand er bei den an Hörsturz Erkrankten einen signifikant erhöhten Wert an Plasmafibrinogen, welches zu einer signifikant erhöhten Erythrozytenaggregation und Plasmaviskosität geführt hat. Erhöhtes Plasmafibrinogen spielt u.a. auch eine große Rolle in der Pathogenese der KHK und des Cerebralinfarktes. Weitere Zusammenhänge mit anderen Parametern der klinischen Chemie bzw. Hämatologie konnten nicht gefunden werden. In einer Untersuchung von Garcia-Callejo et al. 2002 wird versucht, einen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Hörsturz herzustellen. So fand

die Forschergruppe heraus, dass die Plasmapviskosität und die Erythrozytenaggregation bei Diabetikern mit Hörsturz im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant erhöht waren. Ferner waren die Filterbarkeit und Deformierbarkeit der Erythrozyten bei Diabetikern herabgesetzt. Aufgrund dieser vermuteten Entstehungsmechanismen wurde auch ein neuer Therapieansatz entwickelt (s.u.).

Um eine eventuelle vaskuläre Genese zu verifizieren, wurde der kochleäre Blutfluss mit Hilfe eines Laser-Dopplers bei Hörsturzpatienten untersucht (Selmani, 2001). Hier konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Busaba und Rauch untersuchten 1995 bei 65 Hörsturzpatienten die auditorisch evozierten Hirnstammpotentiale (BERA) und das mit Gadolinium angereicherte Magnet-Resonanz-Tomogramm (MRT). Ihre Vermutung war, dass der Hörsturz durch eine Cochleitis oder durch eine Neuritis des Hörnerven verursacht wird. So fanden sie bei 51 Patienten eine normale BERA und bei 14 pathologische Veränderungen. 65% unter denen mit einer unauffälligen BERA zeigten eine Hörverbesserung, im Gegensatz zu nur 42% in der Gruppe mit pathologischen BERAs ($p=0,07$).

Immer wieder werden auch Viren als mögliche Ursache für die Entwicklung eines Hörsturzes angeführt (Veltri 1981, Wilson 1983). So wurden Influenza-Viren Typ B, Rubeola-Viren, Herpes Simplex Virus Typ1, Mumps-Viren, Rubella-Viren und Zytomegalie-Viren verstärkt bei Hörsturzpatienten beobachtet. Ob eine frische Infektion vorlag oder Viren reaktiviert wurden, konnte nicht geklärt werden. Prospektive Studien konnten im Serum von Hörsturzpatienten keinen signifikanten Nachweis erbringen (Luckhaupt 1983). Auch Mattox and Simmons fanden bei Patienten mit respiratorischen Infekten oder chronischen Erkrankungen keine signifikant höhere Rate an akuten Hörverlusten.

Betrachtet man den Aufbau der Cochlea, so können auch pathologische Strukturen in der Stria vascularis für die Entstehung eines Hörsturzes verantwortlich gemacht werden. So findet in diesen Strukturen auch die Sekretion der Endolymphe statt, eine Flüssigkeit, die sich durch eine hohe Kalium-Konzentration (150-180mMol), eine geringe Natrium-Konzentration (<1mMol) und ein positives Potential (80-100 mV) auszeichnet. Tran-Ba-Huy berichtet 2002 von genetischen Untersuchungen, die eine Mutation eines Genes entdeckt haben, welches für die Produktion eines gap-junction-Proteins verantwortlich ist. Dieses Protein ist Bestandteil des sekretorischen Apparates im Innenohr. Die gefundene Mutation sieht man im Zusammenhang mit kongenitaler Taubheit und somit sollen auch einige Formen des Hörsturzes als „endolymphatischer Hörverlust“ bezeichnet werden.

Inzwischen existieren durch die Weiterentwicklung der molekularpathologischen Diagnostik immer mehr Hinweise auf eine Autoimmungenese des Hörsturzes.

So war die Anzahl von positiven Seren mit Anti-Laminin-Antikörper in einem Kollektiv von Hörsturzpatienten deutlich höher als bei gesunden Individuen (Klein 1989; Zanetti 1989). In dieser Studie hatten 68% der Hörsturzpatienten Antikörper gegen Laminin und 46% Antikörper gegen endoplasmatisches Retikulum (AER). Im Vergleich: In der gesunden Kontrollgruppe hatten 8% Antikörper gegen Laminin und ebenfalls 8% AERs. Die Gesamthäufigkeit von im Immunfluoreszenztest nachgewiesenen Autoantikörpern betrug bei den an Hörsturz Erkrankten 71%.

Ferner konnte ein erhöhter Prozentsatz von kreuzreagierenden Antikörpern (27, 45, 50, 80 kD) festgestellt werden (Veldman 1993).

Ottaviani fand 1999 bei 53% seiner Hörsturzpatienten - und damit signifikant häufiger als in einer Kontrollpopulation - Antikörper gegen Gefäßendothel (AEA).

Antiphospholipidantikörper und Antikörper gegen Serotonin und Ganglioside sind bei Hörsturzpatienten im Vergleich zu gesunden Probanden ebenfalls deutlich erhöht (Heller 1998).

In einer 125 Patienten umfassenden prospektiven Studie von Garcia-Berrocal et al. 2002 wurden die Seren u.a. auf die Anwesenheit von antinukleären Antikörpern (ANA) und von Antikörpern gegen heat shock protein (HSP) 70 sowie die Lymphozytensubpopulationen untersucht. Die Anzahl der CD4- und der CD4 CD45RA- T-Zellen war signifikant vermindert (p jeweils $<0,05$). ANA wurden in 34,4% gefunden, Antikörper gegen das HSP-70 waren sowohl bei den Hörsturzpatienten als auch bei der Kontrollgruppe vorhanden. Es werden also hier immunologische Veränderungen (Anwesenheit von ANA und abnorme T-Zell-Subpopulationen) in den Zusammenhang mit der Pathogenese des Hörsturzes gebracht.

Ebenso gab es Hinweise, dass Autoantikörper gegen Myelin-P0-Protein (Protein der Schwann-Zellen des peripheren Nervensystems) für die Entstehung eines Hörverlustes verantwortlich gemacht werden können. Boulassel und seine Mitarbeiter fanden Januar 2001 bei 44% der Patienten Autoantikörper gegen Innenohrproteine, speziell solche mit 30, 42 und 68 kDa. Dabei zeigten sich die Proteine mit 30 und 42 kDa als Myelin-P0-Protein und beta-Aktin. Die „Spur“ mit dem Myelin-P0-Protein wurde weiter verfolgt indem die Hirnstammpotentialle (BERA) von Meerschweinchen, bei denen die Produktion solcher Antikörper induziert worden war, untersucht und analysiert wurden (Boulassel et al. 2001). Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur gesunden Meerschweinchengruppe. Die histologische Aufarbeitung zeigte ebenfalls keine pathologischen Befunde. Den Zusammenhang zwischen vestibulär evozierten myogenen Potentialen (VEMPs) und dem Auftreten des Hörsturzes haben Wu und Young (2002) untersucht. Das betroffene Ohr wurde zum einen mit der gesunden Seite, zum anderen mit den Ohren gesunder Probanden verglichen. Es zeigte sich jedoch weder zum Gegenohr, noch zu den Ohren Gesunder ein signifikanter Unterschied; alle betroffenen Ohren zeigten ein normales biphasisches VEMP.

H. Ogawa zeigte 2001, dass nach Auftreten des Hörsturzes, so früh wie möglich mit der Therapie begonnen werden sollte. Er führte leider jedoch nicht auf, mit welcher Therapie eine Hörverbesserung erzielt wurde. F.M. Byl

untersuchte 1984 in einer über 8 Jahre angelegten prospektiven Studie 225 Hörsturzpatienten. Er fand als wichtige Prognosefaktoren das Vorhandensein von Schwindel, eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, Alter über 60 Jahre oder unter 15 Jahre, die Zeit zwischen Erkrankung und Therapiebeginn und eine mittelfrequente Audiogrammkonfiguration.

In einer prospektiven Kohortenstudie von Baujat 2002 findet sich wiederum kein Zusammenhang zwischen dem Beginn der Therapie (Corticoide, niedermolekulares Dextran, Sedativa und Virostatika) und der Hörentwicklung der Patienten. Auch eine Untersuchung von Wissen und Aziz deckte 1981 keinen Unterschied zwischen einem früheren und einem späteren Therapiebeginn auf. Eingesetzt wurden niedermolekulares Dextran, Pentoxifyllin und Nikotinsäure. So zeigten die Patienten, die innerhalb von 3 Tagen nach Hörsturzereignis therapiert wurden, keine besseren Ergebnisse als Patienten mit einem späteren Therapiestart.

Weitere mögliche Prognosefaktoren für die Verbesserung des eingetretenen Hörverlustes sind die Schwere des Hörsturzes, der Verlust in den hohen Frequenzen, eine Dysfunktion des Gleichgewichtorgans und Alter höher als 60 Jahre und niedriger als 19 Jahre (Leong 1991).

Das Fehlen von Schwindel und nur geringe Unterschiede zwischen dem Hörverlust in hohen und in tiefen Frequenzen wirken sich ebenfalls prognostisch günstig auf die Entwicklung aus (Kanzaki 1988). Cinamon et al. (2001) untersuchten 41 Hörsturzpatienten innerhalb einer prospektiven Doppelblindstudie mit dem Ergebnis, dass die Zeit bis zum Beginn der Therapie (Steroide oder Carbogen-Inhalation) keine relevante Rolle spielt. Ebenso hatten das Alter, das Vorhandensein von Tinnitus oder Schwindel und die Audiogrammkonfiguration keinen signifikanten Einfluss auf die Hörentwicklung. Die Forschergruppe stellte außerdem fest, dass auch noch nach über einem Monat nach Therapieende eine Hörerholung stattfand. Mosnier et al. (1998) teilten die 144 Hörsturzpatienten, die mit Steroiden, Vasodilatoren, physiologischer Kochsalzlösung oder Mannitol behandelt wurden, in drei Gruppen ein: Zum einen Patienten mit einem Hörverlust von weniger als 40 dB, welche innerhalb zwei Monate nach Eintreffen behandelt wurden. Zum anderen

Patienten mit einem Hörverlust zwischen 40 und 70 dB, die innerhalb eines Monats behandelt wurden und als dritte Gruppe Patienten mit einem Hörverlust größer als 70 dB, die innerhalb von 7 bis 30 Tagen eine Therapie erhielten. Letztgenannte Gruppe zeigte mit einer Erholungsrate von 40% gegenüber 65% der anderen beiden Gruppen einen deutlichen Unterschied innerhalb der Gruppen. Diese Zahlen präsentieren den Einfluss der Schwere des Hörverlustes auf die weitere Hörerholung.

Schweinfurth et al. untersuchte 1997 Hörsturzpatienten auf die Anwesenheit von otoakustischen Emissionen von Verzerrungs- oder Distorsionsprodukten (DPOAE): Im kochleären Verstärker entstehen akustische Verzerrungen (Distorsionen), die durch eine Stimulation mit zwei Dauertönen unterschiedlicher, jedoch benachbarter Frequenz nachgewiesen werden können. Schweinfurth et al. nehmen an, dass die Anwesenheit von DPOAEs ein nützlicher prognostischer Faktor sein kann, welcher positiv mit der Hörentwicklung korreliert.

So unterschiedlich wie die Theorien über die Ursache des Hörsturzes sind, genauso vielfältig sind die Therapieansätze. In der medikamentösen Behandlung werden im Wesentlichen zwei Wege beschritten: Zum einen wird über Vasodilatation und Verbesserung der rheologischen Eigenschaften versucht, die Mikrozirkulation im Innenohr zu verbessern. Durch die gesteigerte Kapillardurchblutung im Innenohr soll die Sauerstoffversorgung in der Cochlea verbessert werden. Hier kommen dann Medikamente wie Pentoxifyllin, physiologische NaCl-Lösung, Dextran 40, HAES sowie Novocain zum Einsatz. Bei Letzterem sollen die Abbauprodukte vasodilatierend wirken; es wird jedoch nur in Kombination mit den anderen Medikamenten eingesetzt. Hyperbarer Sauerstoff wurde bei 17 Hörsturzpatienten mit Erfolg eingesetzt (Racic et al., 2001). Die Probanden erhielten 100% Sauerstoff mit 2,8 bar in einer speziellen Druckkammer.

Um ebenfalls eine bessere Sauerstoffversorgung zu erreichen, wird eine Inhalation von Carbogen (ein Gemisch aus 5% Kohlendioxid und 95% Sauerstoff) eingesetzt (Cinamon et al., 2001).

Zum anderen werden inflammatorische Ursachen mit einer möglicherweise konsekutiven Endothelschwellung sowie immunologische Effekte bekämpft. Dies geschieht mit Steroiden, die entweder ausschließlich oder zusammen mit Pentoxifyllin und Dextran (=Stennert-Schema) eingesetzt werden (Michel 2000). Minoda et al. stellten 2000 fest, dass die Menge des verabreichten Corticoides pro Tag keinen signifikanten Einfluss auf die Hörerholung hatte.

Als ein wirksameres Therapeutikum als Cortison zeigte sich 1996 bei Kitamura et al. jeweils der Einsatz von einer Kombination von Lasix und Vitaminen, von Prostaglandinen sowie von gerinnungshemmenden Medikamenten. Den Versuch einen anderen Wirkungsmechanismus der Steroide festzustellen, unternahm 2001 Trune und Kempton. Sie untersuchten MRL/Mpj-Fas(Ipr)-Autoimmun-Mäuse auf Immunkomplexe und ANA im Serum, hinsichtlich ihres Hämatokrits und ihrer BERA. Zwei Monate lang erhielten einige dann in ihrem Trinkwasser Prednisolon oder Aldosteron. Nach der Behandlungszeit zeigten die meisten der unbehandelten Mäuse eine Verbesserung ihrer BERA. Jedoch enthielt die Steroidgruppe signifikant mehr Mäuse, die ihr Hörlevel verbesserten oder auf gleicher Ebene hielten. Beide Therapien verbesserten die Morphologie der Stria vascularis, obwohl sich die Aldosteron-Therapie als effektiver zeigte. Prednisolon zeigte eine dosis-abhängige Verbesserung des Immunkomplex-Levels und des Hämatokrits. Aldosteron, welches keine immununterdrückende Funktion besitzt, erhöht jedoch den Natrium-Transport. Der vergleichbare Effekt bei der Verbesserung des Hörvermögens von Prednisolon und Aldosteron führt zu der Annahme, dass der Effekt beider Medikamente auf einen verbesserten Natrium-Transport in der Stria vascularis - und nicht in auf eine immunologische Funktion- zurückzuführen ist.

M. Suckfulls Therapieansatz besteht aus einer Heparin-induzierten-extrakorporalen-Low-density-Lipoprotein-Präzipitations (HELP) - Apherese welche akut die Plasmawerte von LDL, Fibrinogen und Lipoprotein(a) reduziert.

In einer Pilotstudie mit 30 Patienten konnte er mit dieser Therapie eine größere Hörerholung erzielen als mit einer „konventionellen“ Therapie mit Prednisolon und Dextran. Dieser Erfolg ließ sich leider nicht in einer Massenstudie bestätigen.

Da eine virale Genese des Hörsturzes nicht auszuschließen ist, wurde 2002 von Tucci eine antivirale Substanz (Valacyclovir) eingesetzt. Es handelt sich hierbei um ein Aciclovir-Derivat, aus dem Aciclovir nach Abspaltung von Valin freigesetzt wird. Diese Therapie richtet sich vor allem gegen Herpes-Simplex-Viren und Varizella-Zoster-Viren. In der genannten Studie wurden neben Prednisolon entweder ein Placebo oder Valacyclovir verabreicht. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo-Gruppe und der Aciclovir-Gruppe hinsichtlich der Hörerholung.

Inzwischen wird sogar versucht, das Cortison direkt an den Ort des Geschehens zu bringen. Mit Hilfe eines Mikrokatheters wird das Medikament durch die Membran des runden Fensters appliziert (Koppke 2001). Die bisherigen Ergebnisse beruhen auf kleinen Fallzahlen, so dass man auf größer angelegte Studien gespannt sein darf.

Fragestellung

Da die genaue Ursache des Hörsturzes immer noch nicht bekannt ist, gibt es - wie oben erläutert - verschiedene Theorien hierzu. Immer mehr ist von einem Autoimmungeschehen die Rede. Die Grundaufgabe der Antikörper, körperfremdes Material anzugreifen und zu vernichten, wird verfehlt. Statt sich an fremde Antigene zu heften, richten sie sich gegen körpereigene Strukturen. So existieren Autoantikörper z.B. gegen Schilddrüsengewebe (z.B. Hashimoto-Thyreoiditis), gegen einzelne oder alle korpuskulären Elemente des Blutes (z.B. autoimmunhämolytische Anämie), gegen Hautgewebe (z.B. Pemphigus vulgaris), sowie auch gegen einzelne Zellbestandteile wie z.B. gegen Zellkerne (vgl. Lupus erythematodes). Bei einer überwiegenden Mehrzahl dieser Erkrankungen werden Steroide erfolgreich eingesetzt. Sie unterdrücken das Autoimmungeschehen und verhindern oder lindern den Angriff auf körpereigenes Gewebe.

In Studien von Klein et al. (1989) und Zanetti et al. (1989) wurden bei Hörsturzpatienten verstärkt das Auftreten von ALA und AER registriert. Ottaviani fand 1999 bei 53% seiner Hörsturzpatienten AEA, Heller et al. (1998) konnte vermehrt Antikörper gegen Ganglioside und Serotonin bei Patienten mit Hörsturz verzeichnen. Garcia et al. fanden ebenfalls immunologische Veränderungen: neben einer erhöhten Anzahl von Patienten mit ANA fand er in den T-Zell-Subpopulationen pathologische Veränderungen (2002). Er proklamiert, dass das Ansprechen auf die Steroidtherapie die Diagnose des Hörsturzes vereinfacht.

Es stellte sich die Frage, ob - angenommen ein Autoimmungeschehen ist (Teil)Ursache des Hörsturzes - Steroide auch hier wirken. Um dies zu überprüfen, wurden Hörsturzpatienten ausgewählt, die auf Autoantikörper untersucht worden waren. Diese Ergebnisse wurden anschließend analysiert und die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: Die eine Gruppe zeigte eine deutliche Autoantikörperreaktion, die andere nicht. Ferner wurde bei allen Patienten die jeweilige Therapie dokumentiert. Hier wurde zwischen den Patienten unterschieden, die eine Steroide beinhaltende Therapie erhalten

haben und denen, die andere Medikamente (z.B. Dextran, Novocain) bekommen haben.

Die Audiogramme der Patienten wurden am Anfang und am Ende der Therapie betrachtet und somit ihre „Hörverbesserung“ errechnet.

Ziel der vorliegenden Studie war zu analysieren, welchen Einfluss der Autoantikörperstatus auf den klinischen Verlauf hat (Ausmaß des Hörverlustes, Hörentwicklung) und ob Patienten bei denen eine deutliche Autoimmunreaktion vorlag, von der Steroidtherapie im Sinne einer Hörverbesserung stärker profitierten, als solche, die keine deutliche Autoimmunreaktion hatten, aber ebenfalls Steroide erhalten haben.

Methodik und Patienten

Patienten

Diese Studie betrachtet den Hörsturzverlauf von 231 Patienten, die in den Jahren 1996 bis 2001 die Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde wegen eines plötzlichen Hörverlustes aufsuchten. 132 der Patienten waren männlich (=57,1%), 99 weiblich (=42,9 %). Das Durchschnittsalter beim Eintritt der Erkrankung betrug 45,5 (s=16,3) Jahre. Der Median war bei 45 Jahren. Der älteste Patient zählte 81 Jahre, der jüngste Patient 9 Jahre.

Methodik

Bei Hörsturzpateinten wird sofort bei Aufnahme routinemäßig ein Tonschwellenaudiogramm durchgeführt. So erhält man einen Ausgangsbefund, der einen späteren Vergleich zulässt. Das Serum zur immunpathologischen Untersuchung wird ebenfalls zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes abgenommen. Während der erfolgten Therapie und nach Beendigung derselben erfolgte ebenfalls die Aufnahme eines Reintonaudiogrammes. Jeweils das erste und das letzte Audiogramm gingen dann in die Auswertung ein. Betrachtet wurde der Hörverlust über die Frequenzen von 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 1 kHz, 1,5 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz, 6 kHz, 8 kHz und 10 kHz. Hierfür gingen jeweils nur die Werte für die Luftleitung in die Wertung mit hinein. Das Reintonaudiogramm wurde von Mitarbeitern der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik der Universität durchgeführt. Es wurden dabei die Geräte von Auritec GmbH, Medizindiagnostische Systeme, Hamburg verwendet.

Neben Alter und Geschlecht wurden bei Eintritt der Erkrankung noch der Hämatokrit, der Hämoglobingehalt, das Gewicht und die Größe des Patienten bestimmt. Aus den letzten beiden Werten wurde dann der Body-Mass-Index (BMI) gebildet. Im weiteren Verlauf wurde pro Patient der systolische und der

diastolische Blutdruck zwei Mal gemessen, erfasst und der jeweilige Mittelwert gebildet.

Die Therapie umfasste folgende steroidhaltige Schemata:

a) Stennert-Schema:

Dextran 40 (Thomadex) 500 ml, insg. 1-2 mal pro Tag

Pentoxifyllin (Trental) 15 ml pro Tag,

Prednisolonäquivalent, wie z.B. Decortin H (Soludecortin), anfangs 100 mg pro Tag, dann innerhalb von 10 Tagen auf 17,5 mg reduziert.

b) NaCl 0,9 % 500 ml

Decortin H (Soludecortin) anfangs 250 mg, dann innerhalb von 9 Tagen reduziert.

c) Dextran 40 (Thomadex) 500 ml mit Zusatz von

Procain (Novocain) 400 mg bis 1000 mg ansteigend,

Decortin H (Soludecortin) entweder initial 250 mg, dann reduziert oder jeweils 1g an zwei aufeinanderfolgenden Tagen.

Folgende Therapieschemata ohne Steroide wurden angewendet:

a) Dextran 40 (Thomadex) 500 ml mit Zusatz von

Procain (Novocain) 400 mg bis 1000 mg ansteigend

b) NaCl 0,9 % 500 ml und

Memantin (Akatinol)

c) Pentoxifyllin (Trental) 10 mg,

HAES 6% 500ml alternierend mit

NaCl 0,9 % 500 ml

d) Vollrath-Schema:

Mannitol 20% (Osmosteril) 150 ml

Acetazolamid (Diamox) 500 mg

Der Nachweis von Autoantikörpern erfolgte im immunpathologischen Labor der medizinischen Klinik der Universität Tübingen. Es kamen folgende Testverfahren zum Einsatz:

a) Immunfluoreszenstest:

Der Immunfluoreszenstest wurde nach der Methode von Mackay und Ritts (1979) durchgeführt. Autoantikörper gegen Kerne (ANA), Sarkolemm (ASA), glatte Muskulatur (SMA), Schilddrüse (SD), Leberepithelien (Sinusoide) und gegen Parietalzellen wurden an Kryostatschnitten von Rattenleber, -herz, -magen, -niere sowie von menschlicher Niere und Schilddrüse nachgewiesen.

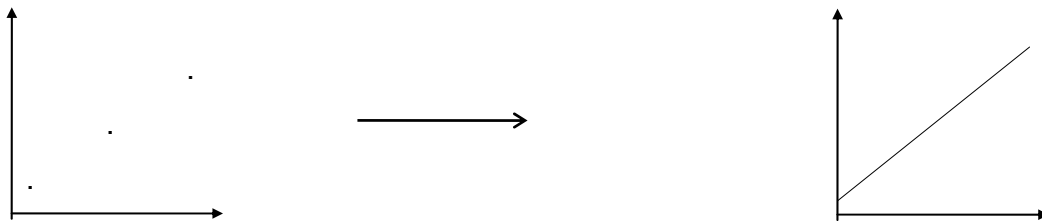
b) ELISA (enzyme linked immuno-sorbent-assay):

Der ELISA- Test wurde nach der Methode von Klein et al. (1984) durchgeführt. Mit Hilfe dieses Testes wurden Antikörper gegen Ganglioside, Serotonin und Phospholipide (Thromboplastin) nachgewiesen. Ferner wurden „natürliche“ Antikörper gegen Mikrosomen, Laminin und Keratin erfasst.

Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes Jump Version 3.2.1 der Firma SAS Institute Inc.. Persönliche Unterstützung war durch Herrn Prof. Dr. Schwabe aus dem IMI (Institut für medizinische Informationsverarbeitung) gegeben.

Berechnet wurden neben dem Median, dem Mittelwert und der Standardabweichung auch die jeweiligen Zusammenhänge. Dazu wurden der Student -t-Test, der One-Way-Anova-Test sowie der Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Test (Berechnung der Rangsummen) verwendet. Um einen Zusammenhang zwischen dem Hörverlust und einem bestimmten Parameter (z.B. Alter, BMI, etc.) aufzudecken, wurde eine Regressionsgleichung aufgestellt: Ordnet man in einem Koordinatensystem dem x-Wert (z.B. Alter in Jahren eines Patienten) einen dementsprechenden y-Wert (Hörminderung in dB des betrachteten Patienten) zu, so erhält man einen Punkt innerhalb dieses Koordinatensystems. Führt man diesen Vorgang mit allen Patienten durch so erhält man ein Schaubild. Die Lage aller Punkte wird mit Hilfe einer Geradengleichung beschrieben, welche das Statistikprogramm erstellt.



In diesem Beispiel zeigen die beiden untersuchten Parameter einen engen statistischen Zusammenhang, der sich auch in einem hohen Regressionskoeffizienten r zeigt. Normalerweise bewegt sich r zwischen 0 und 1, in diesem Beispiel wäre r annähernd 1.

Ergebnisse

Patienten

Bei 126 (=54,5%) der 231 untersuchten Patienten fand sich der Hörverlust auf der linken Seite, bei 105 (=45,5%) war das rechte Ohr betroffen.

Der Median des anfänglichen Hörverlustes betrug 40,1 dB (90%=84,7 dB; 10%=14,4 dB) pro Frequenzeinheit. Das arithmetische Mittel lag bei 44,6 dB (s=26,0 dB).

Der durchschnittliche Hörverlust nach Beendigung der beiden Therapieschemata betrug 30,6 dB (s=25,1 dB), der Median war bei 21,9 dB (90%=70,9 dB; 10%=6,9 dB).

Die Differenz zwischen Eingangsbefund und Endbefund betrug im Durchschnitt 14,0 dB (s=15,5 dB), der Median lag bei 11,5 dB (90%=36,0 dB; 10%=-0,1 dB). Diese Differenz zeigte sich als statistisch signifikant ($t < 0,0001$).

Einen zu hohen Hämatokrit (Referenzwerte des Zentrallaboratoriums der Med. Klinik Abt. IV der Universität Tübingen: Männer 42 - 52 %; Frauen 37 - 47 %) hatten 0,9% der Patienten (Tab.1). Keiner der Patienten hatte einen zu hohen Hämoglobinwert (Referenzwerte: Männer 14-18 g/dl; Frauen 12-16 g/dl). 1% der Patienten litten unter einer Anämie, d.h. sie lagen mit ihrem Hämoglobinwert und/oder ihrem Hämatokrit unter dem Referenzwert .

	Arithm. Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Max.	Min.
Hb - Gehalt (in mg/dl)	14,5	1,3	14,7	17,4	11,3
Hämatokrit (in %)	42,4	3,6	42,8	50,7	33,0
RR syst. (in mmHg)	124,4	15,2	122,5	170,0	95,0
RR diastol. (in mmHg)	75,8	8,7	75,0	110,0	57,5
BMI (in kg/m ²)	24,9	3,9	24,4	39,6	15,5

Tabelle 1: Arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung, Median, Maximum und Minimum von Hämoglobingehalt, Hämatokrit, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Body-Mass-Index (BMI).

16,9% der Untersuchten litten an einer arteriellen Hypertonie, gemäß der WHO - Definition von 1999, wonach man bei einem systolischen Blutdruck ≥ 140 mm Hg oder bei einem diastolischen Blutdruck ≥ 90 mmHg eine arterielle Hypertonie besitzt.

Bei allen Patienten wurde das Serum auf verschiedene Autoantikörper untersucht (Tab.2), bei insgesamt 79 der untersuchten Patienten konnte man eine deutliche Stimulation von Antikörper gegen eine Struktur feststellen und 27 Patienten hatten gegen jeweils verschiedene Strukturen gerichtete Antikörper. Bei 59 Patienten war der Befund unauffällig, bei 66 fand sich eine unspezifische Stimulation von Antikörpern.

	Anzahl n =	prozentualer Anteil
antinukleäre Antikörper (ANA)	5	2,2
Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA)	2	0,9
Antikörper gegen Aktin	1	0,4
Antikörper gegen Gefäßendothel (AEA)	9	3,9
Antikörper gegen Sarkolemm (ASA)	23	10,0
Antikörper gegen Schilddrüsengewebe	1	0,4
Antikörper gegen Phospholipide (APA)	27	11,7
Antikörper gegen Mikrosomen	11	4,8
Antikörper gegen Keratin	49	21,2
Antikörper gegen Laminin	13	5,6

Tabelle 2: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit deutlicher Antikörperreaktion

Einfluss des Geschlechts

Unter den 231 Patienten befanden sich 132 Männer und 99 Frauen. Betrachtete man den anfänglichen Hörsturz der beiden Gruppen, so erhielt man einen Median von 40,9 dB bei den männlichen und einen Median von 39,6 dB bei den weiblichen Patienten. Der Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern erwies sich aber nicht als signifikant ($t=0,71$).

Betrachtete man die Differenz zwischen erstem und letztem Audiogramm, so betrug hier der Median bei den Männern 11,0 dB, bei den Frauen 11,8 dB. Auch hier war der Unterschied nicht signifikant ($t=0,94$).

Fazit: Es konnte kein Unterschied hinsichtlich Hörverlust und Hörerholung zwischen den beiden Geschlechtern gefunden werden.

Einfluss des Body-Mass-Index

Der Zusammenhang zwischen dem Hörverlust beim Eintreten der Erkrankung und dem jeweiligen Body-Mass-Index, kann mit folgender Regressionsgleichung beschrieben wurde:

$$\text{anfänglicher Hörverlust} = 39,2 + 0,25 \text{ kg/m}^2$$

Der Korrelationskoeffizient betrug $r=0,04$ und die Varianzanalyse ergab einen t-Wert von $t=0,61$.

Die Hörverbesserung (Differenz zwischen erstem und letztem Audiogramm) zeigte zum Body-Mass-Index folgenden Zusammenhang:

$$\text{Differenz} = 15,7 - 0,05 \text{ kg/m}^2$$

Der Korrelationskoeffizient war hier $r=0,01$ und der t-Wert betrug $t=0,88$.

Das Idealgewicht liegt bei einem BMI <25 und >20 , also haben Patienten mit einem BMI >25 Übergewicht. Dies war bei 80 Patienten der Fall (entsprach 34,6%).

Fazit: Es zeigte sich kein Einfluss des BMI auf das Hörvermögen: weder auf den anfänglichen Hörverlust, noch auf die Hörerholung.

Einfluss des systolischen und diastolischen Blutdrucks

Den signifikanten Zusammenhang zwischen den Durchschnittswerten des systolischen Blutdrucks und den anfänglichen Hörverlusten konnte man mit einer Regressionsgleichung beschreiben:

$$\text{anfänglicher Hörverlust} = -2,78 + 0,38 \text{ mmHg}$$

Man erhielt einen Regressionskoeffizienten von $r=0,71$ und einen t-Wert von $t<0,01$.

Analysierte man den Zusammenhang zwischen der Hörverbesserung und dem systolischen Blutdruck, so kam man auf folgende Regressionsgleichung:

$$\text{Differenz} = 10,49 + 0,03 \text{ mmHg}$$

Der Regressionskoeffizient ist $r=0,03$; die Varianzanalyse brachte einen t-Wert von $t=0,68$.

Betrachtete man den Zusammenhang zwischen dem diastolischen Blutdruck und dem Hörverlust am Anfang, so war die Regressionsgleichung wie folgt:

$$\text{anfänglicher Hörverlust} = 24,59 + 0,27 \text{ mmHg}$$

Als Regressionskoeffizient erhielt man einen Wert von $r=0,09$; der t-Wert war bei $t = 0,18$.

Der Zusammenhang zwischen den Durchschnittswerten des diastolischen Blutdrucks und der Differenz zwischen Anfangs- und Endaudiogramm ließ sich mit einer Regressionsgleichung darstellen:

$$\text{Differenz} = 16,25 - 0,03 \text{ mmHg}$$

Der Regressionskoeffizient war $r=0,02$; der t-Wert war bei $t=0,80$.

Fazit: Es zeigte sich ein statistischer Zusammenhang zwischen der Höhe des systolischen Blutdruckes und des anfänglichen Hörverlustes. Der diastolische Blutdruck ließ keinen Zusammenhang zum anfänglichen Hörverlust erkennen. Einen Einfluss auf die Hörverbesserung hatten weder systolischer noch diastolischer Blutdruck.

Einfluss des Hämatokrits

Der Hämatokrit und den Hörverlust zu Beginn der Erkrankung konnte man mit folgender Regressionsgleichung in Zusammenhang bringen:

$$\text{anfänglicher Hörverlust} = 50,3 - 0,16 \%$$

Der Regressionskoeffizient war bei $r=0,02$; die Varianzanalyse lieferte einen t-Wert von $t=0,78$.

Betrachtete man das Ende der Behandlung und den Zusammenhang zwischen dem Hämatokrit und der Hörverbesserung, so erhielt man ebenfalls eine Regressionsgleichung:

$$\text{Differenz} = -18,7 + 0,77 \%$$

Der Regressionskoeffizient betrug hier $r=0,18$; der t-Wert lag bei $t<0,01$.

Fazit: Der Hämatokrit hatte keinen Einfluss auf den anfänglichen Hörverlust. Es zeigte sich jedoch ein Zusammenhang zwischen dem Hämatokrit und der Hörverbesserung.

Einfluss des Hämoglobingehalts i.S.

Betrachtete man den Zusammenhang des Hämoglobingehalts und des Ausgangswertes des Hörverlustes, so erhielt man eine Regressionsgleichung wie folgt:

$$\text{anfänglicher Hörverlust} = 47,47 - 0,20 \text{ g/dl}$$

Man fand einen Regressionskoeffizienten von $r=0,01$ und einen t-Wert von $t=0,88$.

Bezog man die Hörverbesserung zu dem Hämoglobingehalt i.S., dann ergab sich diese Regressionsgleichung:

$$\text{Differenz} = -14,4 + 1,95 \text{ g/dl}$$

Hier ist der Regressionskoeffizient $r=0,16$; der t-Wert war bei $t=0,02$.

Fazit: Der anfängliche Hörverlust und der Hämoglobingehalt zeigten keinen Zusammenhang. Der Hämoglobingehalt hatte jedoch einen Einfluss auf die Hörverbesserung.

Einfluss des Alters

Stellte man einen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem anfänglichen Hörverlust her, so kam man auf folgende Regressionsgleichung:

$$\text{anfänglicher Hörverlust} = 28,1 + 0,36 \text{ Jahre}$$

Der Regressionskoeffizient betrug hierbei $r=0,23$, der t-Wert betrug $t<0,01$.

Der Einfluss des Alters auf die Differenz zwischen dem Hörvermögen vor und nach Therapie ließ sich mit dieser Regressionsgleichung darstellen:

$$\text{Differenz} = 16,2 - 0,05 \text{ Jahre}$$

Man fand einen Regressionskoeffizienten von $r=0,05$ und einen t-Wert von $t=0,44$.

Fazit: Das Alter korreliert mit der Stärke des Hörverlusts. Einen Einfluss des Alters auf die Hörerholung konnten wir nicht feststellen.

Einfluss der Antikörper

In den Tabellen 3-9 ist der Zusammenhang zwischen Hörverlust und der Hörentwicklung mit verschiedenen Autoantikörpern dargestellt.

		Pat. <u>mit</u> Antikörper gegen Sarkolemm	Pat. <u>ohne</u> Antikörper gegen Sarkolemm
Anzahl n=		23	208
Hörverlust (in dB) vor Therapie	arithm. Mittelwert	47,5	44,3
	Median	49,7	39,5
Vergleich mit/ohne Ak	t-Wert: t=	0,57	
Hörverbesserung nach Th. (in dB)	arithm. Mittelwert	10,6	14,4
	Median	5,7	11,7
Vergleich mit/ohne Ak	t-Wert: t=	0,27	

Tabelle 3: Vergleich von Patienten mit Antikörper gegen Sarkolemm mit Patienten ohne Antikörper gegen Sarkolemm im Hinblick auf anfänglichen Hörverlust und anschließender Hörverbesserung unabhängig vom Therapieschema.

		Pat. <u>mit</u> Antikörper gegen Keratin	Pat. <u>ohne</u> Antikörper gegen Keratin
Anzahl n=		49	182
Hörverlust (in dB) vor Therapie	arithm. Mittelwert	42,4	45,2
	Median	34,7	41,9
Vergleich mit/ohne Ak	t-Wert: t=	0,51	
Hörverbesserung nach Th. (in dB)	arithm. Mittelwert	13,4	14,2
	Median	9,5	11,9
Vergleich mit/ohne Ak	t-Wert: t=	0,74	

Tabelle 4: Vergleich von Patienten mit Antikörper gegen Keratin mit Patienten ohne Antikörper gegen Keratin im Hinblick auf anfänglichen Hörverlust und anschließender Hörverbesserung unabhängig vom Therapieschema.

		Pat. <u>mit</u> Antikörper gegen Mikrosomen	Pat. <u>ohne</u> Antikörper gegen Mikrosomen
Anzahl n=		11	220
Hörverlust (in dB) vor Therapie	arithm. Mittelwert	47,2	44,5
	Median	33,8	47,2
Vergleich mit/ohne Ak	t-Wert: t=	0,74	
Hörverbesserung nach Th. (in dB)	arithm. Mittelwert	12,1	14,1
	Median	5,1	11,6
Vergleich mit/ohne Ak	t-Wert: t=	0,69	

Tabelle 5: Vergleich von Patienten mit Antikörper gegen Mikrosomen mit Patienten ohne Antikörper gegen Mikrosomen im Hinblick auf anfänglichen Hörverlust und anschließender Hörverbesserung unabhängig vom Therapieschema.

		Pat. <u>mit</u> Antikörper gegen Laminin	Pat. <u>ohne</u> Antikörper gegen Laminin
Anzahl n=		13	218
Hörverlust (in dB) vor Therapie	arithm. Mittelwert	48,1	44,4
	Median	34,5	40,4
Vergleich mit/ohne Ak	t-Wert: t=	0,61	
Hörverbesserung nach Th. (in dB)	arithm. Mittelwert	14,4	14,0
	Median	5,7	11,6
Vergleich mit/ohne Ak	t-Wert: t=	0,93	

Tabelle 6: Vergleich von Patienten mit Antikörper gegen Laminin mit Patienten ohne Antikörper gegen Laminin im Hinblick auf anfänglichen Hörverlust und anschließender Hörverbesserung unabhängig vom Therapieschema.

		Pat. <u>mit</u> Antikörper gegen Phospholipide	Pat. <u>ohne</u> Antikörper gegen Phospholipide
Anzahl n=		27	204
Hörverlust (in dB) vor Therapie	arithm. Mittelwert	41,8	44,9
	Median	34,0	40,5
Vergleich mit/ohne Ak	t-Wert: t=	0,56	
Hörverbesserung nach Th. (in dB)	arithm. Mittelwert	10,3	14,5
	Median	9,0	11,7
Vergleich mit/ohne Ak	t-Wert: t=	0,19	

Tabelle 7: Vergleich von Patienten mit Antikörper gegen Phospholipide mit Patienten ohne Antikörper gegen Phospholipide im Hinblick auf anfänglichen Hörverlust und anschließender Hörverbesserung unabhängig vom Therapieschema.

		Pat. <u>mit</u> Antikörper gegen Gefäßendothel	Pat. <u>ohne</u> Antikörper gegen Gefäßendothel
Anzahl n=		9	222
Hörverlust (in dB) vor Therapie	arithm. Mittelwert	35,9	44,9
	Median	31,6	40,8
Vergleich mit/ohne Ak	t-Wert: t=	0,31	
Hörverbesserung nach Th. (in dB)	arithm. Mittelwert	13,5	14,0
	Median	10,2	11,6
Vergleich mit/ohne Ak	t-Wert: t=	0,92	

Tabelle 8: Vergleich von Patienten mit Antikörper gegen Gefäßendothel mit Patienten ohne Antikörper gegen Gefäßendothel im Hinblick auf anfänglichen Hörverlust und anschließender Hörverbesserung unabhängig vom Therapieschema.

		Pat. <u>mit</u> antinukleären Antikörper	Pat. <u>ohne</u> antinukleäre Antikörper
Anzahl n=		5	226
Hörverlust (in dB) vor Therapie	arithm. Mittelwert	61,9	44,2
	Median	66,9	39,4
Vergleich mit/ohne Ak	t-Wert: t=	0,13	
Hörverbesserung nach Th. (in dB)	arithm. Mittelwert	12,1	14,1
	Median	16,7	11,5
Vergleich mit/ohne Ak	t-Wert: t=	0,78	

Tabelle 9: Vergleich von Patienten mit antinukleären Antikörper mit Patienten ohne antinukleäre Antikörper im Hinblick auf anfänglichem Hörverlust und anschließender Hörverbesserung unabhängig vom Therapieschema.

Fazit: Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der einzelnen Antikörper und dem anfänglichen Hörverlust bzw. der Hörverbesserung.

Einfluss verschiedener Parameter auf Hörverlust und Hörerholung

1. Zusammenhang zwischen Antikörperreaktion und Hörentwicklung

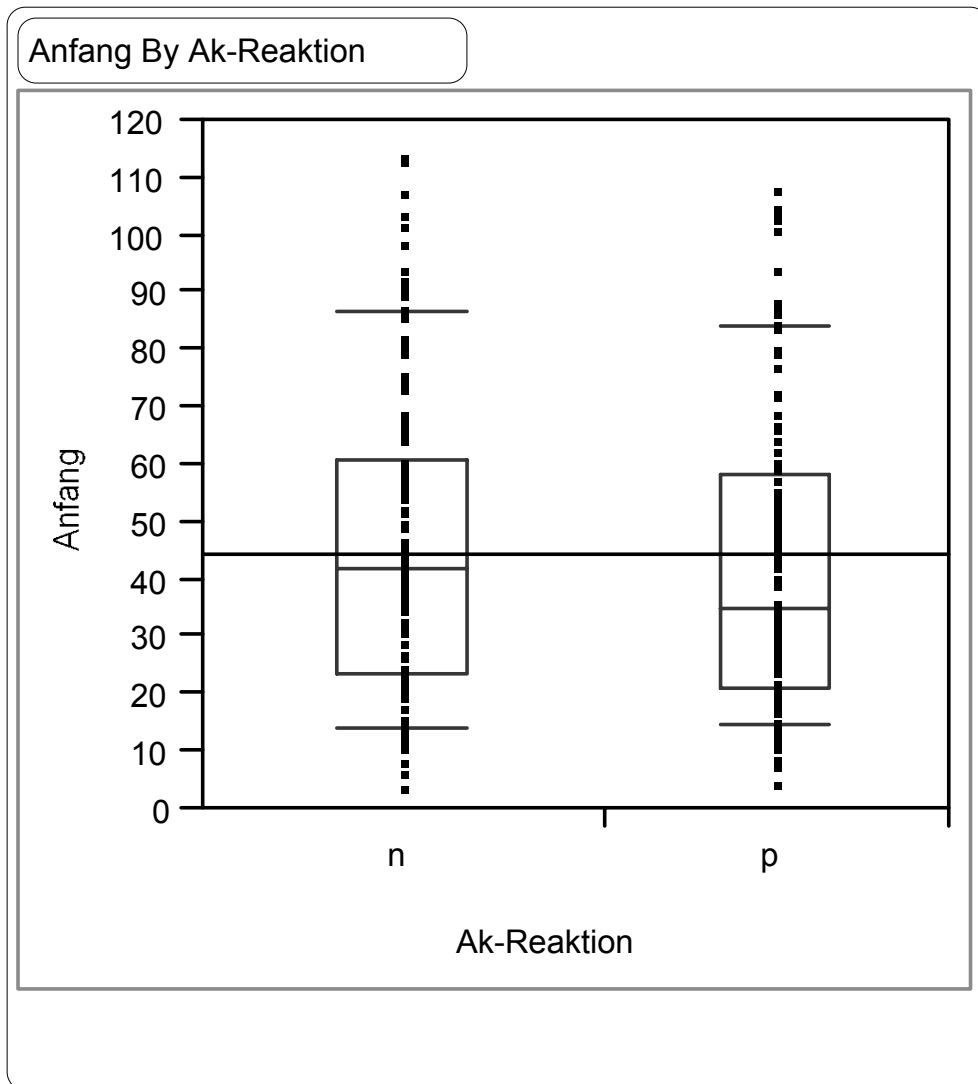


Abb.1: Zusammenhang zwischen einer seronegativen (=n) bzw. seropositiven (=p) Autoimmunreaktion und dem anfänglichen Hörverlust (=Anfang) in dB.

Am Anfang der Behandlung betrug der Median der Hörschwelle bei negativer Antikörperreaktion 42,1 dB (Minimum: 4,0 dB; Maximum: 114,0 dB), bei positiver Ak-Reaktion 34,8 dB (Min.: 4,5 dB; Max.: 108,4 dB) (Abb.1) . Die Differenz der jeweiligen Hörschwellen zeigte sich jedoch nicht als statistisch signifikant ($p=0,50$; Wilcoxon-Test). Das arithmetische Mittel lag bei der Gruppe mit negativer Antikörperreaktion bei 45,5 dB ($s= 26,1$ dB), bei der anderen Gruppe bei 43,4 dB ($s= 25,8$ dB).

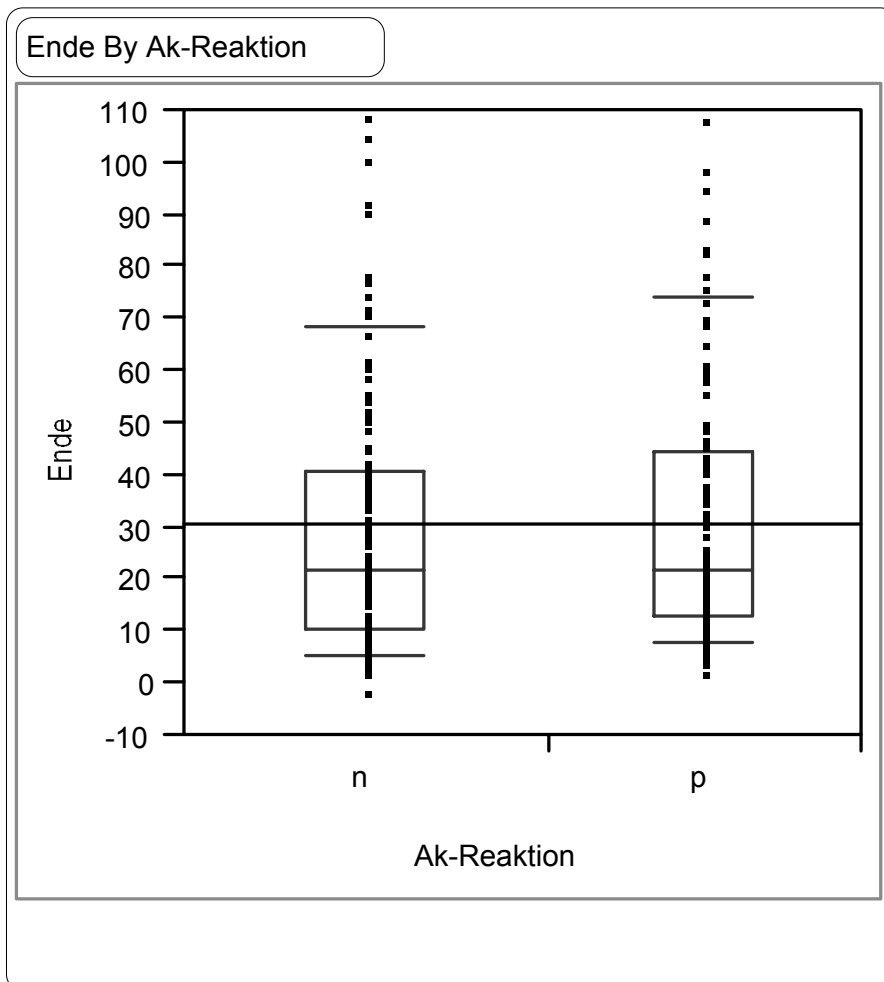


Abb. 2: Zusammenhang zwischen einer seronegativen (=n) bzw. seropositiven (=p) Autoimmunreaktion und dem noch bestehenden Hörverlust nach Therapieende (=Ende) in dB.

Der Median der Hörschwelle betrug am Ende der Behandlung unabhängig vom Therapieschema bei negativer Antikörperreaktion 21,9 dB (Min.: -1,5 dB; Max.:

109,3 dB), bei positiver Antikörperreaktion ebenfalls 21,9 dB (Min.: 2,5 dB; Max.: 108,7 dB) (Abb.2). Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich nicht ($p=0,39$). Das arithmetische Mittel lag hier bei 29,7 dB (neg. Reaktion) und bei 31,6 dB (positive Reaktion).

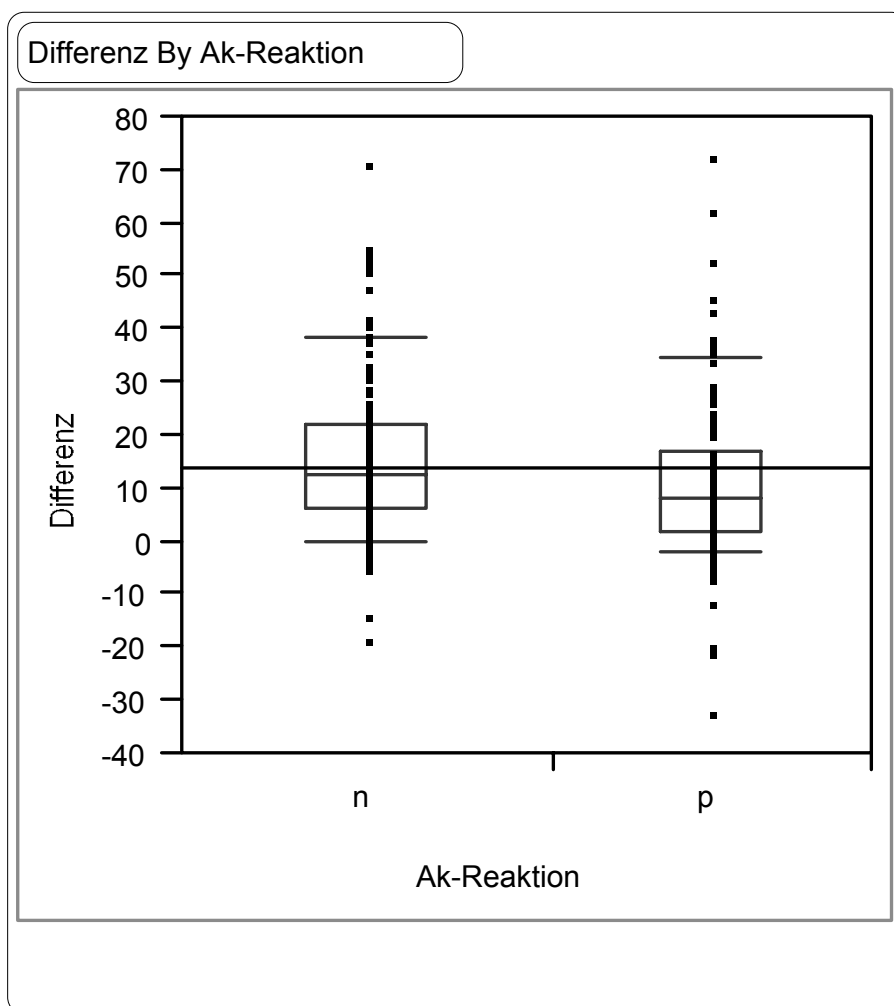


Abb. 3: Zusammenhang zwischen einer seronegativen (=n) bzw. seropositiven (=p) Autoimmunreaktion und der Differenz zwischen dem Audiogramm vor und nach Therapie (=Differenz).

Betrachtete man die Hörentwicklung (= Differenz der Hörschwelle zwischen Ende und Anfang der Behandlung), so betrug der Median der Hörverbesserung bei negativer Ak-Reaktion 12,9 dB (Min.: -18,1 dB; Max.: 71,6 dB) und bei positiver Ak-Reaktion 8,6 dB (Min.: -32,1 dB; Max.: 73 dB) (Abb.3). Wir fanden

hier einen Mittelwert von 15,9 dB (neg. Reaktion) und 11,8 dB (pos. Antikörperreaktion). wobei sich zwischen negativer und positiver Ak-Reaktion ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte ($p=0,01$).

2. Zusammenhang zwischen Steroidgabe und Hörentwicklung

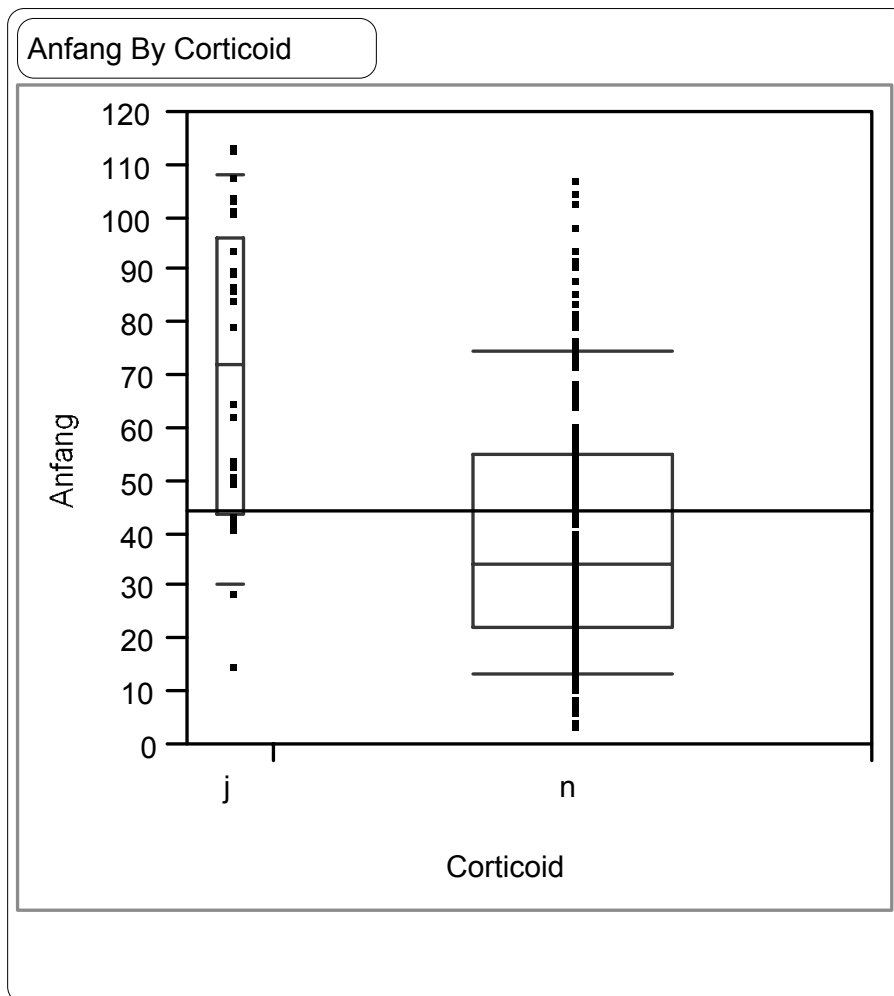


Abb. 4: Zusammenhang zwischen einer Therapie mit (=j) bzw. ohne (=n) Steroide (Corticoide) und dem anfänglichen Hörverlust (=Anfang).

Der Median der Hörschwelle am Anfang der Behandlung betrug bei den Patienten ohne Steroidgabe 34,4 dB (Min.: 4,0 dB; Max.: 108,0 dB), bei den

Patienten mit Steroidtherapie 72,4 dB (Min.: 15,6 dB; Max.: 114 dB) (Abb.4). Der Durchschnittswert (arithmetisches Mittel) betrug bei der ersten Gruppe 40,6 dB, bei mit Corticoid Behandelten 71,0 dB. Beim Vergleich der beiden Gruppen stellte sich somit ein signifikanter Unterschied dar ($p < 0,0001$; 2-Sample-Test).

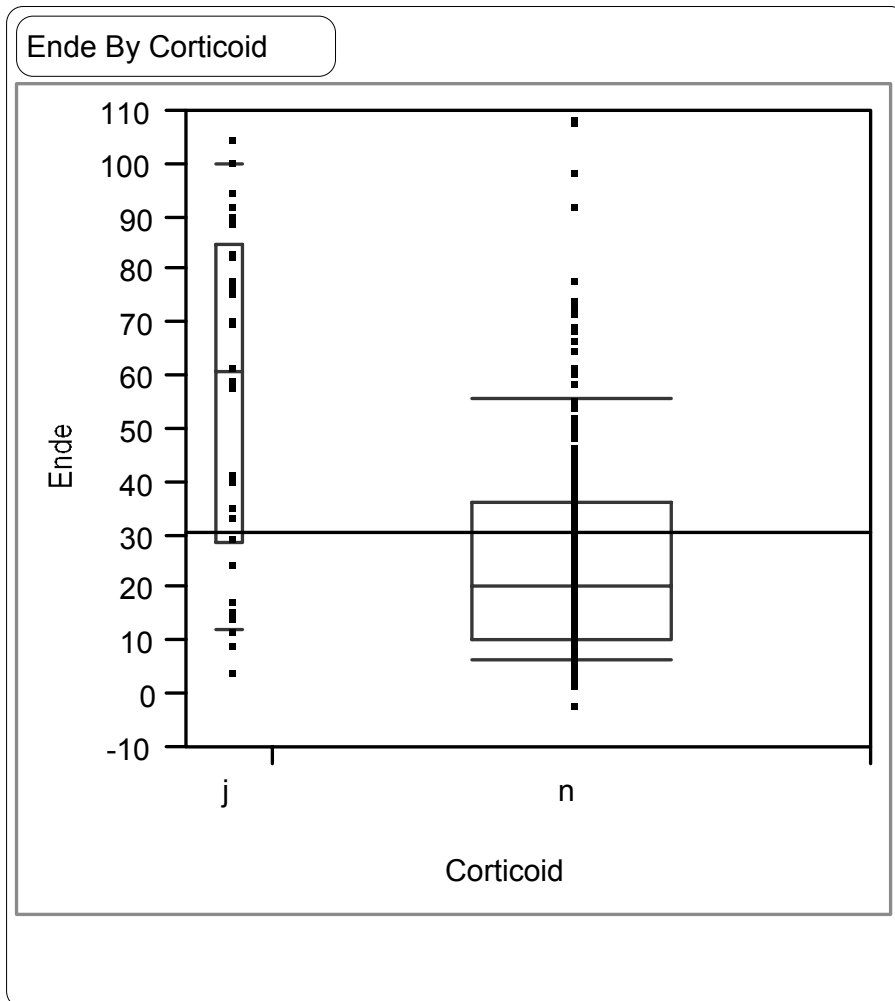


Abb. 5: Zusammenhang zwischen einer Therapie mit (=j) bzw. ohne (=n) Steroide (Corticoide) und dem noch bestehenden Hörverlust nach Therapieende (=Ende) in dB.

Nach beendeter Steroidtherapie hatte der Median der Hörschwelle einen Wert von 61,0 dB (Min.: 4,6 dB, Max.: 105,3 dB). Bei Patienten ohne Steroidtherapie betrug der Median der Hörschwelle 20,8 dB (Min.: -1,5 dB; Max.: 109,3 dB)

(Abb.5). Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$; 2-Sample-Test).

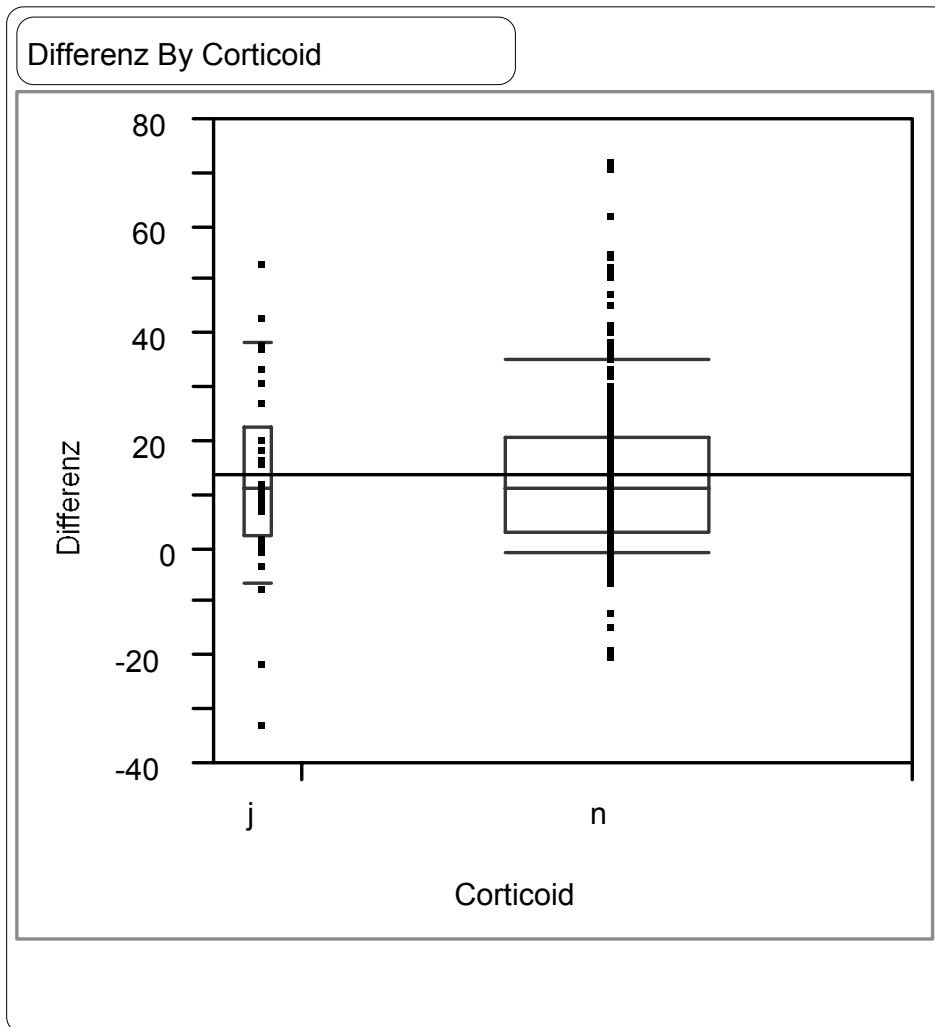


Abb. 6: Zusammenhang zwischen einer Therapie mit (=j) bzw. ohne (=n) Steroide (Corticoide) und der Differenz zwischen dem Audiogramm vor und nach Therapie (=Differenz) in dB.

Beim Blick auf die Hörentwicklung ergab sich bei Patienten mit Steroidtherapie ein Median der Hörverbesserung von 11,8 dB (Min.: -32,1; Max.: 53,6 dB). Der Median bei Patienten ohne Steroidtherapie ist 11,3 dB (Min.: -19,7 dB; Max.:

73,0 dB) (Abb.6). Im Durchschnitt (arithmetisches Mittel) verbesserten sich die Corticoidpatienten um 13,8 dB, die anderen steigerten sich durchschnittlich um 14.0 dB. Beim Vergleich der beiden Therapiegruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,94$; 2-Sample-Test).

Untergruppe

Bei Vergleich der Patienten mit Steroidbehandlung und Patienten, die nicht mit Steroiden behandelt wurden, lässt sich feststellen, dass sich die Durchschnittswerte vor Therapie um 30 dB unterschieden. Um hier eine gleiche Ausgangsbasis herzustellen, wurde unter den Patienten, die keine Corticoide erhielten, eine Untergruppe von 37 Patienten definiert. Diese hatte einen anfänglichen Hörverlust von durchschnittlich (arithmetischer Mittelwert) 63,4 dB ($s=22,0$ dB) und einen Median von 61 dB. Zum Vergleich hatte die „Corticoid-Gruppe“ mit 26 Patienten einen Hörverlust von 65,3 dB ($s=26,2$ dB) und einen Median von 58,9 dB (Abb. 7).

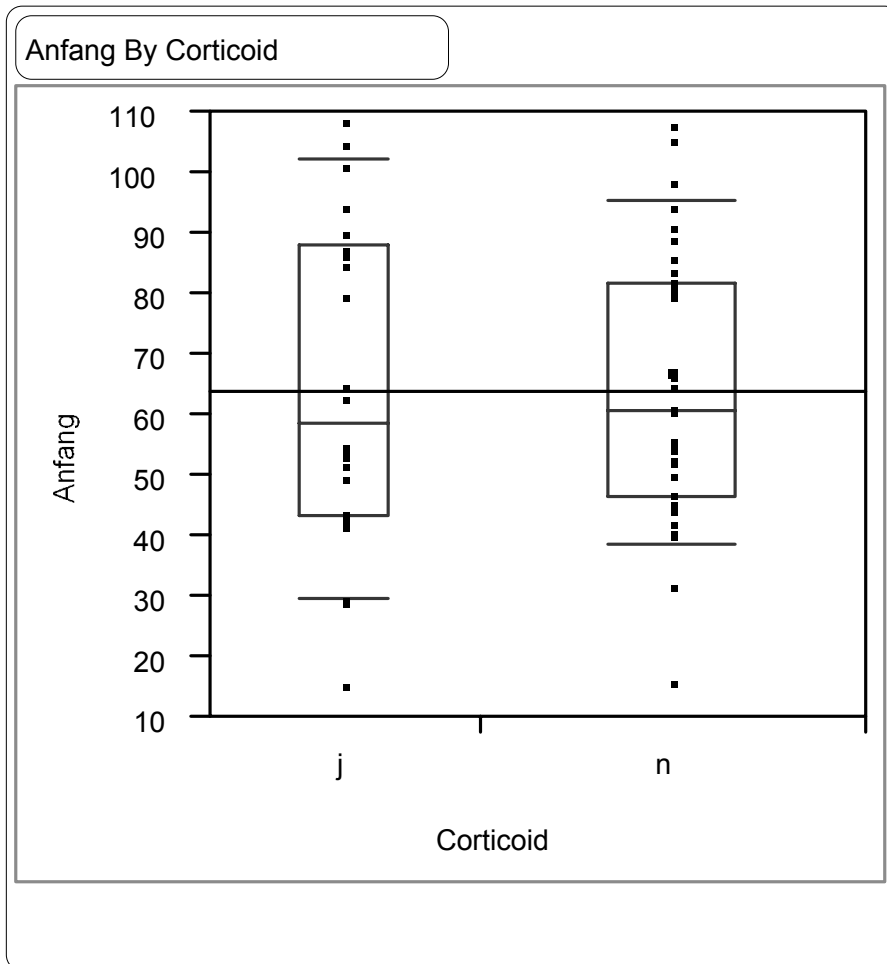


Abb. 7: Zusammenhang in der Untergruppe zwischen einer Therapie mit (=j) bzw. ohne (=n) Steroide (Corticoide) und dem anfänglichen Hörverlust (=Anfang).

Betrachtete man aber die Differenz zwischen prä- und posttherapeutischem Audiogramm, so erkannte man bei der Steroidgruppe eine durchschnittliche Hörverbesserung von 14,8 dB ($s=19,1$ dB) und einen Median von 12,3 dB. Die Patienten, die keine Steroide erhielten, hatten sich im Durchschnitt um 25,8 dB ($s=21,0$ dB) erholt. Der Median war hier bei 23,1 dB (Abb. 8).

Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen zeigte sich als statistisch signifikant ($t=0,0366$).

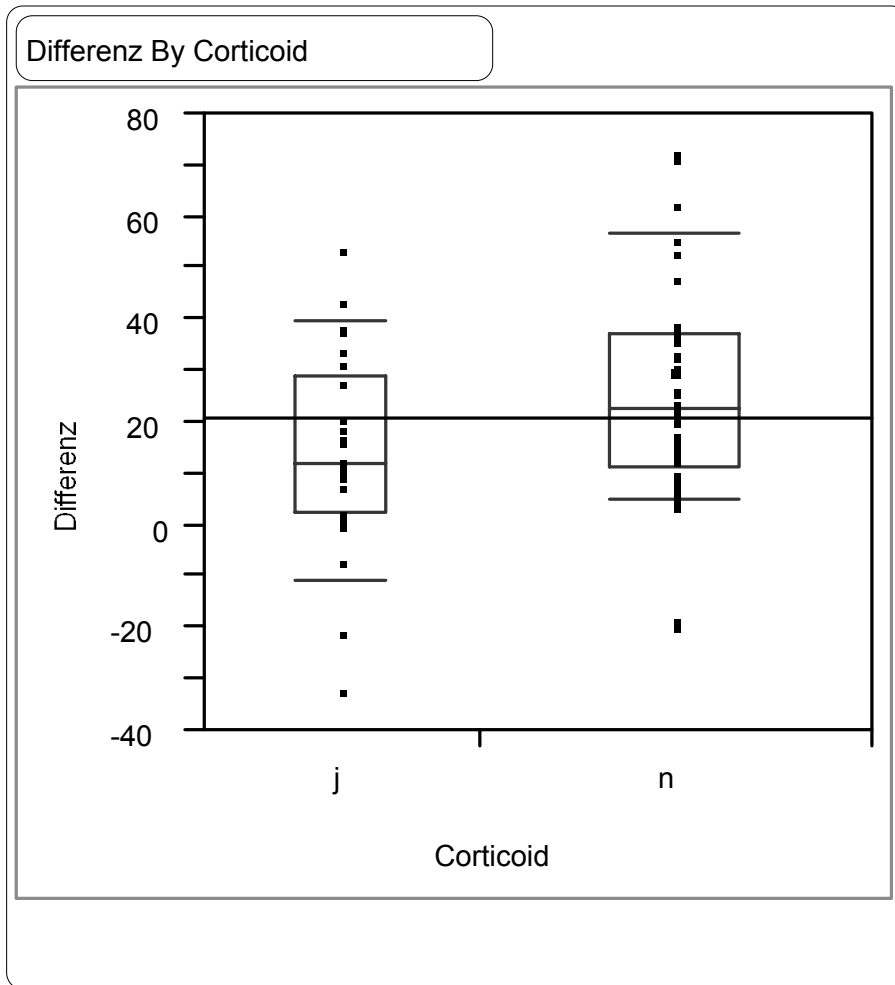


Abb. 8: Zusammenhang in der Untergruppe zwischen einer Therapie mit (=j) bzw. ohne (=n) Steroide (Corticoide) und der Differenz zwischen dem Audiogramm vor und nach Therapie (=Differenz) in dB.

3. Einfluss der Steroidtherapie auf die Hörentwicklung in Abhängigkeit der Antikörperreaktion

a) Betrachtung aller Antikörper

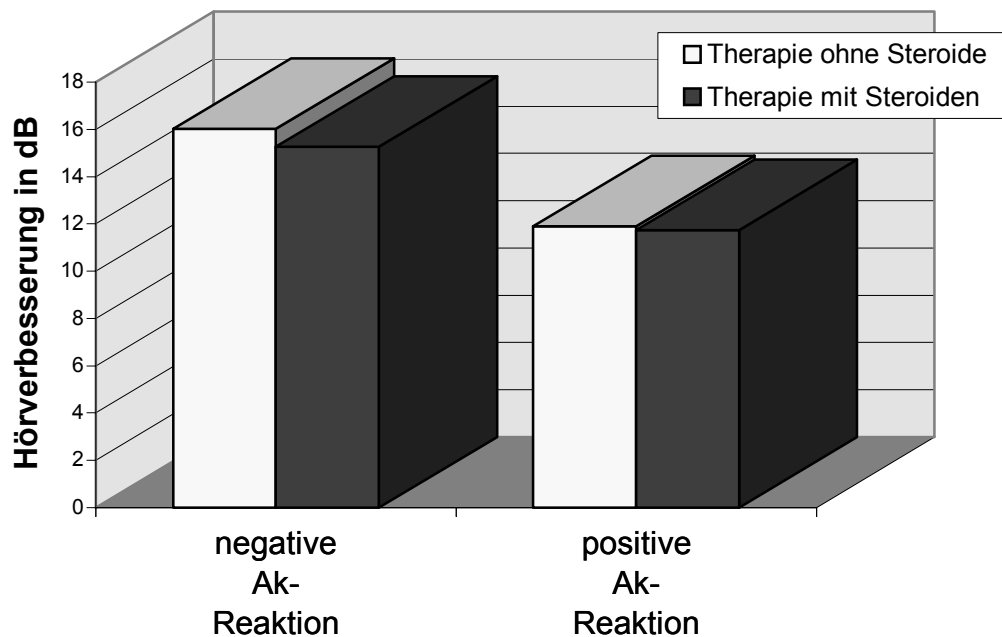


Abb. 9: Einfluss einer Steroidtherapie in Abhängigkeit des Antikörperstatus auf die Hörentwicklung in dB.

Bei negativer Antikörperreaktion zeigte sich bei Patienten mit Steroidtherapie eine durchschnittliche Hörverbesserung von 15,26 dB, bei Patienten ohne Steroidtherapie 16,0 dB.

Bei positiver Antikörperreaktion hatten Patienten mit Steroidtherapie eine durchschnittliche Hörverbesserung von 11,9 dB, Patienten ohne Steroidtherapie 11,8 dB (Abb. 9).

Testete man den Effekt der Corticoidtherapie speziell auf die Hörverbesserung in Abhängigkeit der Ak-Reaktion, so ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,98$; 2-Sample-Test).

b) Betrachtung der Antikörper gegen Keratin

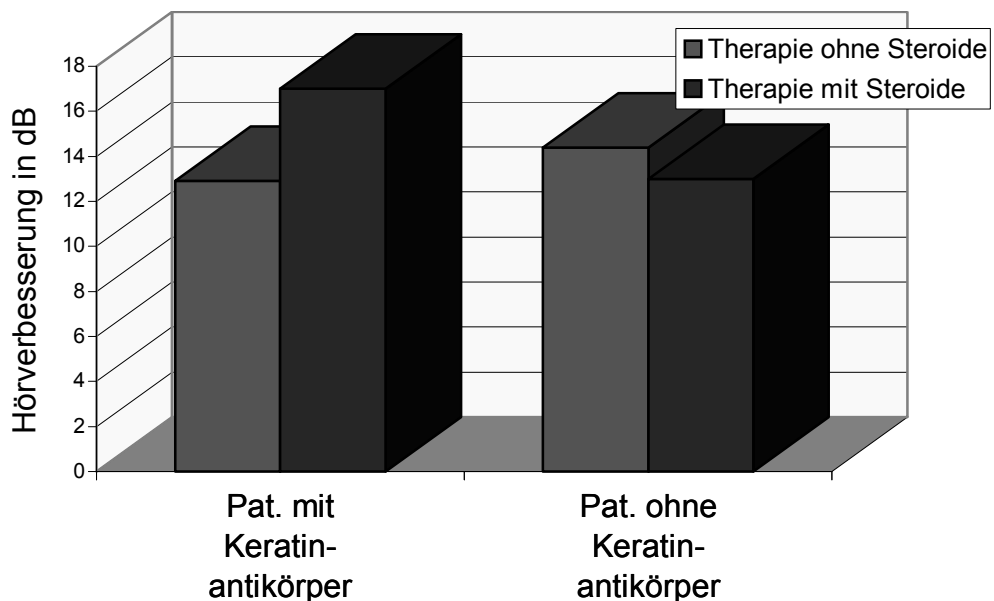


Abb. 10: Einfluss einer Steroidtherapie in Abhängigkeit der Antikeratinantikörper.

Patienten mit Keratinantikörpern und einer Steroidtherapie hatten eine durchschnittliche Hörverbesserung von 17,0 dB, ohne Steroidtherapie eine Hörverbesserung von 12,9 dB. Ohne Keratinantikörper getestete Patienten hatten unter einer Steroidtherapie eine durchschnittliche Hörverbesserung von 13,0 dB - im Gegensatz zu den Patienten unter rheologischer Therapie, die eine Hörverbesserung von 14,4 dB aufwiesen (Abb.10).

Betrachtete man speziell den Einfluss der Steroidtherapie auf die Hörverbesserung in Abhängigkeit des Auftretens der Antikeratinantikörper, so

konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,73$; 2-Sample-Test).

c) Betrachtung der Antikörper gegen Laminin

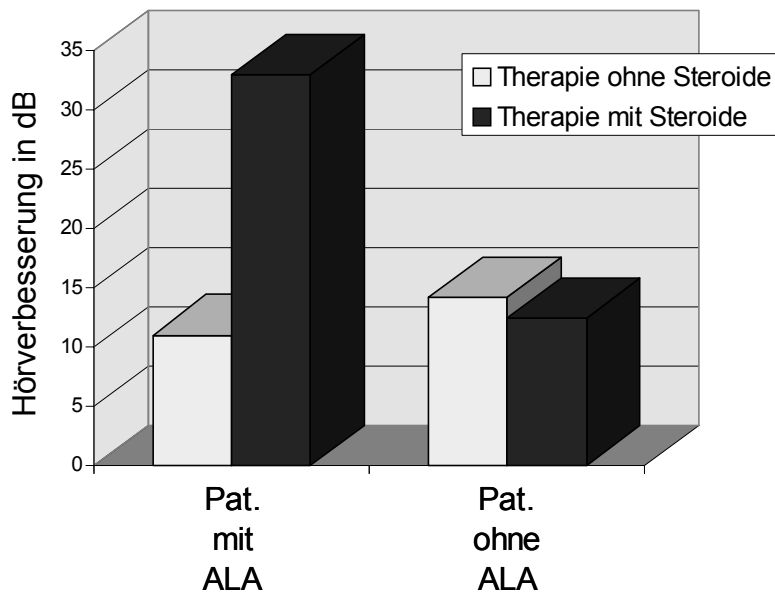


Abb.11: Einfluss einer Steroidtherapie in Abhängigkeit der Antilamininantikörper (=ALA).

Patienten mit Antilamininantikörpern, die keine Steroide erhielten, zeigten eine Hörverbesserung von 11,0 dB. Im Gegensatz dazu verbesserte sich das Gehör bei ALA-positiven Patienten unter einer Steroidtherapie um 33,0 dB.

Eine Hörverbesserung von 12,4 hatten Patienten ohne Antilamininantikörper und einer Steroidtherapie. Ohne Steroide zeigte sich eine Verbesserung von 14,2 dB bei ALA-negativen Patienten (Abb.11).

Testete man den statistischen Zusammenhang zwischen der Hörverbesserung bei Patienten mit Antilamininantikörpern und der Steroidtherapie, so ist dieser zwar nicht statistisch signifikant ($p=0,15$; 2-Sample-Test), es zeigte sich jedoch

ein Trend. So hatten Patienten mit ALA unter einer Steroidtherapie eine deutlich größere Verbesserung ihres Gehörs als ohne Steroidtherapie.

d) Betrachtung der Antikörper gegen Sarkolemm

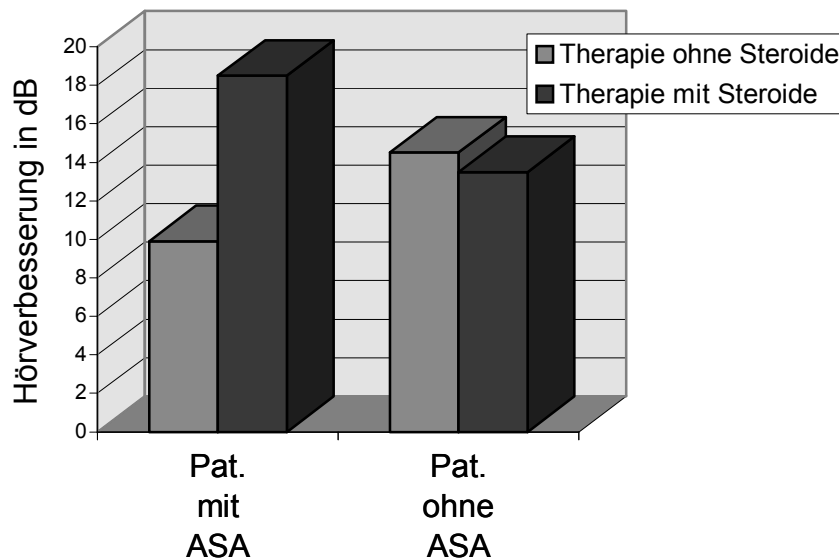


Abb.12: Einfluss einer Steroidtherapie in Abhängigkeit der Antisarkolemmantikörper (=ASA).

Bei Patienten mit Antisarkolemmantikörpern und einer Steroidtherapie verbesserte sich das Gehör um durchschnittlich 18,5 dB - ohne Steroidtherapie um durchschnittlich 9,9 dB. Die Hörverbesserung betrug bei ASA-negativen Patienten unter der Steroidtherapie 13,5 dB. Patienten ohne Antisarkolemmantikörper, die keine Steroide erhalten hatten, verbesserten sich um durchschnittlich 14,5 dB (Abb.12).

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Steroidtherapie und der Hörverbesserung bei Patienten mit bzw. ohne Antisarkolemmantikörper ($p=0,39$; 2-Sample-Test). Bei Patienten mit ASA und Steroidtherapie ließ sich jedoch eine positive Tendenz hinsichtlich der Hörverbesserung beobachten.

e) Betrachtung der Antikörper gegen Phospholipide

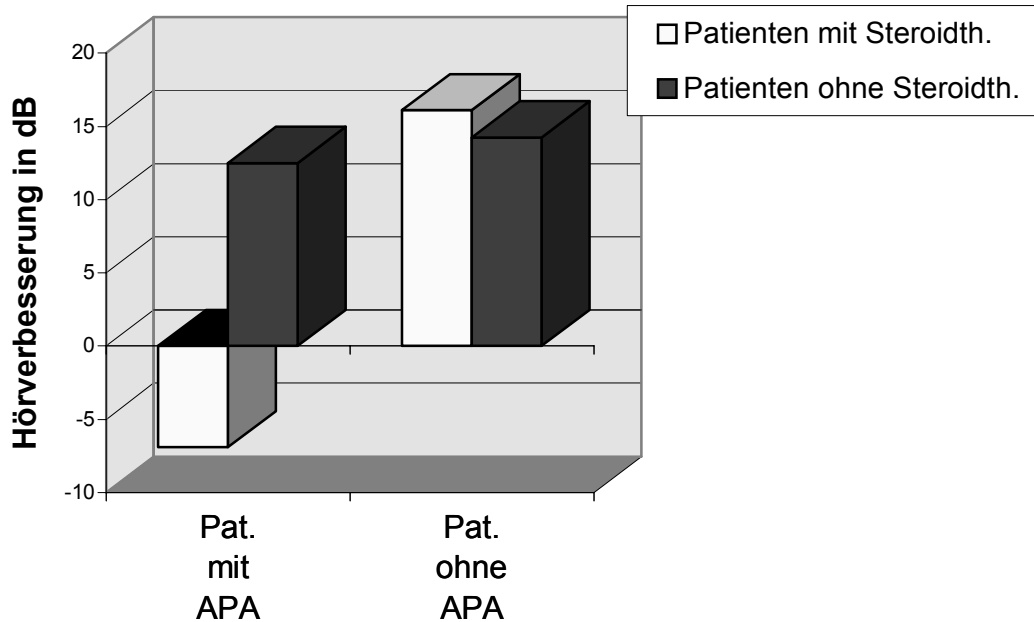


Abb. 13: Einfluss einer Steroidtherapie in Abhängigkeit der Antiphospholipidantikörper (=APA)

Patienten ohne Antikörper gegen Phospholipide und mit einer Steroidtherapie hatten eine durchschnittliche Hörverbesserung von 16,1 dB, ohne eine Steroidtherapie hatten sie eine durchschnittliche Hörverbesserung von 14,3 dB (Abb. 13).

Bei Patienten mit Antikörpern gegen Phospholipide mit einer Steroidtherapie zeigte sich eine durchschnittliche Hörverbesserung von -6,9 dB, was effektiv einer durchschnittlichen Hörverschlechterung von 6,9 dB entsprach. Das Gehör von Patienten mit Antikörpern gegen Phospholipide verbesserte sich ohne eine Steroidtherapie um durchschnittlich 12,5 dB.

Betrachtete man den Einfluss der Steroidtherapie speziell auf das Auftreten von Antiphospholipidantikörpern, so erhielt man zwar keinen statistischen

Zusammenhang ($p=0,10$; 2-Sample-Test), aber es war ein deutlicher Trend insofern zu betrachten, als sich unter der Steroidtherapie das Hörvermögen eher verschlechterte.

Diskussion

Diskussion der Methoden

Untersucht wurden alle Patienten, die im Zeitraum von 1996 bis 2001 wegen eines plötzlichen einseitigen Hörverlustes die Hals-, Nasen-, Ohrenklinik der Universität Tübingen aufgesucht haben und bei denen gleichzeitig Blut für die immunologische Untersuchung abgenommen wurde. Aus dieser Gruppe fielen die Patienten, die sich nicht zu einer stationären Therapie bereit erklärten und bei denen dann daher kein zweites Audiogramm durchgeführt wurde.

Bei der Aufzeichnung des Audiogrammes zeigten sich interindividuelle Unterschiede insofern, dass bei manchen Patienten z.B. der Hörverlust bei 10 kHz gar nicht gemessen wurde. Um weder auf diese Audiogramme zu verzichten, noch derartige Frequenzen komplett aus der Statistik zu nehmen, wurden mit Hilfe des Statistikprogrammes spezielle Berechnungsformeln entwickelt, mit denen dieses Problem umgangen wurde.

Generell kann man behaupten, dass sich bei der statistischen Auswertung des Hörverlustes bisher keine allgemein anerkannte Auswertungsmethode durchgesetzt hat.

Vergleicht man den Eingangsbefund und den Endbefund der Tonschwellenaudiogramme, so kann man hiermit ein Summenaudiogramm erstellen. Trotz der individuellen Schwankungsbreite zeigt sich diese Methode genauer und wesentlich besser geeignet für Berechnungen als eine Einteilung in verschiedene Klassen (Strauss und Kunkel, 1977) auftritt. Da nach diesem genaueren Schema bereits mehrfach vorgegangen wurde (Gerhardt 1986, Zastrow und Arndt 1987, Wissen und Aziz 1981), wurde es auch in der vorliegenden Arbeit eingesetzt. Als Nachteil nimmt man in Kauf, dass der Hörverlust über den einzelnen Frequenzen nichts über die Schwierigkeiten des Patienten im Alltag aussagt, da ein Verlust im Sprachbereich

verständlicherweise die größten sozialen Konsequenzen nach sich zieht. Dies jedoch zu quantifizieren und in verwertbare Daten zu verwandeln, gestaltet sich als äußerst schwierig.

Beim Vergleich des Eingangsaudiogrammes vor Therapie mit dem Audiogramm nach Therapie erhält man einen Hörerholungswert, welcher aber nicht anzeigt, wie sehr das Hörvermögen zu seinen ursprünglichen Fähigkeiten zurückgefunden hat. Normalerweise existieren von dem erkrankten Ohr ja auch keine kurz zuvor aufgenommenen Audiogramme. Der Vergleich mit dem Gegenohr, der hier nicht erbracht wurde, kann zwar Tendenzen zum vorherigen Hörvermögen des erkrankten Ohres aufzeigen, jedoch fehlt die Information, ob und wie stark sowohl das erkrankte als auch das „gesunde“ Ohr bereits einen Vorschaden erlitten hatten.

Eine weitere Hürde in der Auswertung lag in der Messgrenze des Audiometers (audiometrische Taubheit). Erfasst wurden Hörverluste bis 114 dB, wobei sich bei über 95% der Patienten die Werte unterhalb der Höhe von 100 dB Hörverlust befanden. Höhergradige Hörverluste zu erfassen sind nicht sinnvoll, da die Werte zwischen 90 und 110 dB bereits eine grenzwertige Taubheit beschreiben. In unsere Berechnungen wurden aber auch die hohen Werte mit aufgenommen, da das Nichtbeachten dieser Werte zu besseren Therapieergebnissen führt, wie auch schon Morgenstern 1983 feststellte.

Bei den ersten Auswertungen fiel auf, dass die Patienten, die eine Steroidtherapie erhalten haben, einen signifikant größeren Hörverlust erlitten hatten als die Vergleichsgruppe. Man kann davon ausgehen, dass bei schlechten Anfangswerten die Verordnung von Steroiden dem Patienten gegenüber leichter zu begründen ist. So gelten Steroide doch - insbesondere in der Bevölkerung - als nebenwirkungsreiche Medikamente, v.a. im Vergleich zur physiologischen Kochsalz - Lösung oder dem weniger bekannten Dextran. Die Gefahr bestand darin, dass beim Vergleich der Steroidtherapie mit den anderen Therapieschemata die Ergebnisse verzerrt werden. Je negativer die

Anfangswerte sind, desto höher konnten natürlich die Verbesserungen ausfallen. Um diesem Ungleichgewicht vorzubeugen, wurden zwei Gruppen gebildet, bei denen die Patienten ungefähr die gleichen Ausgangsvoraussetzungen hatten.

Diskussion der Ergebnisse

Zunächst werden die klinischen und laborchemischen Ergebnisse der 231 Patienten analysiert. Betrachtet man das mittlere Erkrankungsalter von 45,5 Jahren, so liegt dies im Rahmen der bisher festgestellten durchschnittlichen Werte. Yanagita et al. im Jahre 1993 hatten ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 40,0 Jahren gesehen, bei Poser und Hirche (1993) lag dieser Wert bei 48 Jahren.

Der geringe Unterschied der Lokalisation des Hörsturzes in dieser Untersuchung (links 54,5%; rechts 45,5%) zeigt sich auch in anderen Studien. Shiraishi et al. zählte 38,8% rechtsseitige sowie 61,2% linksseitige akute Hörverluste (1993). Arnoldner et al. sahen 40,5% der Ereignisse auf der rechten, 59,5% der Ereignisse auf der linken Seite (1983).

Mattox und Simmons stellten 1977 fest, dass 65% der Patienten sich spontan - d.h. ohne medikamentöse Behandlung - von ihrem Hörverlust komplett erholen. Die Mehrheit davon tat dies innerhalb der ersten 14 Tagen und die meisten bereits wenige Tage nach ihrem Hörsturz.

In unserer Studie beträgt der durchschnittliche Hörverlust 40,1 dB, die durchschnittliche Hörerholung liegt bei 14,0 dB unabhängig vom Therapieschema. Vergleicht man dieses Ergebnis mit der prospektiven Kohortenstudie von Baujat et al. (2002), so sieht man in jener Studie eine größere Hörerholung (30 dB) nach Beendigung der Steroidtherapie. Hier wurden aber auch nur die 86% der Patienten betrachtet, bei denen eine Verbesserung stattgefunden hat. Die weiterhin konstant gebliebenen oder sogar schlechter gewordenen Ergebnisse der anderen Patienten wurde in der Berechnung nicht berücksichtigt. Weiterhin wird auch nicht aufgeführt, über welchen Frequenzen der Hörverlust, bzw. seine Erholung gemessen wurde. In einer achtjährigen Studie wurden die insgesamt 202 Patienten mit Naftidrofuryl, Dextran, physiologischer Kochsalzlösung und Glucoselösung behandelt

(Zastrow und Arndt, 1987). Wurde diese Therapie innerhalb der ersten vier Tage begonnen, so verbesserte sich der durchschnittliche Hörverlust von 49,2 dB auf 28,9 dB. Dies entspricht einem durchschnittlichen Gewinn von 20,3 dB. Bei Racic et al. wurden 17 Patienten mit hyperbarem Sauerstoff behandelt. Der durchschnittliche Hörverlust betrug vor der Therapie 67,8 dB (über fünf Frequenzen), nach durchschnittlich 11,9 Behandlungen war der durchschnittliche Verlust 21,6 dB. Mit einer Verbesserung von 46,2 dB liegt dieses Ergebnis im oberen Bereich. Jedoch weist Racic bereits darauf hin, dass dieses Ergebnis mit einer prospektiven randomisierten Doppel-Blind-Studie an einer größeren Anzahl von Patienten untermauert werden sollte. Außerdem fällt bei dieser Studie auf, dass der anfängliche Hörverlust eine beachtliche Dimension erreicht hatte (67,8 dB)! Eine derartige durchschnittliche Hörverbesserung von 46,2 dB wäre in unserer Studie - rein rechnerisch - gar nicht möglich gewesen.

Einfluss des Geschlechts

132 der insgesamt 231 Patienten waren männlichen Geschlechts (=57,1%), d.h. Frauen erkrankten etwas seltener. Derartige Ergebnisse findet man auch bei Yanagita et al. (1992) und bei Klemm u. Schaarschmidt (1989). Bei Yanagita finden sich 754 männliche und 632 weibliche Patienten und Patientinnen, das entspricht einem prozentualen Anteil von 54,4% (männlich) und 45,6% (weiblich). Bei Schaarschmidt u. Klemm waren 785 Männer (=53,0%) und 697 Frauen (=47,0%) betroffen.

Betrachtet man den Einfluss des jeweiligen Geschlechts auf den Hörsturz genauer, so kann man keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Geschlechtszugehörigkeit und dem anfänglichen Hörverlust bzw. der Hörerholung feststellen.

Einfluss des Body-Mass-Index

Wenn man den BMI (Body-Mass-Index) als Maß für das Verhältnis zwischen Gewicht und Körpergröße ins Blickfeld zieht, so erhält man eine Anzahl von 80 (=34,6%) Hörsturzerkrankten, die an Übergewicht leiden. Friedrich beschrieb 1985 einen Prozentsatz von 30% (=49 Patienten) unter den Hörsturzpatienten (n=163) und 15% in einer Kontrollgruppe (n=78), die einen pathologisch erhöhten BMI hatten, Schmolke et al. (1990) registrierten 31% Übergewichtige in ihrer Patientengruppe (n=264). Bei Hesse und Hesch hatten sogar 46% der untersuchten Hörsturzpatienten (n=92) eine Adipositas (1986). Zum Vergleich nahmen sie den Normwert (16%) der Normalbevölkerung, herausgebracht vom Bundesministerium für Gesundheit.

Es lässt sich hier kein statischer Zusammenhang zwischen der Adipositas (ausgedrückt durch den BMI) einer Person und der Schwere des eingetretenen Hörsturzes nachweisen. Ferner konnten wir auch keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem BMI und der weiteren Hörentwicklung erkennen.

Insgesamt kann man also feststellen, dass unter den Personen, die an einem Hörsturz erkrankt sind, ein erhöhter Anteil von Adipösen zu finden ist - im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Einfluss des systolischen und diastolischen Blutdrucks

In der von uns untersuchten Patientengruppe hatten 16,9% eine arterielle Hypertonie. Bei Hesse und Hesch (1986) waren 16% (=15), bei Schmolke und Hörmann (1990) 16% Patienten (=42) mit einem zu hohen Blutdruckwert belastet. In der Kontrollgruppe von Hesse und Hesch finden sich 8% (Normalwerte der Normalbevölkerung; s.o.), in der von Schmolke und Hörmann 18% mit einem zu hohen Blutdruck. G.Friedrich beobachtet sogar einen Wert von 37% an Hypertonie Erkrankten unter seinen Hörsturzpatienten (n=163) - im

Vergleich zu 7% in seiner Kontrollgruppe (n=78). Im Ganzen zeigt sich also die Tendenz , dass Hörsturzpatienten vermehrt an arterieller Hypertonie leiden.

Für eine mögliche Mitursache der Hypertonie in der Ätiologie des Hörsturzes spricht auch die Korrelation zwischen der Höhe des systolischen Blutdruckes und der Schwere des erlittenen Hörsturzes. Hier konnten wir einen statistisch signifikanten Zusammenhang beobachten. Desloovere entdeckte in seiner Studie im Jahre 1988, dass mit steigendem systolischen Blutdruck die Patienten (n=394) ein statistisch signifikant schlechteres Ergebnis hatten. Jedoch sahen wir in unserer Studie, dass ein zu hoher systolischer Blutdruck nicht unbedingt zu einer schlechteren Prognose hinsichtlich der Erholung des Gehörs führen muss.

Bei der Untersuchung des diastolischen Blutdrucks in Bezug auf den anfänglichen Hörverlust und die anschließende Entwicklung konnten wir keinen Zusammenhang feststellen.

Einfluss des Hämatokrits und des Hämoglobingehaltes

Eine Durchblutungsstörung des Innenohres ist als Ursache für die Entstehung des Hörsturzes nicht ausgeschlossen. So zeigen sich ja auch bei Patienten, die an einer Polycythaemia vera leiden, diverse Durchblutungsstörungen. Diese Patienten haben vermehrt Kopfschmerzen und Schwindel, sie leiden häufiger an Nasenbluten und Tinnitus und müssen mit Komplikationen wie Thrombembolien rechnen.

Auf diesem Hintergrund untersuchten wir den Zusammenhang zwischen einem erhöhten Hämatokrit bzw. einem erhöhtem Hämoglobingehalt und dem Eingangsbefund des Hörsturzes. Hier konnten wir keinen Zusammenhang feststellen. Lediglich 0,9% der Untersuchten wiesen einen zu hohen Hämatokrit auf. Keiner der Patienten hatte einen zu hohen Hämoglobinwert.

Um den Einfluss des Hämatokrits näher zu betrachten, nahmen Suckfull und Mees 1998 zehn weiße Neu-Seeland - Hasen. Das Hörvermögen wurde jeweils vor und nach dem Experiment durch die Auswertung der Otoakustischen Emissionen von Verzerrungs- oder Distorsionsprodukten (DPOAE) ermittelt. Dazwischen wurde bei den Hasen der Hämatokrit mit Hilfe einer Erythrozyteninfusion angehoben. Diese Anhebung rief keine sichtbaren Unterschiede in der kochleären Funktion der Tiere hervor. Jedoch kann hierbei aber nicht der Einfluss und die Wirkung des pathologisch veränderten Hämatokrits auf ältere, atherosklerotische Patientenohren angegeben werden.

Im Jahre 2002 untersuchte M. Suckfull 53 Patienten mit plötzlichem Hörverlust und bildete eine normal hörende Kontrollgruppe aus 53 Patienten, die nach Alter und Geschlecht paarweise gematched wurden. Er stellte fest, dass bei seinen Hörsturzpatienten der Fibrinogenwert, die Erythrozytenaggregation und die Plasmaviskosität signifikant erhöht waren. Bei den anderen Werten der klinischen Chemie, der Hämatologie und der Hämöostase war kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu sehen.

Mit einer rheologischen Therapie z.B. mit Dextran wird in diesen Mechanismus eingegriffen. Parameter wie Hämatokrit und Hämoglobin sinken durch eine solche Therapie. Desloovere et al. forschte 1988 in diese Richtung und bildete zunächst vier Patientengruppen (n=394): Eine erhielt Hydroxy-Aethyl-Stärke und Pentoxifyllin (HAES-Steril/Trental), die nächste zusätzlich noch Naftidrofuryl (Dusodril) und die dritte Gruppe erhielt Dextran und Pentoxifyllin (Rheomacrodex/Trental). Die letzte Gruppe (Placebo-Kontrollgruppe) wurde mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt. Er stellte fest, dass die Patienten mit einem Hämoglobin größer als 14 g/dl unter einer rheologischen Therapie eine signifikant größere Hörverbesserung erzielten als die mit physiologischer NaCl-Lösung behandelte Placebogruppe.

Dies deckt sich mit unserem Ergebnis, dass die Patienten mit einem höheren Hämoglobingehalt bei Eintreten des Hörsturzes am meisten von einer rheologischen Therapie profitierten und die besten Regenerationswerte zeigen. Als Quintessenz folgt hieraus: Bei einem Hörsturz sollte unbedingt eine Hämoglobinkontrolle durchgeführt werden.

Hesse und Hesch fanden als Risikofaktor für die Entstehung eines Hörsturzes eine Anämie, die bei 28,8% der insgesamt 205 Patienten zu finden war (1986). Unter unseren Patienten befanden sich 17,8%, die ebenfalls an einer Anämie litten, wobei 97% von ihnen einen zu niedrigen Hämatokrit aufwiesen. Ob wirklich ein direkter Zusammenhang zwischen einer Anämie und der Entwicklung eines Hörsturzes besteht, kann letztendlich nicht geklärt werden. Wir können jedoch anhand unserer Ergebnisse feststellen, dass der Hämoglobingehalt keinen Zusammenhang mit der Schwere des anfänglichen Hörverlustes hat.

Einfluss des Erkrankungsalters

In einer Studie von 1977 konnten Mattox und Simmons keinen Zusammenhang zwischen Alter und der Hörerholung feststellen (n=88). In einer prospektiven Studie von Cinamon et al. (2002) zeigte sich auch keinerlei Einfluss des Alters auf die Hörentwicklung (n=41). Wilkins et al. konnten 1987 bei ihren 109 untersuchten Patienten ebenfalls keinen Einfluss des Erkrankungsalters auf den Verlauf des Hörvermögens beobachten.

Baujatz stellte 2002 fest, dass ein hohes Alter durchaus einen negativen Prognosefaktor für die Hörentwicklung darstellt (n=136). Die in Leongs Studie betrachteten Patienten über 60 Jahre hatten ebenfalls eine schlechtere Prognose hinsichtlich der Regeneration ihrer Hörfähigkeit (n=60). So waren in einer 837 Hörsturzpatienten umfassenden Studie von Fetterman et al. (1996) diejenigen mit einem niedrigen Alter im Vorteil - in Bezug auf die

Hörentwicklung. F.M. Byl fand heraus, dass seine Patienten (n=225) mit einem Alter größer als 60 bzw. kleiner als 15 Jahren eine schlechtere Prognose hatten als die anderen Patienten (1984).

In unserer Studie zeigt sich, dass ältere Personen mit einem höheren Verlust ihres Hörvermögens rechnen müssen, d.h. je höher das Alter desto schwerer der Hörsturz. Kritisch betrachtet muss man jedoch auch sagen, dass durch die Presbyakusis relevante Hörstürze erst ab dem bereits verlorenen Level bemerkt werden. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Entwicklung des Hörvermögens konnte in dieser Studie nicht dargestellt werden.

Einfluss der Antikörper

Das vermehrte Auftreten von Autoantikörpern bei Hörsturzpatienten wurde bereits mehrfach untersucht und dargestellt. So fanden Heller et al. (1998) bei 49% (=27) der Patienten mit Hörsturz (n=55) Antikörper gegen Phospholipide (APA). Dagegen wurden in einer Kontrollgruppe von 100 gesunden Probanden lediglich bei 15 % diese Antikörper gefunden (Klein et al., 1995). Im Zusammenhang mit dem Auftreten von APA werden Vaskulopathien und Thrombosen beobachtet, so dass ein ähnlicher Mechanismus sich am Innenohr abspielen könnte. In der Studie von Heller zeigten sich bei 53% der Hörsturzpatienten Antikörper gegen Serotonin und Ganglioside. In der Kontrollgruppe hatten nur 11% Antikörper gegen Serotonin und 18% Antikörper gegen Ganglioside. Ottaviani et al. fanden 1999 in einer prospektiven Studie bei 53% ihrer Hörsturzpatienten (n=15) Antikörper gegen Gefäßendothel (AEA). Dieses Ergebnis erwies sich als signifikant unterschiedlich zu der Kontrollgruppe (14%). Diese Ergebnisse lassen eine ätiopathogenetische Bedeutung der Antikörper für den Hörsturz vermuten.

Naumann et al. nahmen sich zur Aufgabe, den Nachweis einer humoralen Immunreaktivität bei Patienten mit einer sensorineuralen Schwerhörigkeit zu erbringen (2001). Sie entdeckten bei 40% der Patienten mit einer chronisch progressiven idiopathischen Innenohrschwerhörigkeit eine Reaktion gegen ein 68-kDa Protein des Innenohres. Im Vergleich dazu hatten nur 5% der gesunden untersuchten Individuen solch eine Reaktion. Ungefähr 6% der Patienten mit Hörsturz zeigte eine Reaktion auf Innenohrproteine. Diese Untersuchung lässt vielmehr auf eine humorale Ursache bei dem progressiven Hörverlust und nicht bei der Entstehung des Hörsturzes schließen.

Gunther Scholl fand 1990 in seiner Untersuchung bei 42% (=21) der Patienten mit Hörsturz (n=50) Antikörper gegen Laminin (ALA) und bei 20% (=10) antinukleäre Antikörper (ANA). 22 % der untersuchten Personen waren antikörpernegativ. G. Scholl postulierte, dass ALA zwar keine spezifische diagnostische Relevanz für Innenohrerkrankungen besäßen, sie jedoch für die Prognose von Bedeutung seien. Im Reintonaudiogramm (0,5 kHz bis 3 kHz) hatten 53 % der antikörpernegativen Patienten eine Innenohrschwerhörigkeit von weniger als 20 dB im Gegensatz zu 30% bei ALA-positiven und 32% bei ANA-positiven Patienten. Einen Hörverlust von über 70 dB zeigten 28% der ALA-positiven und 26% der ANA-positiven Patienten. Mit antikörpernegativem Befund getestete Patienten hatten in 18% diesen schlechten Verlauf. Diese Studie zeigt also auf, dass ALA- und ANA-positive Hörsturzpatienten eine schlechtere Prognose gegenüber den seronegativen besitzen.

In der Arbeit von Zanetti, Plester und Klein (1989) hatten 46% der Patienten Anti-ER (Antikörper gegen endoplasmatisches Retikulum), 21% ASA (Antikörper gegen Sarkolemm) , 13% AEA (Antikörper gegen Gefäßendothel) und 3% ANA. Zum Vergleich: In unserer Gruppe besaßen 10% der Patienten ASA, 3,9% AEA und 2,2% ANA. Zanetti et al. stellten fest, dass Antikörper gegen Sarkolemm sowie gegen verschiedene andere Zytoskeleton-Antigene bevorzugt bei solchen Patienten beobachtet werden, die an einer chronisch entzündliche Erkrankung litten, bei der auch eine infektiöse Ätiologie diskutiert

wird. Klassische Autoimmunerkrankungen waren dagegen nur selten ASA bzw. Anti-ER (Antikörper gegen endoplasmatisches Retikulum) positiv. Außerdem zeigte sich, dass ASA mit Anti-ER assoziiert waren und dass die Patienten mit Anti-ER vermehrt einen progressivem Verlauf und/oder eine systemische Beteiligung hatten.

In unserer Untersuchung wurde speziell der Einfluss von Antikörpern gegen Sarkolemm (ASA), Keratin, Mikrosomen, Laminin (ALA) und Phospholipide (APA) untersucht. Innerhalb dieser Einzelbetrachtungen konnten wir keinen Einfluss des jeweils vorhandenen Antikörpers auf die Prognose des Hörsturzes feststellen. Schließt man die Antikörper gegen Zellkerne (ANA), Aktin, Gefäßendothel (AEA) und gegen glatte Muskulatur (SMA) mit ein, so erhält man alle antikörperpositiven Patienten (n=106). Betrachtet man deren Prognose beim Eintreffen des Hörsturzes, so konnten wir hier keinen signifikanten Unterschied zu den antikörpernegativen Probanden feststellen. Letztere hatten einen durchschnittlichen Hörverlust von 45,5 dB - im Gegensatz zu 43,4 dB bei den positiv getesteten Patienten.

In der Arbeit von G.Scholl besserten sich 91% der Patienten mit Hörsturz und negativem Antikörpermuster (n=11) unter einer rheologischen Therapie. Insgesamt 20% aller Patienten mit positivem Antikörperbefund erreichten noch eine Besserung ihres Hörvermögens. Unter den Patienten mit ANA waren es 32%, bei denen mit ALA 28%. Generell werden in dieser Studie sowohl die Prognose als auch die Hörentwicklung ungenau betrachtet und nur in drei Stufen eingeteilt. Eine genaue Differenzierung - v.a. bei der Hörentwicklung - fehlt; es wird z.B. nicht erwähnt, welche Werte unter die Kategorie „gleich geblieben“ fallen.

Cadoni et al. untersuchten 2002 speziell Patienten mit Antikörpern gegen Gefäßendothel (AEA). Diese 32 Hörsturzpatienten wurden mit einer 14köpfigen Kontrollgruppe verglichen. Die AEA-positiven Patienten erhielten einen Monat

lang eine Steroidtherapie (Methylprednisone 1mg/kg/die). Alle Patienten wurden in dieser follow-up Studie weiterhin audiometrisch untersucht. So zeigte sich eine Verbesserung bei 47% der AEA-positiven und nur bei 14% der AEA-negativen Patienten. Keine der AEA-positiven Patienten klagte über andere Symptome oder über eine Hörverschlechterung. Es ist hier zwar ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennbar ($p=0,03$), jedoch erhielten beide Gruppen nicht die gleiche Therapie und es wird auch nicht auf den Antikörperstatus der Kontrollgruppe hingewiesen. Die Seren der Patienten wurden lediglich auf AEA getestet.

In unserer Studie konnten wir keinen Unterschied der Hörentwicklung zwischen den Patienten mit ALA bzw. ohne ALA feststellen. Es zeigte sich auch, dass das jeweilige Auftreten von APA, ASA, Antikörper gegen Keratin und Mikrosomen keinen Einfluss auf die Hörentwicklung hat.

Vergleicht man aber die gesamten antikörperpositiven Patienten und ihre Hörentwicklung, so erhält man bei ihnen durchschnittlich eine Verbesserung um 11,8 dB. Im Gegensatz dazu können die antikörpernegativen Patienten von einer durchschnittlichen Hörverbesserung um 15,9 dB profitieren. Diese erbrachte signifikante Differenz zeigt, dass Patienten mit einer deutlichen Reaktion von Autoantikörpern schlechtere Voraussetzungen für ihre Hörentwicklung besitzen als antikörpernegative Patienten.

Als Quintessenz lässt sich festhalten: Antikörper sind ein Risikofaktor für eine schlechtere Genesung.

Einfluss der Steroidtherapie auf die Hörentwicklung

Betrachtet man die spontane Hörentwicklung ohne eine spezielle Therapie, so sieht man bei 65% eine Hörerholung (Mattox and Simmons 1977). Michel et al. untersuchten 2000 in einer retrospektiven Studie 1001 Patienten mit Hörsturz. Alle wurden nach dem Stennert-Schema behandelt: Cortison, Dextran 40 und Pentoxifyllin. Es erholten sich 44,8% der Patienten komplett, 40,4% nur

teilweise. Verschlechterungen konnten sie nur in 2,6% der Fälle beobachten. Diese Erholungsrate (85,2%) liegt deutlich über der spontanen Erholungsrate. Bei keinem der behandelten Patienten traten signifikante Nebenwirkungen auf. In einer anderen Untersuchung wurden 28 Hörsturzpatienten mit einem Verlust von über 60 dB untersucht und therapiert (Asada et al., 1998). Diese erhielten innerhalb des Stennert-Schemas 200 mg Prednisolon i.v.. Eine komplette Heilungsrate erreichten 50%, eine unvollständige Hörerholung erlebten 14%. Diese Zahlen tendieren wiederum eher in die Richtung der spontanen Erholungsrate. Leong und Loh (1991) behandelten in ihrer Studie 60 Hörsturzpatienten mit Steroiden. 55% der Fälle zeigten eine signifikante Hörerholung. Speziell Hörsturzpatienten mit einem Alter höher als 60 Jahre wurden in einer Studie von Kawabata et al. näher betrachtet (1994). Bei 35 der insgesamt 64 (=55%) Fälle wurde der Hörverlust vollständig oder zumindest teilweise geheilt.

Insgesamt gesehen, findet man bei den mit Corticosteroiden Behandelten Werte, die sich unter der spontanen Erholungsrate befinden (55%), aber auch solche, die deutlich darüber liegen (85%). Eine eindeutige Tendenz lässt sich aber nicht erkennen.

Neben den Untersuchungen, bei denen ausschließlich mit Steroiden behandelt wurden, existieren zahlreiche Studien, bei denen verschiedene Therapieschemata miteinander verglichen werden.

So enthält eine retrospektive Studie Audiogramme von 603 Patienten mit Hörsturz, von denen 301 nur eine rheologische Therapie und 302 eine rheologische Therapie plus Steroide (i.v. und/oder oral) erhielten (Alexiou et al., 2001). Die Altersverteilung war in beiden Gruppen gleich. Patienten mit Hörverlusten in niedrigen und mittleren Frequenzen profitierten von Steroiden ($p < 0,05$). Bei Hörverlusten nur in den höheren Frequenzen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Litten die Patienten unter einem Hörsturz über alle Frequenzen, so war die Hörerholung unter der kombinierten Steroidtherapie signifikant ($p < 0,05$) besser. Außerdem hatten Patienten mit einer höheren BSG eine größere Verbesserung nachdem sie Steroide erhalten hatten. Genauere Werte über die durchschnittliche Hörentwicklung unter den beiden Therapien sind hier leider nicht vorhanden.

Mosnier et al. stellten 1998 bei Patienten mit einer Steroidtherapie im Vergleich zu einer Vasodilatationstherapie eine leicht bessere Hörentwicklung fest. Der gefundene Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die normovolämische Hämodilution und die Mannitol beinhaltende Behandlung schienen ohne Wirkung zu sein.

In einer Studie, in der retrospektiv 837 Hörsturzpatienten untersucht wurden, kamen Fetterman et al. zu dem Ergebnis, dass Patienten, die mit Steroiden und/oder Vasodilatoren behandelt wurden, sich mehr erholten (1996). Ebenso haben Patienten, deren Hörvermögen sich besserte, ein schlechteres initiales Audiogramm. Leider wurde hier versäumt, die Therapiegruppen (Steroide vs. Vasodilatoren) genauer zu unterscheiden und genaue Ergebnisse zu nennen.

Busaba und Rauch untersuchten bei ihren 65 Patienten die auditorisch evozierten Hirnstammpotentiale (BERA= brainstem electric response audiometry) und kamen zu dem Ergebnis, dass die mit Corticoid behandelten Patienten und einer zusätzlichen pathologischen BERA in nur 56% der Fälle eine Hörerholung zeigten, wohingegen 83% der Patienten mit einer Steroidtherapie und einer unauffälligen BERA sich verbesserten ($p < 0,05$). Bei den Patienten, die keine Steroidtherapie erhielten, war unter denjenigen mit einer pathologischen BERA die Verbesserungsrate bei 20%, bei unauffälliger BERA zeigten jedoch 41% der Patienten eine Hörverbesserung ($p = 0,09$). Daraus schlossen Busaba und Rauch: Ob pathologische oder unauffällige BERA, in jedem Fall zeigten mit Steroid behandelte Patienten eine bessere Erholungsrate als Patienten ohne diese Therapie.

Veldman et al. analysierten 1993 bei ihren 31 Hörsturzpatienten die Seren und fanden bei 65% kreuzreagierende Antikörper. Die Steroidtherapie zeigte sich bei diesen Patienten effektiver als gar keine Therapie.

Cinamon bildete in seiner prospektiven Doppel-Blind-Studie vier Behandlungsgruppen mit insgesamt 41 Patienten (2001). Die erste Gruppe erhielt Prednison (Tabletten), die zweite ein Placebo (Tabletten), die dritte eine Carbogen-Inhalation und die vierte eine Raumlufteinhalation. Alle 4 Gruppen wurden fünf Tage lang behandelt. Es wurden am 1. und am 6. Tag sowie zu späteren Zeitpunkten Audiogramme angefertigt. Der Vergleich zwischen den verschiedenen Therapien ergab, dass weder Carbogen-Inhalation noch Prednison einen therapeutischen Vorteil gegenüber der Placebo-Gabe besitzen.

Im „Eye and Ear Hospital“ in Pittsburgh wurden 1993 die Daten von 41 Hörsturzpatienten retrospektiv betrachtet (Grandis et al.). Die Therapie bestand aus systemischer Steroidgabe, täglicher Histamin-Infusion und Carbogen-Inhalation. 55% zeigten eine Hörverbesserung, welche als Anstieg um 10 dB in irgendeiner Frequenz definiert wurde. In Anbetracht der spontanen Heilungsrate schloss die Forschergruppe um Grandis, dass ihr Therapie-Regime in der behandelten Gruppe ineffektiv war.

109 Patienten wurden von Wilkins et al. mit einer „geballten Ladung“ („shotgun regimen“) von Medikamenten behandelt (1987). Dieses beinhaltete Dextran, Histamin, Hypaque, Diuretika, Steroide, Vasodilatoren und Carbogen-Inhalation. 33 Patienten erhielten das komplette Protokoll, 76 Patienten nur einen Teil davon. Bei Patienten, die das komplette Regime bekommen haben, wurde eine Verbesserung (größer als 10dB) bei 52% beobachtet, innerhalb der anderen Gruppe konnten sich 54% der Patienten erholen. Zum einen lässt sich daraus schließen, dass keine signifikante Differenz zwischen dem kompletten und dem unvollständigen Protokoll existiert. Zum anderen zeigte sich, dass es keinen Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Therapie gibt. In

dieser Studie ist leider nicht ersichtlich, ob und in wie weit die verwendeten Medikamente interferieren und welche Wirkungen auf das Gehör die einzelnen Medikamente im Vergleich besitzen.

Eine kontrollierte retrospektive nichtrandomisierte Studie von Kitajiri et al. (2002) beschäftigt sich mit der Effektivität von Steroiden bei einem Hörsturz im niederfrequenten Bereich. Die Kontrollgruppe, die aus 36 Patienten bestand, bekam eine Therapie aus ATP-Lösung, Kallidinogenase und Cyanocobalamin. Die 42 anderen Hörsturzpationen erhielten zusätzlich zu den genannten Medikamenten Steroide. Wirft man einen Blick auf die Heilungsrate, so konnte kein signifikanter ($p=0,83$) Unterschied zwischen der Kontrollgruppe (Heilungsrate bei 81%) und der Steroid-Gruppe (79%) festgestellt werden. Die Verbesserungsrate war in beiden Gruppe sogar gleich hoch (83%). Ferner konnte kein signifikanter Unterschied der Zeit vom Therapiestart bis zur Besserung der Symptome zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden. Diese Studie zeigt somit auf, dass Steroide keine Effektivität bei der Therapie des Hörsturzes besitzen.

Kanzaki et al. untersuchte 1980-1985 insgesamt 183 Patienten mit Hörsturz (1988). Der Einfluss einer Steroidtherapie wurde bei solchen Patienten untersucht, bei denen der durchschnittliche Hörverlust über fünf Frequenzen (von 250 bis 4000 Hz) zwischen 40 und 90 dB lag. Weder bei der Heilungsrate noch bei der Verbesserungsrate konnte eine signifikante Differenz zwischen den ohne Steroid therapierten und den mit Steroid behandelten Hörsturzpationen gefunden werden. Dieses Ergebnis wird mit der Vielfalt an pathogenetischen Mechanismen des Hörsturzes erklärt. Auch hier zeigt sich, dass die Steroidtherapie ohne Erfolg ist.

In einer Arbeit von Huang et al. (1989) wurden die gängigen Therapieschemata verglichen. Das Ergebnis war, dass obwohl vielerlei Faktoren für eine gute Prognose verantwortlich gemacht werden können, keine der Therapie-Regime

ein konstant besseres Ergebnis als die spontane Erholungsrate von 65% (beobachtet von Mattox und Simmons 1977) hervorbringt.

1999 wurde von Haberkamp und Tanyeri ein Literaturvergleich durchgeführt. Sie wollten eine eventuelle Übereinstimmung in der Wirksamkeit der Therapien beim plötzlichen idiopathischen Hörverlust ermitteln. Mit Hilfe der Medline Datenbanken wurde Literatur von 1966 bis 1999 zusammengetragen. Ein Augenmerk wurde speziell auf die einzelnen Therapiemodalitäten sowie das Studiendesign (randomisiert, prospektiv etc.) gelegt. Es wurden sowohl Studien mit Menschen, als auch Tierversuche - wegen der kleinen Zahl an Untersuchungen mit Menschen - miteinbezogen. Haberkamp und Tanyeri kamen zu dem Schluss, dass keine Übereinstimmung in der erfolgreichen Therapie des Hörsturzes existiert: randomisierte Kontrollstudien haben die Wirksamkeit von systemischen Steroiden demonstriert; Follow-Up-Studien haben jedoch den Benefit einer Steroidtherapie wiederum in Frage gestellt.

In unserer Studie bestand von vornherein ein Unterschied zwischen den Patienten, die eine Steroidtherapie erhielten, und den mit anderen Substanzen behandelten Patienten. So hatten die Ersten einen anfänglichen Hörverlust von durchschnittlich 71,0 dB, die anderen von 40,6 dB. Trotz dieses signifikanten Unterschiedes und dem folglich größeren Potential zur Hörverbesserung bei den Steroidpatienten, betrug die durchschnittliche Erholung nur 13,8 dB. Ohne Steroidtherapie steigerten sich die Patienten um durchschnittlich 14,0 dB pro untersuchter Frequenz.

Um dieses unterschiedliche Anfangslevel auszugleichen, wurden aus der Gruppe, die keine Steroide erhalten hatte, eine Untergruppe aus 37 Patienten gebildet. Diese hatten einen anfänglichen Hörverlust von durchschnittlich (arithmetischer Mittelwert) 63,4 dB. Zum Vergleich zeigte die „Steroid-Gruppe“ mit 26 Patienten einen anfänglichen Hörverlust von anfangs 65,3 dB. Zog man nun aber die Differenz zwischen anfänglichem und abschließendem Audiogramm heran, so sah man bei den mit Steroiden Behandelten einen

durchschnittlichen Anstieg des Hörvermögens um 14,8 dB, bei der anderen Gruppe dagegen sogar um 25,8 dB.

Beim Vergleich dieser in ihrem anfänglichen Hörvermögen ähnlichen Gruppen wird deutlich, dass die Steroide keinen positiven Einfluss auf die Hörentwicklung haben.

Einfluss der Steroidtherapie in Abhängigkeit des Antikörperstatus

Speziell in dieser Untersuchung wurden zunächst die Patienten in eine antikörperpositive und eine antikörpernegative Gruppe unterteilt. In diesen beiden Gruppen wurden jeweils die mit bzw. ohne Steroid behandelten Personen verglichen. Es zeigt sich, dass in der antikörpernegativen Gruppe kein signifikanter Unterschied zwischen den mit und den ohne Steroid therapierten Patienten existiert. Die durchschnittliche Hörverbesserung lag in der Steroidgruppe bei 15,3 dB, in der anderen Gruppe bei 16,0 dB.

In der antikörperpositiven Gruppe stellt sich heraus, dass die durchschnittliche Hörerholung in der Steroidgruppe bei 11,9 dB und in der Gegengruppe bei 11,8 dB lag. Ein signifikanter Unterschied ist hier also ebenfalls nicht erkennbar.

Beachtet werden muss, dass ASA und andere Antikörper gegen Zytoskeleton-Antigene zu den natürlich vorkommenden Antikörpern gehören, die bei einer Aktivierung des Immunsystems z.B. im Rahmen einer Infektion geboostert werden. Die Antikörper haben also keine pathogenetische Bedeutung, sondern sind möglicherweise ein Hinweis auf eine durchgemachte oder persistierende Infektion. Diese natürlich vorkommenden Antikörper sprechen auch nicht auf eine immunsuppressive Therapie an.

Interessant ist, dass auch bei Patienten mit Antiphospholipidantikörpern kein positiver Effekt der Steroidtherapie beobachtet werden konnte, sondern sich das Hörvermögen sogar um 6,9 dB verschlechterte. Dies passt dazu, dass generell beim APS Steroide oder eine immunsuppressive Therapie keinen Effekt hat (von Landenberg et al.), sondern hier eher eine Therapie mit

Antikoagulantien indiziert ist. Betrachtete man den Einfluss der Corticoidtherapie auf das Hörvermögen von Patienten mit Antikeratinantikörpern, so konnte man keinen signifikanten Einfluss feststellen.

Bei Patienten mit Antisarkolemmantikörpern zeigte sich die Tendenz, dass sich das Hörvermögen ohne Corticoidtherapie um 9,9 dB, mit Corticoiden jedoch um 18,5 dB verbesserte. Deutlicher war dieser Unterschied bei Patienten mit Antilamininantikörpern: Ohne Corticoidtherapie stieg das Hörvermögen um 11,0 dB, mit Corticoiden steigerte sich dieses Ergebnis auf den dreifache Wert von 33,0 dB. Die beiden zuletzt genannten Ergebnisse waren statistisch - wegen der geringen Patientenzahlen - zwar nicht signifikant, jedoch lässt sich bei diesen beiden Patientengruppen ein tendenzieller Vorteil der Corticoidtherapie erkennen.

Auch bei den Patienten mit einer „echten“ autoimmunen Reaktion, d.h. dem eindeutigen Nachweis von ANA hatten die Steroide keinen signifikanten Einfluss, wobei aber zu berücksichtigen ist, dass nur 5 Patienten zu der ANA positiven Gruppe gehörten und von diesen nur einer Steroide erhielt.

Schlussfolgerung und Ausblick

Aus den in dieser Arbeit vorgestellten Daten können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- A) Die Ätiologie des Hörsturzes ist und bleibt ungeklärt. Es fanden sich jedoch Parameter, die im Zusammenhang mit dem Hörsturz stehen und einen Einfluss auf die Entstehung eines Hörsturzes haben könnten:
1. Das Alter: Je älter die betroffenen Patienten waren, desto schwerer war der eingetroffene Hörverlust.
 2. Der Blutdruck: Je höher der systolische Blutdruckwert des Patienten war, desto höher war die erlittene Hörminderung.
 3. Der Antikörperstatus: Patienten mit einer seronegativen Autoimmunreaktion hatten eine bessere Hörentwicklung als Patienten mit einer positiven Autoantikörperreaktion, d.h. der Nachweis von Autoantikörpern ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen hinsichtlich der Hörentwicklung. Es gibt jedoch keinen Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen hinsichtlich des anfänglichen Hörverlusts.

Bei anderen untersuchten Parametern konnte kein Zusammenhang zur Entstehung des Hörsturzes und der weiteren Hörentwicklung gefunden werden:

1. Rheologische Kriterien: Die untersuchten rheologischen Parameter, wie Hämoglobin und Hämatokrit, zeigten keinen Einfluss auf den Hörsturz und seinen weiteren Verlauf.
2. Der Body-Mass-Index (BMI): Auch hier konnten wir keinen Hinweis für einen Einfluss des BMI auf die Entwicklung eines Hörsturzes feststellen.

B) Einfluss einer Steroidtherapie

Das Konzept, dass die Steroidtherapie einen suppressiven Einfluss auf das immunologische Geschehen beim Hörsturz nehmen könnte und damit das Hörergebnis verbessert, konnten wir in der vorliegenden Studie nicht bestätigen. Im Vergleich zu einer „gematchten“ Kontrollgruppe zeigte sich bei ausgeprägtem Hörverlust eher sogar eine Verschlechterung unter der Steroidtherapie. Der Einfluss des Antikörperstatus auf den Effekt einer Steroidtherapie muss differenziert betrachtet werden. Während sich bei Patienten mit Antilamininantikörper und in geringerem Maße auch mit Antisarkolemmantikörper ein positiver Effekt ergab, scheint bei Patienten mit Antiphospholipidantikörper eine Steroidtherapie sogar kontraindiziert zu sein.

C) Ausblick

Bei genauerer Recherche in der Literatur stellt man fest: Der Einfluss von Autoantikörpern aber auch der Steroidtherapie auf den Hörsturz bleibt umstritten. Die meisten Studien befassen sich mit der Auswertung von vorhandenen Daten und sind somit - wie auch die vorliegende Arbeit - retrospektiven Charakters. Die Patienten wurden mit einem Therapieschema behandelt, ohne dass bei ihnen der Antikörperstatus bekannt war. Deswegen wären weitere doppelblinde kontrollierte Studien unter Einbeziehung des Autoantikörperstatus dringend indiziert.

Zusammenfassung

Folgende Ergebnisse lassen sich festhalten:

- Je höher das Alter des Patienten und je höher der systolische Blutdruck, desto schwerwiegender der Hörverlust.
- Patienten mit einer seronegativen Autoimmunreaktion haben eine erkennbar bessere Hörentwicklung als Patienten mit einer seropositiven Reaktion. Mit Hilfe von serologischen Untersuchungen lässt sich daher möglicherweise die weitere Prognose besser abschätzen.
- Es besteht eine gewisse Korrelation zwischen dem Nachweis von Autoantikörpern und dem Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen, insbesondere einer Steroidtherapie: Bei Patienten mit Antiphospholipidantikörpern ist eine Corticoidtherapie eher kontraindiziert. Patienten mit Antilamininantikörper und Antisarkolemmantikörper scheinen dagegen von dieser Therapieform zu profitieren.
- Bei ausgeprägtem Hörverlust sollte tendenziell auf eine Steroidtherapie verzichtet werden, da diese die Hörentwicklung negativ zu beeinflussen scheint.
- In der Zukunft wäre eine prospektive placebo-kontrollierte Studie unter Einbeziehung des Antikörperstatus sinnvoll.

Quellen

Alexiou C., Arnold W., Fauser C., Schratzensteller B., Gloddek B., Fuhrmann S., Lamm K. (2001)

Sudden sensorineural hearing loss: does application of glucocorticoids make sense?

Arch-Otolaryngol-Head-Neck-Surg. 127 (3), 253-258

Andries S., Casamayou L., Sempoux C., Burlet M., Reding R., Bernard-Otte J., Buts J.P., Sokal E. (2001)

Posttransplant immune hepatitis in pediatric liver transplant recipients: incidence and maintenance therapy with azathioprine.

Transplantation 72(2), 267-272

Arnoldner M., Rasinger G.A., Türk R. (1983)

Änderung des Krankheitsbildes Hörsturz und dessen Therapie in den letzten 20 Jahren.

Laryngo Rhino Otol 62, 402-404

Asada Y., Suzuki H., Nakabayashi S., Furukawa M. (1998)

High-dose steroid therapy for sudden deafness – efficacy in severe cases

Nippon.Jibiinkoka-Gakkai-Kaiho 101(9), 1069-1074

Baujat B., De-Minteguiaga C., Lecanu J.B., Herman P., Tran-Ba-Huy P. (2002)
Is sudden sensorineural hearing loss a therapeutic emergency? Early results in a prospective cohort of 136 patients.

Ann-Otolaryngol-Chir-Cerviofac. 119(1), 3-11

Boulassel M.R., Deggouj N., Gersdorff M., Tomasi J.P. (2001)

Inner ear autoantibodies and their targets in patients with autoimmune inner ear diseases.

Acta-Otolaryngol. 121(1), 28-34

Boulassel M.R., Guerit J.M., Denison S., de-Tourtchaninoff M., Wenderickx L., Botterman N., Deggouj N., Gersdorff M., Tomasi J.P. (2001)

No evidence of auditory dysfunction in guinea pigs immunized with myelin P0 protein.

Hear.Res. 152 (1-2), 10-16

Busaba N.Y., Rauch S.D. (1995)

Significance of auditory brain stem response and gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for idiopathic sudden sensorineural hearing loss.

Otolaryngol-Head-Neck-Surg. 113 (3), 271-275

- Byl F.M. (1984)
Sudden hearing loss: eight years` experience and suggested prognostic table.
Laryngoscope 94, 647-661
- Cadoni G., Fetoni A.R., Agostino S., De-Santis A., Vulpiani P., Manna R., Ottaviani F. (2001)
Role of endothelial autoantibodies in the pathogenesis of sudden hearing loss.
Acta-Otorhinolaryngol-Ital 21(3), 138-143
- De Capua B., De Felice C., D'Onza M., De Lauretis A., Monaco G., Cosentino G., Tassi R., Gistri M., Passali D. (2001)
Idiopathic sudden hearing loss: role of the posterior communicating cerebral arteries of the Willis' circle.
Acta-Otorhinolaryngol-Ital. 21(3), 144-150
- Cinamon U., Bendet E., Kronenberg J. (2001)
Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study.
Eur-Arch-Otorhinolaryngol. 258(9), 477-480
- Desloovere C., Meyer-Breiting E., von Ilberg C. (1988)
Randomisierte Doppelblindstudie zur Hörsturztherapie: Erste Ergebnisse.
HNO 36(10), 417-422
- Fetterman B.L., Saunders J.E., Luxford W.M. (1996)
Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss.
Am-J-Otol. 17(4), 529-536
- Friedrich G. (1985)
Zur Ätiologie und Pathogenese des Hörsturzes.
Laryngo Rhino Otol 64, 62-66
- Garcia-Berrocal J.R., Ramirez-Camacho R., Vargas J.A., Millan I. (2002)
Does the serological testing really play a role in the diagnosis immune-mediated inner ear disease?
Acta-Otolaryngol. 122(3), 243-248
- Garcia-Callejo F.J., Orts-Alborch M.H., Morant-Ventura A., Marco-Algarra J. (2002)
Sordera subita neurosensorial, síndrome de hiperviscosidad sanguínea y diabetes mellitus.
Acta-Otorrinolaringologica-espanola 53(3), 221-224
- Gerhardt H.J. (1992)
Zur Standardisierung der Befunderhebung und Ergebnissauswertung beim „Hörsturz“.
HNO-Praxis 11, 239-240

- Grandis J.R., Hirsch B.E., Wagener M.M. (1993)
Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss.
Am-J-Otol. 14(2), 183-185
- Haberkamp T.J., Tanyeri H.M. (1999)
Management of idiopathic sudden sensorineural hearing loss.
Am-J-Otol. 20(5), 587-592
- Heller U., Becker E.W., Zenner H.P., Berg P.A. (1998)
Häufigkeit und klinische Relevanz von Antikörpern gegen Phospholipide,
Serotonin und Ganglioside bei Patienten mit Hörsturz und progredienter
Innenohrschwerhörigkeit.
HNO 46 (6), 583-586
- Hesse G., Hesch R.D. (1986)
Bewertung von Risikofaktoren bei verschiedenen Formen der
Innenohrschwerhörigkeit.
HNO 34, 503-507
- Hülse M., Herrmann C. (1983)
Katamnestic Untersuchungen zur Prognose des behandelten Hörsturzes.
Laryngo Rhino Otol 62, 315-316
- Huang T.S., Chan S.T., Ho T.L., Su J.L., Lee F.P. (1989)
Hypaque and steroids in the treatment of sudden sensorineural hearing loss.
Clin-Otolaryngol. 14(1), 45-51
- Kanzaki J., Taiji H., Ogawa K. (1988)
Evaluation of hearing recovery and efficacy of steroid treatment in sudden
deafness.
Acta-Otolaryngol-Supplementum 456, 31-36
- Kawabata I., Yagi M., Kawashima T., Honma T., Takahashi N. (1994)
Sudden deafness in the elderly
Nippon-Jibiinkoka-Gakkai-Kaiho. 97(2), 233-239
- Kitajiri, Shin-ichiro; Tabuchi, Keisaku; Hiraumi, Harukazu; Hirose, Tomoko;
(2002)
Is corticosteroid therapy effective for sudden-onset sensorineural hearing loss
at lower frequencies?
Arch-Otolaryngol-Head-Neck-Surg. 128(4), 365-367
- Kitamura K., Doi K., Takeda N., Mishiro Y., Okusa M., Kubo T. (1996)
Statistical analysis of recovery from sudden deafness among treatment groups.
Nippon-Jibiinkoka-Gakkai-Kaiho. 99(11), 1676-1683

Klein R., Maisch B., Kochsiek K., Berg P.A. (1984)
demostration of organ specific antibodies against heart mitochondria (anti -M7)
in sera from patinets with some forms of heart diseases.
Clin Exp Immunol 58, 283

Klein R., Berg P.A. (1995)
High incidence of antibodies to 5-hydroxytryptamine, gangliosides and
phospholipids in patients with chronic fatigue and fibromyalgia syndrome and
their relatives: Evidence for a clinical entity of both disorders.
Eur J Med Res 1, 21-26

Klemm E., Schaarschmidt W. (1989)
Epidemiologische Erhebungen zu Hörsturz, Vestibularisstörungen und
M.Menièrè
HNO-Praxis 14, 295-299

Kopke R.D., Hoffer M.E., Wester D., O'Leary M.J., Jackson R.L. (2001)
Taegted topical steroid therapy in sudden sensorineural hearing loss.
Otol-Neurotol. 22(4), 475-479

von Landenberg P., von Landenberg C., Scholmerich J., Lackner K.J. (2001)
Das Antiphospholipidsyndrom. Pathogenese, molekulare Grundlagen und
klinische Aspekte.
Med-Klin. 96(6), 331-342

Leong H.K., Loh K.K. (1991)
Prognostic factors in idopathic sudden hearing loss.
Ann-Acad-Med-Singapore 20(5), 624-627

Luckhaupt H., Bertram G., Rose K.G., (1983)
Immunologische, virologische und laborchemische Parameter beim Hörsturz
Arch Otorhinolaryngol Suppl II, 182-183

Mackay, I.R., Ritts R.E. (1979)
WHO handbook of immunological techniques p. II, 9 World Health
Organisation, Geneva.

Mattox D.E., Simmons F.B. (1977)
Natural history of sudden sensorineural hearing loss.
Ann-Otol-Rhinol-Laryngol. 86, 463-480

Michel O., Jahns T., Joost-Enneking M., Neugebauer P., Streppel M., Stennert
E. (2000)
Das antiphlogistisch-rheologische Infusionsschema nach Stennert in der
Behandlung von kochleovestibulären Störungen.
HNO 48(3), 182-188

- Minoda R., Masuyama K., Habu K., Yumoto E. (2000)
Initial steroid hormone dose in the treatment of idiopathic sudden deafness.
Am-J-Otol. 21(6), 819-825
- Mom T., Avan P., Gilain L. (2002)
Idiopathic sudden deafness.
Rev-Med-Interne 23(3), 292-307
- Morgenstern C., Setz J., Jesdinsky J., Vosteen K.H. (1983)
Zur Therapie des akuten Hörverlustes.
HNO 31, 128-131
- Mosnier I., Bouccara D., Atassi-Dumont M., Sterkers O. (1998)
Traitements des surdités brusques: étude rétrospective de 144 cas.
Rev-Laryngol-Otol-Rhinol. 119(2), 119-128
- Naumann A., Hempel J.M., Schorn K. (2001)
Nachweis einer humoralen Immunreaktivität gegen Innenohrproteine bei
Patienten mit einer sensorineuralen Schwerhörigkeit.
Laryngorhinootologie 80 (5) 237-244
- Ogawa H. (2001)
Acute sensorineural hearing loss in 277 outpatient cases.
Nippon-Jibiinkoka-Gakkai-aiho 104(10), 1034-1043
- Ottaviani F., Cadoni G., Marinelli L., Fetoni A.R., De-Santis A., Romito A.,
Vulpiani P., Manna R. (1999)
Anti-endothelial autoantibodies in patients with sudden hearing loss.
Laryngoscope 109(7 Pt 1), 1084-1087
- Pirodda A., Ferri G.G., Mudugno G.C., Borghi C. (2001)
Systemic hypotension and the development of acute sensorineural hearing loss
in young healthy subjects.
Arch-Otolaryngol-Head-Neck-Surg. 127(9), 1049-1052
- Poser R., Hirche H., (1993)
Randomisierte Doppelblindstudie zur Hörsturztherapie.
HNO 40, 396-399
- Racic G., Petri N.M., Andric D. (2001)
Hyperbaric oxygen as a method of therapy of sudden sensorineural hearing
loss.
Int-Marit-Health. 52 (1-4), 74-84
- Schmolke B., Hörmann K. (1990)
Vaskuläre Risikofaktoren beim Hörsturz und ihre Häufigkeit in der
Normalbevölkerung.
HNO 38, 440-445

- Scholl Gunther (1990)
 Vergleichende immunologische Untersuchungen bei Patienten mit Innenohrerkrankungen unbekannter Ätiologie.
 Inaugural-Dissertation der Med. Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- Schweinfurth J.M., Cacace A.T., Parnes S.M. (1997)
 Clinical applications of otoacoustic emissions in sudden hearing loss.
 Laryngoscope 107, 1457-1463
- Selmani Z., Pyykkö I., Ishizaki H., Marttila T.I. (2001)
 Cochlear blood flow measurement in patients with Meniere's disease and other inner ear disorders.
 Acta-Otolaryngol-Suppl. 545, 10-13
- Shiraishi T., Kubo T., Okumura S., Naramura H., Nishimura M., Okusa M., Matsunaga. (1993)
 Hearing recovery in sudden deafness patients using a modified defibrinogation therapy.
 Acta-Otolaryngol.Supplementum 501, 46-50
- Strauss P., Kunkel A. (1977)
 Grenzstrang oder Infusionsbehandlung beim Hörsturz.
 Laryngo Rhino Otol 56, 366-371
- Suckfull M., Mees K. (1998)
 Hemoconcentration as a possible pathogenic factor of sudden hearing loss.
 Eur-Arch-Otorhinolaryngol. 255(6), 281-284
- Suckfull M. (2002)
 Heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation apheresis: a new therapeutic concept in the treatment of sudden hearing loss.
 Ther-Apher. 5(5), 377-383
- Suckfull M., Wimmer Ch., Reichel O., Mees K., Schorn K. (2002)
 Hyperfibrinogemia as a risk factor for sudden hearing loss.
 Otol-Neruotol 23(3), 309-311
- Tran-Ba-Huy P. (2002)
 Endolymphatic deafness: a particular variety of cochlear disorder.
 ORL-J-Otorhinolaryngol. Relat-Spec. 64(2), 120-124
- Trune D.R., Kempton J.B. (2001)
 Aldosterone and prednisolone control of cochlear function in MRL/MpJ-Fas(lpr) autoimmune mice.
 Hear-Res. 155(1-2), 9-20

- 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.
Otol-Neurotol. 23(3), 301-308
- Veldman J.E., Hanada T., Meeuwsen F. (1993)
Diagnostic and therapeutic dilemmas in rapidly progressive sensorineural hearing loss and sudden deafness. A reappraisal of immune reactivity in inner ear disorders
Acta Otolaryngol 113, 303-306
- Veltri R.W. Wilson W.R., Sprinkle P.M., Rodman S.M., Kavesh D.A. (1981)
The implication of viruses in idiopathic sudden hearing loss: Primary infection or reactivation of latent viruses?
Otolaryngol Head Neck Surg 89, 137-141
- Wilkins S.A. Jr., Mattox D.E., Lyles A. (1987)
Evaluation of a „shotgun“ regimen for sudden hearing loss.
Otolaryngol-Head-Neck-Surg. 97(5), 474-480
- Wilson W.R., Veltri R.W., Laird N. (1983)
Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden hearing loss.
Otolaryngol Head Neck Surg 91, 653-658
- Wissen I., Aziz M.Y. (1981)
Erfahrungen in der Therapie der akuten Innenohrschwerhörigkeit mit niedermolekularem Dextran, Pentoxifyllin und Nikotinsäure.
Laryngol-Rhinol-Otol. 60(7), 361-363
- Wu, Chen-Chi; Young, Yi-Ho (2002)
Vestibular evoked myogenic potentials are intact after sudden deafness.
Ear-Hear. 23(3), 235-238
- Yanagita N., Nakashima T., Ueda H. (1992)
Treatment of sudden deafness.
Auris Nasis Larynx (Suppl I) 19, 45-53
- Zanetti F.R., Plester D., Klein R., Bursa-Zanetti Z., Berg P.A. (1989)
Anti-Laminin antibodies in inner ear diseases: a potential marker for infectious and post-infectious processes.
Arch-Otorhinolaryngol. 246(2), 100-104
- Zastrow G., Arndt H.J. (1987)
Klinik und Therapie des Hörsturzes. Nach dem Patientengut der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik der Städtischen Kliniken Wiesbaden aus den Jahren 1974 bis 1982.
Laryngo Rhino Otol 66, 237-241

Danksagung

Ich möchte allen Menschen danken, die mir im Großen und Kleinen zur Fertigstellung dieser Arbeit verholfen haben.

Ganz herzlichen Dank an Frau Prof. Dr. Klein, die eine Ansprechpartnerin in allen Fragen war. Sie vermochte es immer wieder, mit ihrer freundlichen ruhigen Art und Ihren kompetenten Ratschlägen mich ein Stück näher meinem Ziel entgegenzubringen.

Großen Dank auch an Dr. Bless, der mit seinen Ideen den Grundstein zu dieser Arbeit lieferte.

Meinen Dank gebührt auch Prof. Dr. Schwabe, welcher mit statistischem Sachverstand jegliches Zahlenwirrwarr beiseite schaffte.

Vielen Dank auch an alle Mitarbeiter des immunologischen Labors, die mit ihrer Bearbeitung und Auswertung der Seren eine Grundlage für die erhaltenen Ergebnisse lieferten.

Ich möchte mich auch bei allen Mitarbeitern der HNO-Klinik bedanken. Speziell bei allen Audiometristen/innen, die mit ihren Audiogrammen die Hörverläufe dokumentierten.

Meiner Familie möchte ich für alle mentale und emotionale Unterstützung danken, die ich bis heute erleben darf.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Andy Marcel Weidner
Geburtstag: 22.02.1977
Geburtsort: Ostfildern

Schulbildung

1983-1987 Grundschohle Stuttgart - Degerloch
1987-1996 Wilhelmsgymnasium Stuttgart - Degerloch
19.06.1996 Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

10/1996 - 10/1997 Krankenpflegehelfer Station Q; BGU Tübingen

Studium

WS 97/98 - SS 99 Vorklinischer Abschnitt an der EKU Tübingen
SS 1999 Ärztliche Vorprüfung
WS 99/00 - SS 02 Klinischer Abschnitt an der EKU Tübingen
SS 2000 1. Staatsexamen
SS 2002 2. Staatsexamen
10/02 – 11/03 Praktisches Jahr am Diakonissen-KH Karlsruhe
11.11.2003 3. Staatsexamen

Famulaturen

02 - 03/2000 Kreis-KH Reutlingen Abteilung Innere Medizin
02 - 03/2001 HNO - Praxis Dr. Hellstern Pfullingen
07 - 08/2001 Hautklinik Universität Tübingen
09/2001 Kantonsspital Basel Abteilung Neurologie

Promotion

Seit 07/2000 UKT Tübingen: Innere Medizin Abt II: Prof. Dr. Klein
& HNO – Klinik Prof. Dr. Zenner