

**Untersuchungen zur Mikrozirkulation unter dem Einfluß einer
rheologisch-antiphlogistischen Infusionstherapie bei Patienten
mit akuter einseitiger Schallempfindungsschwerhörigkeit**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Christoph Haremsa
aus Essen

Gießen 2002

Aus dem medizinischen Zentrum für Hals-, Nasen-,
Ohren- und Augenheilkunde
Hals-, Nasen- und Ohrenklinik
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen
Direktorin: Frau Prof. Dr. H. Glanz

Gutachterin: Frau Prof. Dr. H. Glanz

Gutachter: Prof. Dr. R. Matthias

Tag der Disputation: 19.11.2002

1. EINLEITUNG	1
1.1 Problemfeld.....	1
2. MATERIAL UND METHODE	3
2.1 Patientengruppe und Kontrollgruppe.....	3
2.2 Das Laserdiffraktoskop.....	5
2.3 Der „Platelet Function Analyzer“ (PFA-100®).....	7
2.3.1 Aufbau.....	8
2.3.2 Meßzelle.....	8
2.3.3 Testprinzip.....	9
2.4 Untersuchungsmaterial und Versuchsablauf.....	10
2.4.1 Messungen in vivo.....	10
2.4.2 Messungen in vitro.....	12
2.5 Pentoxifyllin und Prednisolon.....	12
2.5.1 Pentoxifyllin.....	12
2.5.1.1 PTX Wirkung auf die EV.....	13
2.5.1.2 PTX Wirkung auf die TA.....	14
2.5.1.3 PTX Wirkung auf die Gefäßwand.....	14
2.5.1.4 PTX Wirkung auf den Fibrinogenspiegel.....	15
2.5.2 Prednisolon.....	15
2.6 Methoden zur Ermittlung von Hörverlust und Hörveränderung.....	17
2.6.1 Mittelwert des Hörverlustes in 7 Frequenzbereichen.....	18
2.6.2 Hörverlust bei 2 kHz.....	18
2.6.3 Artikulationsindex.....	18
2.6.4 Grad des Hörverlustes.....	19
2.7 Datenerfassung und statistische Analyse.....	19
3. ERGEBNISSE	21
3.1 Initialer Hörverlust, Hörgewinn und mögliche Prognosefaktoren.....	21
3.1.1 Mittelwert des Hörverlustes in 7 Frequenzbereichen.....	21
3.1.2 Hörverlust bei 2 kHz.....	22
3.1.3 Artikulationindex.....	23
3.1.4 Grad des Hörverlustes.....	23
3.1.5 Einfluß von Risikofaktoren und Begleitsymptomen auf den Hörverlust.....	25

3.1.6 Einfluß von Risikofaktoren und Begleitsymptomen auf die Hörerholung.....	27
3.2 Untersuchung der Erythrozytenverformbarkeit ex vivo	29
3.2.1 Erythrozytenverformbarkeit der Patientengruppe vor Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe.....	29
3.2.2 Erythrozytenverformbarkeit der Patientengruppe vor Therapie im Vergleich zur Patientengruppe nach dem 6. Tag der Therapie	31
3.2.3 Erythrozytenverformbarkeit der Patientengruppe am 3. Tag vor der Infusion im Vergleich zum 3. Tag nach der Infusion	32
3.2.4 Erythrozytenverformbarkeit der Patientengruppe am 6. Tag vor der Infusion im Vergleich zum 6. Tag nach der Infusion	34
3.2.5 Vergleich der Erythrozytenverformbarkeit der Patienten in Bezug auf den Schweregrad des Hörverlustes	36
3.2.6 Vergleich der Erythrozytenverformbarkeit der Patienten in Bezug auf den Therapieerfolg	37
3.3 Untersuchung der Erythrozytenverformbarkeit in vitro.....	39
3.4 Untersuchung der Thrombozytenaggregation.....	46
3.5 Untersuchung weiterer, die Mikrozirkulation beeinflussender Faktoren.....	49
4. DISKUSSION.....	53
4.1 Anatomie und arterielle Versorgung des Hörorgans.....	53
4.2 Historischer Rückblick und Pathogenese des Hörsturzes.....	56
4.2.1 Äußere und innere Membranruptur.....	57
4.2.2 Virusgenese.....	57
4.2.3 Mikrozirkulationsstörung.....	58
4.2.4 Immunpathologie.....	58
4.2.5 Transduktionsstörung.....	59
4.2.6 Endolymphhydrops.....	59
4.2.7 Weitere Theorien zur Pathogenese.....	59
4.3 Erythrozytenverformbarkeit als Determinante der Mikrozirkulation.....	61
4.4 Methoden zur Messung der Erythrozytenverformbarkeit.....	63
4.4.1 Mikropipettiermethode.....	63
4.4.2 Rheoskopie.....	63
4.4.3 Filtriermethoden.....	64
4.4.4 Ektazytometrie.....	64

4.4.5 Laserdiffraktoskopie.....	65
4.5 Methodenübersicht.....	66
4.6 Audiometrie.....	67
4.7 Erythrozytenverformbarkeit (EV).....	71
4.8 Thrombozytenaggregation (TA).....	77
4.9 Gefäßrisikofaktoren.....	78
4.10 Fibrinogen.....	80
4.11 Bedeutung der eigenen Ergebnisse.....	81
4.11.1 Erythrozytenverformbarkeit (EV).....	81
4.11.2 Thrombozytenaggregation (TA).....	82
4.11.3 Fibrinogen.....	83
4.11.4 Fettstatus.....	83
4.12 Ausblick.....	84
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	86
6. ANHANG	87
6.1 Scherkräftetabelle.....	87
6.2 Abkürzungen.....	88
7. LITERATURVERZEICHNIS	89

1. Einleitung

1.1 Problemfeld

Der Hörsturz ist die häufigste akute Funktionsstörung des Innenohres. Bis heute ist die Ätiologie des Hörsturzes unklar und wird kontrovers diskutiert. Unter den vielen Theorien zur Pathogenese des Hörsturzes ist die Mikrozirkulationsstörung am häufigsten vertreten. Die meisten Therapiekonzepte zielen auf eine Verbesserung der Mikrozirkulation. Das rheologisch-antiphlogistische Therapieprinzip mit Pentoxifyllin (PTX) und Prednisolon hat sich zwar in der Bundesrepublik Deutschland durchgesetzt, jedoch kann hier nicht von einer „evidence based medicine“ gesprochen werden. Es ist vielmehr die Erfahrung die zeigt, daß diese Therapie relativ gute Ergebnisse mit nur wenigen und gut beherrschbaren Komplikationen liefert [120, 80].

Determinanten der Mikrozirkulation sind vor allem die Plasmaviskosität, die Thrombozytenaggregation und die Erythrozytenverformbarkeit. Die Rolle der Erythrozytenverformbarkeit wird besonders deutlich bei der Betrachtung des Kapillaren- und Erythrozytendurchmessers. Da der Durchmesser der Kapillaren kleiner ist als der Durchmesser der Erythrozyten, müssen diese ihre äußere Form zur Passage der Kapillaren verändern können. Eine Störung der Mikrozirkulation im Bereich der distalen Endstrombahn der Cochlea soll durch eine Ischämie und Hypoxie zur Funktionsbeeinträchtigung auf der Ebene der Haarzellen führen. Folge ist die akute Hörminderung, die von Schwindel und Tinnitus begleitet sein kann.

Ziel dieser Arbeit ist zu überprüfen, ob Mikrozirkulationsstörungen in der Pathogenese des Hörsturzes involviert sind. Ein weiteres Ziel ist die Klärung der Frage, ob Parameter der Mikrozirkulation durch die pharmakologische Therapie mit Pentoxifyllin (PTX) und Prednisolon beeinflusst werden können. Ein Hauptaspekt ist dabei die Untersuchung der Erythrozytenverformbarkeit. Da der Durchmesser der Erythrozyten größer ist als der Durchmesser der Kapillaren in der Endstrombahn der Cochlea, müssen die Erythrozyten sich verformen, um die Kapillaren zu passieren. Je besser die Verformbarkeit der Erythrozyten, desto geringer der Strömungswiderstand und umso besser die Mikrozirkulation. Die Bestimmung und Auswertung der Thrombozytenaggregation, des Plasmafibrinogengehaltes, des Fettstatus, weiterer Laborparameter wie Harnsäure, Harnstoff, Gesamteiweiß und das kleine Blutbild, und der anamnestisch gewonnenen Informationen komplettieren die

Untersuchungen zur Mikrozirkulation bei den Patienten mit akuter Schallempfindungsschwerhörigkeit. Die Veränderung des Hörvermögens unter der Therapie wird erfasst und im Zusammenhang mit den Mikrozirkulationsparametern analysiert.

2. Material und Methode

2.1 Patienten- und Kontrollgruppe

In diese Studie wurden alle Patientinnen und Patienten aufgenommen, bei denen in der HNO Universitätsklinik Gießen die Diagnose Hörsturz gestellt wurde und die eine stationäre standardisierte Infusionstherapie mit Pentoxifyllin erhielten. Die Patienten nahmen nach einer umfassenden Aufklärung über die Studie freiwillig an dieser teil. Die Diagnose Hörsturz wurde wie folgt definiert [26, 84]:

- akute Schwerhörigkeit
- Schallempfindungsschwerhörigkeit
- einseitige Schwerhörigkeit
- unbekannte Ätiologie
- Tinnitus kann vorhanden sein
- Schwindel, Übelkeit und Erbrechen können initial vorhanden sein, dürfen aber nicht länger anhalten oder wiederholt auftreten
- keine Hirnnervenausfälle

Patienten mit gesicherten zusätzlichen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Herz- und Kreislauferkrankungen, Malignomen oder Schilddrüsenerkrankungen wurden nicht in die Studie aufgenommen. Ebenso wurden alle Patienten mit der Diagnose M. Menière oder Neuropathia vestibularis ausgeschlossen, um ein homogenes Krankheitsbild zu erfassen. Ein kurz vor dem Hörsturz durchgemachter viraler oder bakterieller Infekt führte zum Ausschluß aus der Studie, da der Fibrinogenspiegel bei einer Infektion ansteigt und es somit zu einer falschen Interpretation des Fibrinogenspiegels im Hinblick auf die Hörsturzgenese kommt. Auch schon vorbehandelte Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, da eine ambulant durchgeführte Therapie schon zu einer Veränderung der untersuchten Mikrozirkulationsparameter geführt haben könnte.

Innerhalb von 11 Monaten willigten 56 Patienten, welche diese Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie ein. Alle 56 Patienten erhielten eine standardisierte Infusionstherapie mit Pentoxifyllin. Eine Anzahl von 33 Patienten erhielt zusätzlich eine standardisierte Therapie mit Prednisolon. Das genaue Therapieschema ist in Tab. 2 , Kap. 2.4.1 dargestellt.

Die Kontrollgruppe wurde alters- und geschlechtsgleich ausgewählt und setzt sich aus 23 freiwilligen Probanden zusammen, bei denen keine organischen Erkrankungen bekannt sind. Das Hörvermögen mußte subjektiv als normal angegeben werden. In beiden Gruppen durfte innerhalb der letzten 14 Tage vor der Blutentnahme keine Infektionskrankheit aufgetreten und keine Medikamenteneinnahme erfolgt sein.

	Patientengruppe	Kontrollgruppe
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Akute einseitige Schallempfindungsschwerhörigkeit • Schwindel und Tinnitus nur initial • Keine Vorbehandlung • Keine organischen Erkrankungen • Keine frische oder kurz zurückliegende Infektion • Keine Hirnnervenausfälle 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine bekannte Hörstörung • Subjektiv normales Hörvermögen • Keine frische oder kurz zurückliegende Infektion • Keine Medikamenteneinnahme • Keine organischen Erkrankungen
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Beidseitige Schwerhörigkeit • Langsam progrediente Schwerhörigkeit • Schalleitungsschwerhörigkeit • Anhaltender Schwindel oder Tinnitus • Vorbehandlung des Hörsturz • Bekannte organische Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf Erkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen, Malignome) • Medikamenteneinnahme • Frische oder kürzlich zurückliegende Infektion • Hirnnervenausfälle 	<ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Hörstörungen • Frische oder kürzlich zurückliegende Infektion • Medikamenteneinnahme • Bekannte organische Erkrankung • Bereits stattgefundenener Hörsturz

Tab. 1: Ein- und Ausschlusskriterien von Patienten- und Kontrollgruppe

Die beiden Gruppen setzen sich nach Alter und Geschlecht folgendermaßen zusammen:

In der Patientengruppe waren 51,8% (n=29) weiblich, 48,2% (n=27) männlich. Die jüngste Patientin mit Hörsturz war 15 Jahre, der älteste 86 Jahre alt. Der Mittelwert des Alters lag bei 49,9 Jahren.

Die Kontrollgruppe setzt sich aus 52,2% (n=12) weiblichen und 47,8% (n=11) männlichen Probanden zusammen. Der jüngste Proband war 25 Jahre, der älteste 68 Jahre alt. Der Mittelwert des Alters in dieser Gruppe lag bei 48,6 Jahren.

Um vergleichbare Audiogramme der Kontrollgruppe anfertigen zu können, mußten alle Personen der Kontrollgruppe an dem gleichen Audiometriegerät erfasst worden sein, wie die Patienten. Da dieses Gerät in der HNO Universitätsklinik Gießen steht, und die Kontrollgruppe sich aus Personen aus verschiedenen Teilen der Bundesrepublik

zusammensetzt, wurde aus praktischen Gründen auf den Hörtest bei der Kontrollgruppe verzichtet. Anamnestisch durfte jedoch keine Hörstörung bekannt sein und es durfte auch kein Zustand nach Hörsturz bestehen.

2.2 Das Laserdiffraktoskop

Zur Bestimmung der Erythrozytenverformbarkeit (EV) wurde eine Methode angewandt, die 1992 von B. Schauf inauguriert wurde [99]. Es handelt sich dabei um die Methode der Laserdiffraktoskopie. Der Vorteil dieses Meßverfahrens gegenüber den in Kap. 4.4 erläuterten Verfahren liegt darin, daß in relativ kurzer Zeit (nur wenige Sekunden pro Messung) viele Messungen aus Vollblutproben mit einem niedrigen Meßfehler von ca. 1% durchgeführt werden können.

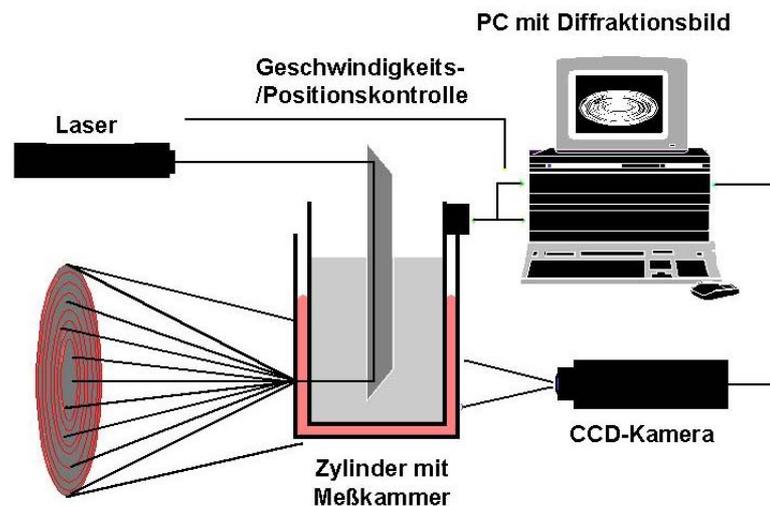


Abb. 1: Schematischer Aufbau des Laserdiffraktoskopes.

Das Laserdiffraktoskop (Abb. 1) besteht aus zwei lichtdurchlässigen Plexiglaszylindern, von denen der äußere statisch und der innere variabel drehbar ist. Zwischen beiden Zylindern befindet sich ein definierter Zwischenraum von 0,5 mm Breite, die Meßkammer. In dieser Meßkammer können durch Rotation des inneren Zylinders verschiedene Scherkräfte erzeugt werden. Vor Beginn der Messung wird eine definierte Menge an Suspension, bestehend aus

einem lösungsvermittelnden Agens und heparinisiertem Vollblut in diesen Zwischenraum appliziert, und somit den Scherkräften ausgesetzt.

Um die mittlere Verformbarkeit von allen in der Suspension vorhandenen Erythrozyten bei verschiedenen Scherkräften sichtbar zu machen, wird das Licht eines Helium-Neon Lasers über ein Prisma durch die Suspension geleitet. In Abhängigkeit von der Scherkraft und der Deformabilität der in der Suspension befindlichen Erythrozyten wird durch Beugung des Laserlichtes ein Diffraktionsbild auf einem Schirm erzeugt, welches mit der äußeren Form der Erythrozyten korreliert. In Ruhe befindliche Erythrozyten haben eine runde äußere Form, wodurch das Diffraktionsbild durch Beugung des Laserlichtes an den Erythrozyten ebenso eine runde Form erhält. Werden die in der Meßkammer befindlichen Erythrozyten Scherkräften ausgesetzt, so ändert sich die äußere Form der Erythrozyten von rund nach länglich oval. Dadurch wird auch das Licht des Lasers an den nun verformten Erythrozyten anders gebeugt, als an den runden Erythrozyten. Das entstandene Diffraktionsbild erscheint nun als ovale Ellipse auf dem Schirm. Die Beugung und Streuung des Laserlichtes durch die Leukozyten und Thrombozyten kann wegen des niedrigen Zahlenverhältnisses zu den Erythrozyten vernachlässigt werden.

Eine eingebaute CCD-Videokamera ermöglicht die kontinuierliche Aufzeichnung der auf diese Weise entstandenen Diffraktionsbilder. Ein Elektromotor, welcher den Antrieb für die Rotation des inneren Zylinders darstellt, erzeugt eine stetig steigende, 5-60 Sekunden dauernde Scherkraft in der Meßkammer mit Zwischenpausen von einer Sekunde. Die entstandenen Scherkräfte werden in Pascal angegeben. Ein angeschlossener Computer steuert die Erzeugung der Scherkräfte und wandelt nach der Messung das von der Kamera aufgenommene Videobild in geometrische Formen und somit mathematisch berechenbare Ellipsen um. Anhand des Durchmessers dieser Ellipsen kann nach Formel 1 der Elongationswert E berechnet werden [4, 5]:

$$E = \frac{\text{Durchmesser lange Achse} - \text{Durchmesser kurze Achse}}{\text{Durchmesser lange Achse} + \text{Durchmesser kurze Achse}} \quad (\text{Formel 1})$$

Ein Elongationswert von $E = 0$ bedeutet somit keine Verformung, die Erythrozyten sind rund. Ein zunehmender Elongationswert bedeutete eine zunehmende Verformung der Erythrozyten. In Abb. 2 sind noch einmal die Achsen der Ellipsen zur Berechnung des Elongationswertes dargestellt.

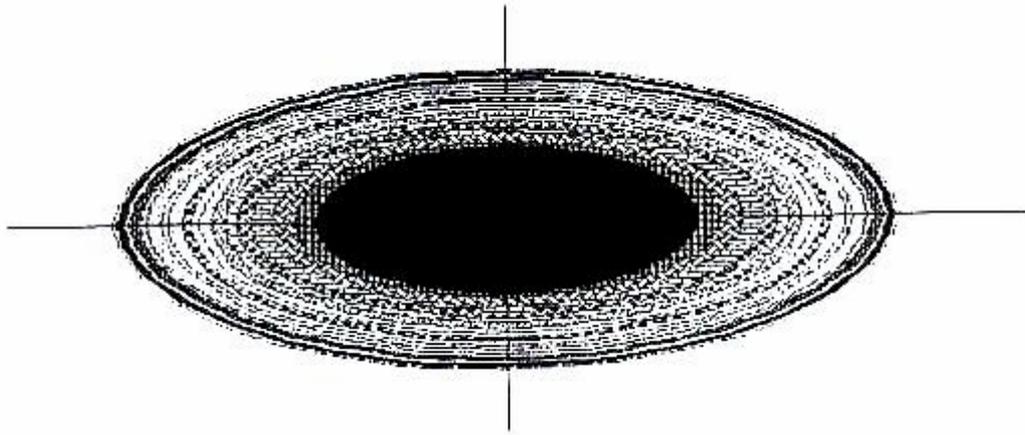


Abb. 2: Lange und kurze Achse des Diffraktionsbildes von Erythrozyten, welche Scherkräften ausgesetzt sind.

2.3 Der „Platelet Function Analyzer“ (PFA-100[®])

Der Platelet Function Analyzer (PFA-100[®]) ist ein mikroprozessorgesteuertes System zur orientierenden Untersuchung und Beurteilung der Thrombozytenaggregation (TA) und somit der primären Hämostase aus einer citratantikoagulierten Vollblutprobe.

Das Prinzip des PFA-100[®] wurde erstmals 1985 von Kratzer publiziert [54, 55]. Der damalige Prototyp mit dem Namen Thrombostat wurde weiter verbessert und als neue Version Thrombostat 4000 veröffentlicht. Im Jahr 1992 erwarb die Firma Baxter Diagnostics (heute DADE) die Technologie, überarbeitete sie weiter und brachte 1996 den PFA-100[®] auf den Markt [53].

2.3.1 Aufbau

Der PFA-100[®] besteht aus dem Meßinstrument und den Meßzellen (Abb. 3).

Das Meßinstrument beinhaltet einen Drucksensor zur Messung des Vakuums, einen Mikroprozessor zur Nachregulierung des Solldruckes und einen Schrittmotor. Der Schrittmotor treibt den Kolben einer Spritze an und erzeugt dadurch den korrekten Unterdruck in einem Vakuumkolben.

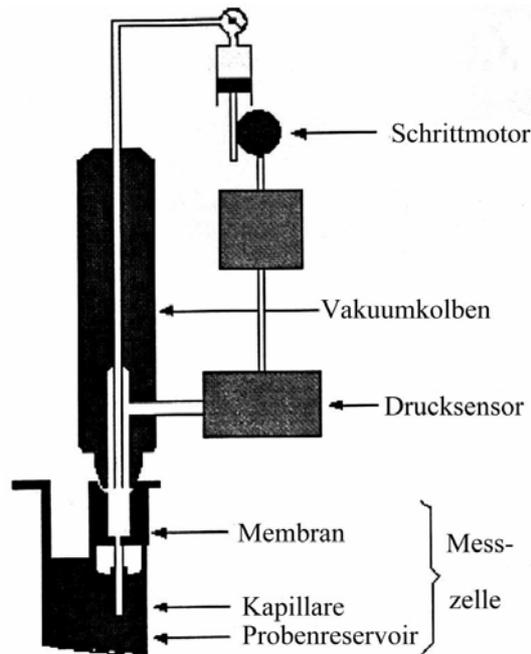


Abb. 3: Schematischer Aufbau des PFA-100[®] (Quelle: Fa. DADE Behring).

Die Untereinheit des Meßinstruments setzt sich aus einer Kasette, welche die Meßzelle während der Probenzugabe aufnimmt, und einem Karussell mit eingebautem Heizsystem zusammen. Durch dieses Heizsystem wird die Blutprobe während der Probeninkubation auf 37°C temperiert.

2.3.2 Meßzelle

Die Meßzelle besteht aus dem Gehäuse mit Probenreservoir und dem Meßzelleneinsatz mit der Kapillarenkonstruktion .

Die Kapillarenkonstruktion enthält einen Polypropylenbehälter, in den eine biologisch aktive Membranscheibe mit einer zentralen Öffnung von 150µm Durchmesser eingesetzt ist. Unter dieser Membran endet die Kapillare (200µm Durchmesser), die während des Meßvorganges das Blut aus dem Probenreservoir zur Membran befördert. Während der Probeninkubation jedoch ist die Kapillare durch eine Kunststoffmembran (Blitzmembran) von dem Probenreservoir getrennt. Erst nach der Inkubation und zum Beginn der Messung wird die

Kapillare in das Probenreservoir herabgezogen (Abb. 4). Das durch den herrschenden Unterdruck angesogene Blut sammelt sich nach Durchtritt durch die Öffnung der Membran in dem Behälter des Meßzelleneinsatzes.

Die biologisch aktive Membran mit der zentralen Öffnung ist eine Standard-Nitrocellulose-Filtrationsmembran. Die durchschnittliche Porengröße beträgt $0,45\mu\text{m}$. Die Unterseite der Membran, die dem Blut zugewandt ist, ist mit $2\mu\text{g}$ fibrillärem Typ 1 Kollagen beschichtet und zusätzlich mit $10\mu\text{g}$ Adrenalin-Bitartrat (Epinephrin) oder 50 mg ADP benetzt. Die Kollagenbeschichtung dient der Anheftung und Anlagerung der Thrombozyten, während die Substanzen Epinephrin bzw. ADP eine zusätzliche Stimulation der angehefteten Thrombozyten bewirken [7, 19, 45, 112].

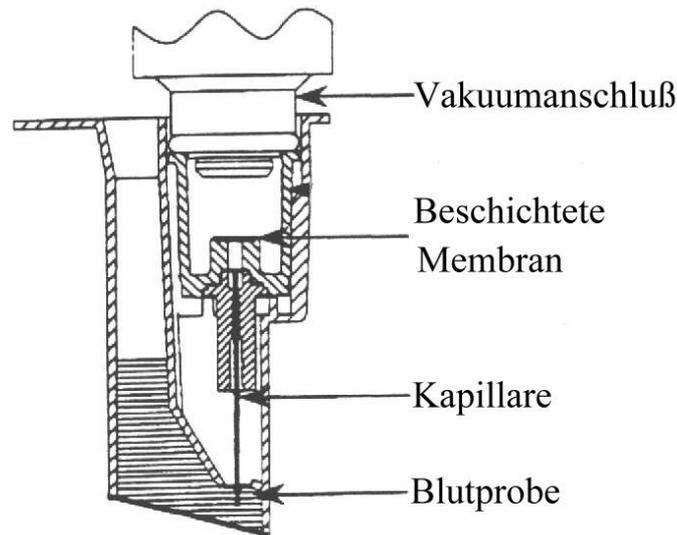


Abb. 4: Innerer Aufbau einer Meßzelle (Quelle: Fa. DADE Behring).

2.3.3 Testprinzip

Zur Messung der TA mit dem PFA-100[®] wird eine mit 3,8% gepuffertem Natriumcitrat (1:10) antikoagulierte Blutprobe benötigt. Die Probe wird vor der Messung durch dreimaliges Schwenken resuspendiert, bevor mit einer Eppendorf Pipette $800\mu\text{l}$ Blut entnommen und in das Probenreservoir der Meßzelle pipettiert werden. Anschließend wird die Meßzelle, die sich in der Kassette befindet, zum Transport und zur Inkubation in die beheizte Vertiefung eines Karussells gesetzt.

Die mit Kollagen/Epinephrin bzw. Kollagen/ADP benetzte Membran wird mit 0,9% NaCl Lösung befeuchtet und damit aktiviert.

Nach der Probeninkubation tritt der Vakuumkanal in Verbindung mit der Meßzelle und dichtet sie luftdicht ab. Die Kapillare durchsticht die Membran und kommt so mit dem Blut in Kontakt. Der Unterdruck von -4 kPa wird durch die motorbetriebenen Bewegungen

des Kolbens der Spritze erzeugt und konstant gehalten. Durch diesen Unterdruck wird das Blut aus dem Probenreservoir durch die Kapillare an die biologische Membran gesogen. Das Blut fließt durch die zentrale Öffnung der biologisch aktiven Membran und ist dabei hohen Scherkräften ausgesetzt. Damit wird die Blutung aus einem verletzten Gefäß simuliert.

Durch die Bestandteile der Membran (Kollagen und Epinephrin bzw. ADP) findet hier eine Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenaktivierung statt. Als Folge entsteht an der Membran ein Thrombozytenaggregat, welches langsam die zentrale Öffnung verschließt und damit den Blutfluß durch diese Membran zum Erliegen bringt, sofern die Thrombozyten ihre physiologischen Aufgaben erfüllen.

Das System mißt die Zeit vom Beginn des Ansaugens der Probe bis zum Verschluß der Membranöffnung durch das Thrombozytenaggregat. Diese Zeit wird als Verschlußzeit (VZ) in Sekunden (sec) angegeben und ist ein Indikator für die Funktion der Thrombozyten und die Fähigkeit zur primären Hämostase in der Probe.

Wird innerhalb von 300 Sekunden die definierte Öffnung in der Membran durch ein Thrombozytenaggregat nicht verschlossen, so wird die Messung abgebrochen und die Verschlußzeit als größer 300 Sekunden angegeben.

Als mittlere Verschlußzeiten werden in der Literatur für Kollagen/Epinephrin Meßzellen 132 Sekunden, und für Kollagen /ADP Meßzellen 93 Sekunden angegeben [73].

In dieser Studie wurden jedoch eigene mittlere Verschlußzeiten für die Kontrollgruppe ermittelt. Diese lagen bei 115 Sekunden für Kollagen/Epinephrin Meßzellen und 87 Sekunden für Kollagen/ADP Meßzellen.

2.4 Untersuchungsmaterial und Versuchsablauf

2.4.1 Messungen in vivo

Zur Untersuchung der EV wurden bei den Personen der Patienten- und Kontrollgruppe durch eine Venenpunktion 10 ml Vollblut entnommen. Zur Antikoagulation wurde eine mit Li-Heparinat versetzte Monovette der Fa. KABE verwendet. Die Blutentnahme bei den Patienten erfolgte jeweils vor Therapiebeginn, am 3. und am 6. Tag der Infusionstherapie mit PTX. Am 3. und am 6. Tag wurde morgens vor der Infusion und nachmittags nach der Infusion eine Blutentnahme durchgeführt.

Die Messung der EV aus der Vollblutprobe wurde innerhalb von 4 Stunden nach Blutentnahme mit dem Laserdiffraktoskop durchgeführt.

Dazu wurden 250 µl des heparinisierten Vollblutes mit 4 ml eines lösungsvermittelnden Agens vermischt und in die Meßkammer des Laserdiffraktoskopes appliziert. Das lösungsvermittelnde Agens besteht aus einer Dextran/MOPS Lösung. Zur Herstellung dieser Lösung wurden 217 g Dextran 60000 (Fa. Schiwa), sowie 1000 cm³ MOPS Puffer, bestehend aus 8,5 g NaCl, 0,3 g KCl, 1 g Glucose und 0,629 g Morpholinopropansulfonsäure (MOPS) (jeweils Fa. Merck), bei einem pH Wert von 7,4 in 1000 cm³ destilliertem Wasser gelöst, versetzt.

Für die Bestimmung der TA wurde auf die gleiche Weise venöses Blut gewonnen. Es wurde jedoch eine 5 ml Monovette der Fa. KABE verwendet, die zur Antikoagulation mit Citrat versetzt war. Die Messung der TA erfolgte mit Hilfe des PFA-100[®] der Fa. DADE vor Therapiebeginn, am 3. und 6. Tag der Therapie jeweils morgens vor den Infusionen.

Bis zur Untersuchung innerhalb von 4 Stunden wurde das entnommene Blut bei Raumtemperatur gelagert und anschließend wie oben beschrieben der Messung zugeführt.

Die Blutproben der Kontrollgruppe wurden ebenfalls nach diesem Schema behandelt. Eine einmalige venöse Blutentnahme von den Personen der Kontrollgruppe war dazu ausreichend.

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der Therapie mit den Tagen der Bestimmung von EV und TA.

Therapie- tag	Dosis PTX	Trägerlösung	Applika- tion	Dosis Prednisolon	Applika- tion	Messung der EV	Messung der TA
1	100 mg	500 ml NaCl 0,9 %	i.v.	250 mg	i.v.	vor Infusion	vor Infusion
2	200 mg	500 ml NaCl 0,9 %	i.v.	250 mg	i.v.		
3	300 mg	500 ml NaCl 0,9 %	i.v.	150 mg	oral	vor und nach Infusion	vor Infusion
4	400 mg	500 ml NaCl 0,9 %	i.v.	120 mg	oral		
5	500 mg	500 ml NaCl 0,9 %	i.v.	100 mg	oral		
6	600 mg	500 ml NaCl 0,9 %	i.v.	70 mg	oral	vor und nach Infusion	vor Infusion
7	600 mg	500 ml NaCl 0,9 %	i.v.	60 mg	oral		
8	600 mg	500 ml NaCl 0,9 %	i.v.	50 mg	oral		
9	600 mg	500 ml NaCl 0,9 %	i.v.	40 mg	oral		
10	600 mg	500 ml NaCl 0,9 %	i.v.	30 mg	oral		

Tab. 2: Übersichtsplan der Infusionstherapie (grau unterlegt: Tage der Messungen von EV und TA).

2.4.2 Messungen in vitro

Zusätzlich zu den ex vivo Untersuchungen der EV wurde bei 9 Patienten am 1. Therapietag vor der Infusion eine in vitro Untersuchung der EV vorgenommen. Dazu wurden jeweils 1,5 ml des heparinisierten Vollblutes mit 180 µg PTX (10fache therapeutische Dosierung), 900 µg PTX (50fache therapeutische Dosierung), 1800 µg PTX (100fache therapeutische Dosierung), sowie 625 µg Prednisolon (10fache therapeutische Dosierung) oder 124 µl NaCl 0,9% für 60 Minuten bei 37 °C im Wasserbad inkubiert (Tab. 3). Diese Dosierungen wurden in Anlehnung an den therapeutischen Plasmaspiegel der Medikamente während der Therapie errechnet. So kann davon ausgegangen werden, daß nach einer i.v. Gabe von 100 mg PTX der Plasmaspiegel bei 800ng/ml PTX und 1200 ng/ml 5-Hydroxy-Metabolit liegt. Sowohl PTX, als auch der Metabolit haben die gleiche pharmakologische Aktivität [35].

Ansatz	Vollblut	PTX	Prednisolon	NaCl 0,9%	Inkubationszeit	Wasserbad
1 (Leerwert)	1,5 ml	0 µg	0 µg	0 µl	60 min	37 °C
2	1,5 ml	180 µg	0 µg	0 µl	60 min	37 °C
3	1,5 ml	900 µg	0 µg	0 µl	60 min	37 °C
4	1,5 ml	1800 µg	0 µg	0 µl	60 min	37 °C
5	1,5 ml	0 µg	625 µg	0 µl	60 min	37 °C
6	1,5 ml	0 µg	0 µg	124 µl	60 min	37 °C

Tab. 3: Inkubationsansätze zur in vitro Untersuchung der EV.

2.5 Pentoxifyllin und Prednisolon

2.5.1 Pentoxifyllin

Das Methylxanthin Pentoxifyllin (3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthin), welches seit 1972 von der Fa. Albert Roussel Pharma GmbH unter dem Handelsnamen Trental[®] in Deutschland vertrieben wird, zählt zu den rheologisch aktiven Substanzen. Nach Applikation von Pentoxifyllin wird es durch Reduktion zu den pharmakologisch aktiven Metaboliten 1 und durch Oxidation zu weiteren Metaboliten, hauptsächlich Metabolit 4 und 5, verstoffwechselt. Die Elimination erfolgt zu 90 % renal in Form der Metaboliten [128].

Die unten aufgeführten Eigenschaften von PTX wurden aus zahlreichen Fachinformationen der Fa. Albert Roussel und weiteren Publikationen entnommen. Pentoxifyllin als rheologisch aktive Substanz soll die Durchblutung besonders in ischämischen Gebieten fördern, indem es:

- die Erythrozytenverformbarkeit verbessert
- die Thrombozytenaggregation vermindert
- den peripheren Gefäßwiderstand mindert

- den Plasmafibrinogenspiegel senkt
- die Leukozytenverformbarkeit verbessert
- den cochleären Blutfluß erhöht

Folge all dieser Wirkungsmechanismen ist eine Senkung der Plasmaviskosität und damit eine verbesserte Durchblutung des Gewebes (Tab. 4).

Wirkung	Mechanismus
Verbesserung der EV	Verbesserung der elastischen Eigenschaften der Zellmembran durch: <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg des intrazellulären ATP • Reduktion des intrazellulären Ca^{++}
Hemmung der TA	Hemmung der Aggregationsneigung durch: <ul style="list-style-type: none"> • Phosphorylierung der Zellmembran durch ATP, dadurch Erhöhung der negativen Ladung der Thrombozyten • Vermehrte Ausschüttung von Prostacyclin (physiologischer Aggregationshemmer) aus der Gefäßwand
Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes	Reduktion des Gefäßwiderstandes durch: <ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatation durch relaxierende Wirkung an den präkapillär gelegenen Gefäßmuskelzellen
Erniedrigung des Plasmafibrinogenspiegels	Senkung des Plasmafibrinogenspiegels durch: <ul style="list-style-type: none"> • Steigerung der fibrinolytischen Aktivität • Hemmung der Fibrinogenproduktion

Tab. 4: Wirkung und Mechanismus von Pentoxifyllin.

2.5.1.1 PTX Wirkung auf die EV

Die Verformbarkeit der Erythrozyten ist abhängig von den Membraneigenschaften, der Viskosität der intrazellulären Flüssigkeit und der Zellform. Die elastischen Eigenschaften der Zellmembran wiederum hängen ab von der intrazellulären Konzentration von energiereichen Phosphaten (ATP) und Calciumionen [82]. Ein vermehrter ATP Verbrauch und einer Akkumulation von Calciumionen setzen die Verformbarkeit der Erythrozyten herab [128].

Pentoxifyllin erhöht das intrazelluläre ATP und verbessert dadurch die Verformbarkeit [11, 40, 93]. Folge ist eine Senkung der Blutviskosität [66]. Weitere Studien zeigten, daß Pentoxifyllin jedoch nur die Verformbarkeit von rigiden Erythrozyten verbessert, während normal verformbare Erythrozyten keine weitere Verbesserung der Verformbarkeit erfahren [23, 74].

2.5.1.2 PTX Wirkung auf die TA

Die Hemmung der Thrombozytenaggregation erfolgt auf mehreren Wegen. Zum einen wird die in der Thrombozytenmembran befindliche Phosphodiesterase inhibiert, wodurch der intrazelluläre Gehalt an cAMP steigt. Die Aktivierung einer Proteinkinase durch cAMP führt zur Phosphorylierung von Membranproteinen durch ATP. Daraus resultiert eine Erhöhung der negativen Ladung der Thrombozytenmembran und somit eine Hemmung der Aggregationsneigung [118, 82, 128, 135].

Zum anderen spielt nicht nur der Thrombozyt, sondern auch die Gefäßwand eine entscheidende Rolle bei der Hemmung der Aggregationsneigung der Thrombozyten durch Pentoxifyllin. Das in der Gefäßwand gebildete Prostacyclin, welches als physiologischer Aggregationshemmer bekannt ist, wird durch Pentoxifyllin vermehrt in das Blutgefäß abgegeben und erhöht durch Stimulation der Adenylatzyklase in den Thrombozyten ebenfalls die intrathrombozytäre cAMP Konzentration [133]. Folglich kommt es auch hier zu einer Erhöhung der negativen Ladung der Thrombozytenmembran und somit zur Minderung der Aggregationsneigung.

2.5.1.3 PTX Wirkung auf die Gefäßwand

Ein weiterer Mechanismus von Pentoxifyllin zur Verbesserung der Durchblutung ist eine Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstandes durch Vasodilatation. Da die Kapillaren keine Gefäßmuskelzellen besitzen, liegt der Angriffsort präkapillär, wie z. B. an den Arteriolen [82, 60].

2.5.1.4 PTX Wirkung auf den Fibrinogenspiegel

Erhöhte Plasmafibrinogenspiegel sind ebenfalls bedeutend für eine Störung der Mikrozirkulation durch Erhöhung der Blutviskosität. Pentoxifyllingaben zeigen eine Senkung des Fibrinogenspiegels entweder durch Steigerung der fibrinolytischen Aktivität, oder durch Hemmung der Fibrinogenproduktion.

Leukozyten sind zwar zahlenmäßig den Erythrozyten deutlich unterlegen, jedoch sind sie wesentlich größer als diese und können so einen möglichen Beitrag zum kapillären Strömungswiderstand leisten. Pentoxifyllin erhöht die Verformbarkeit von Subpopulationen der Leukozyten, wie z. B. Monozyten, nicht jedoch bei Lymphozyten [103]. Die Rolle der Leukozyten bei Mikrozirkulationsstörungen ist jedoch noch nicht so gut definiert wie die der Erythrozyten.

Die bisher beschriebenen Wirkungen von Pentoxifyllin haben alle eine Verminderung der Blutviskosität und eine Verbesserung der Durchblutung zur Folge. Meßbar ist dieser Erfolg in einer Zunahme der cochleären Durchblutung, wie es bei Tierversuchen mit Meerschweinchen nach Pentoxifyllinapplikation beobachtet werden konnte [72, 18, 96, 61].

2.5.2 Prednisolon

Prednisolon gehört mit einer Wirkdauer von 12 bis 36 Stunden zu den mittellang wirksamen Glukokortikoiden. Glukokortikoide zeigen Wirkungen und Nebenwirkungen auf viele Organe und Stoffwechselwege, wobei als Therapieziel die antiphlogistische Wirkung im Vordergrund steht.

In Abhängigkeit von der Dosis existieren 2 verschiedene Wirkungsmechanismen von Prednisolon. Bei hohen Dosen > 300 mg i.v. tritt eine nicht-genomische Sofortwirkung ein, wobei die Mechanismen zum Teil noch unbekannt sind. Ein Einfluß von Prednisolon auf den Phospholipidstoffwechsel der Zellmembran scheint dabei eine Rolle zu spielen [77, 120].

Wirkungen von Prednisolon	Nebenwirkungen von Prednisolon
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Nicht-genomische Wirkung:</u> > 300 mg i.v., Mechanismus z.T. unbekannt, Einfluß auf Phospholipidstoffwechsel der Zellmembran. • <u>Genomische Wirkung:</u> < 300 mg i.v., Bildung eines Steroid-Rezeptor-Komplexes, Bildung des antiphlogistischen Lipocortin 1, Hemmung der Synthese von Zytokinen und anderen Entzündungsmediatoren. 	<ul style="list-style-type: none"> • Begünstigung von Magen-Darm Ulzera Entstehung • Herabsetzung der Glucosetoleranz • Bei <u>Dauertherapie</u> zusätzlich: <ul style="list-style-type: none"> - Hautatrophie - Muskel und Knochenatrophie - Blutbild- und Elektrolytveränderungen - Erhöhung des Augeninnendruckes - Depressionen - Hypertonie - Maskierung von Infektionen

Tab. 5: Wirkungen und Nebenwirkungen von Prednisolon.

Bei i.v. Gaben < 300 mg Prednisolon tritt eine rezeptorvermittelte genomische Wirkung ein. Dosissteigerungen können keine weiteren rezeptorvermittelten Wirkungen hervorrufen, da bei einer i.v. Gabe von 300 mg alle Rezeptoren besetzt sind [12].

Diese Glukokortikoidrezeptoren befinden sich im Zytosol nahezu aller Zellen, lediglich die Anzahl pro Zelle kann variieren [2]. So wurden auch in der Cochlea Glukokortikoidrezeptoren nachgewiesen [77, 80]. Aufgrund der lipophilen Eigenschaften kann Prednisolon durch die Zellmembran hindurch gelangen und an den zytosolischen Rezeptor binden [12]. Nach Aktivierung des intrazellulären Rezeptors bindet dieser Steroid-Rezeptor-Komplex an bestimmte Stellen der DNA. Dadurch wird die Transskription von Genen initiiert, welche für die Synthese des Eiweißes Lipocortin 1 verantwortlich sind [76].

Lipocortin 1 wirkt antiphlogistisch über die Hemmung der Synthese von Entzündungsmediatoren wie z. B. Prostaglandine, Leukotriene, Thromboxane und des plättchenaktivierenden Faktors.

Der Glukokortikoid-Rezeptor-Komplex hemmt zusätzlich die Synthese von Zytokinen wie Tumor Nekrose Faktor α und Interleukinen [12].

Neben diesen indirekten Wirkungen durch Synthesehemmung von Entzündungsmediatoren besitzt Prednisolon durch die Möglichkeit der Veränderung von Form und Kontraktilität der Endothelzelle einen direkten Effekt auf das vaskuläre System.

Folge der indirekten und direkten Wirkung ist eine Minderung der entzündungsbedingt gesteigerten Gefäßpermeabilität und Vasodilatation, wodurch eine Abnahme des perivaskulären Ödems entsteht [102].

Durch den positiven Effekt der antiphlogistischen Wirkung auf die Rückbildung des perivaskulären Ödems resultiert eine bessere Durchblutung und Sauerstoffversorgung des umgebenen Gewebes.

Die Gefahr von Nebenwirkungen ist bei einer kurzfristigen Prednisolontherapie gering. Trotzdem muß auf die bekannten unerwünschten Wirkungen wie z.B. der begünstigende Effekt auf die Entstehung von Magen-Darm Ulzera oder die Herabsetzung der Glucosetoleranz geachtet werden. Bei einer Dauertherapie können noch weitere zahlreiche Nebenwirkungen auftreten (Tab. 5).

2.6 Methoden zur Ermittlung von Hörverlust und Hörveränderung

Bisher ist es nicht gelungen, einheitliche Methoden zur Auswertung von Hörverlusten bzw. Hörgewinnen zu etablieren. Dadurch wird die Vergleichbarkeit von Ergebnissen verschiedener Studien erschwert. Neben den Schwierigkeiten der Auswahl der richtigen Methode ist es ebenso ein Problem, bei jedem einzelnen Patienten einen Ausgangswert für das Hörvermögen vor dem Ereignis des Hörsturzes festzulegen. Falls ein Voraudiogramm vorhanden war, wurde dieses zur Berechnung des Hörverlustes herangezogen. Wenn jedoch wie bei den meisten Patienten kein Voraudiogramm vorhanden war, wurde das Gegenohr, welches nicht vom Hörsturz betroffen war, als Vergleich benutzt [51, 131]. Bei bekannten Erkrankungen des Gegenohres wurde zur Ermittlung des initialen Hörverlustes die Altersnorm verwendet [106].

Um die audiometrischen Ergebnisse dieser Studie möglichst umfassend darzustellen, wurden insgesamt vier verschiedene Auswertungsverfahren herangezogen.

- Mittelwert des Hörverlustes in 7 Frequenzbereichen
- Hörverlust bei 2 kHz
- Artikulationsindex
- Grad des Hörverlustes

2.6.1 Mittelwert des Hörverlustes in 7 Frequenzbereichen

Diese Methode wurde schon 1976 zur Auswertung von Hörverlusten vorgeschlagen [87]. Dazu wird der Mittelwert des Hörverlustes in den sieben Frequenzbereichen 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2, 4 und 8 kHz ermittelt.

2.6.2 Hörverlust bei 2 kHz

Eines der hier verwendeten Verfahren zur Erfassung der subjektiven Beeinträchtigung des Patienten ist die Betrachtung des Hörverlustes lediglich bei 2 kHz, da in diesem Frequenzbereich der Hauptteil der menschlichen Kommunikation durch Sprache zu finden ist.

2.6.3 Artikulationsindex

Wesentlich umfassender in Bezug auf Anzahl der Frequenzbereiche und das subjektive Beschwerdebild des Patienten ist die Auswertung der Audiogramme mit Hilfe des Artikulationsindex (AI) [83, 89, 47, 56]. Besonders einfach ist die graphische Ermittlung des AI auf der Grundlage des „Count the dot“ Audiogrammes. Eine Schablone mit 100 Punkten wird auf das Tonaudiogramm aufgelegt und die Punkte unterhalb der Hörschwelle, die somit im hörbaren Bereich des Patienten liegen, werden addiert. Die Anzahl der Punkte auf der Schablone pro Frequenz ist abhängig von dem Sprachfeld. Im Mitteltonbereich ist die Dichte der Punkte wesentlich höher als im Tief- und Hochtonbereich (Abb. 5).

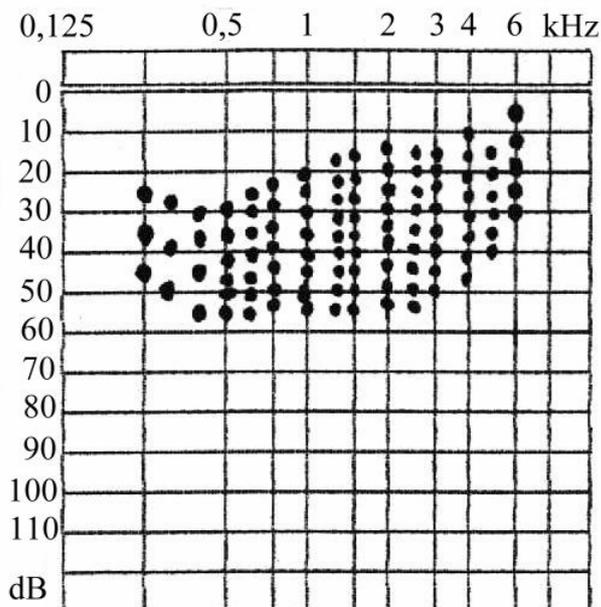


Abb. 5: „Count the dot“ Audiogramm.

Wenn kein Punkt unterhalb der Hörschwelle liegt, ergibt sich ein $AI = 0$. Der Patient hört nur noch sehr schlecht, oder gar nicht mehr.

Bei einem AI = 1 liegen alle 100 Punkte unter der Hörschwelle, der Patient hört subjektiv normal. Jeder einzelne Punkt trägt somit 0,01 zur Ermittlung des AI bei.

2.6.4 Grad des Hörverlustes

Eine weitere Möglichkeit zur Bewertung des Hörverlustes ist die Einteilung nach Schweregraden. Folgende Einteilung wurde vorgenommen:

Hörverlust (dB)	Grad des Hörverlustes	Patientenanzahl vor Therapie bezogen auf den MW aller 7 Frequenzen	Patientenanzahl nach Therapie bezogen auf den MW aller 7 Frequenzen	Patientenanzahl vor Therapie bezogen auf den MW bei 2 kHz	Patientenanzahl nach Therapie bezogen auf den MW bei 2 kHz
0 - 9	Normakusis	0	38	11	19
10 - 29	gering	28	8	9	25
30 - 49	mittel	17	5	20	4
50 - 69	mittelhochgradig	5	3	8	4
70 - 89	hochgradig	3	1	4	3
90 - 109	an Taubheit grenzend	1	0	0	0
> 110	Taubheit	2	1	4	1

Tab. 6: Anzahl der Patienten in den Schweregradgruppen vor und nach Therapie.

Diese Einteilung nach Grad des Hörverlustes wurde sowohl bei den Mittelwerten aus den sieben Frequenzen, sowie nur bei 2 kHz vorgenommen (Tab. 6).

2.7 Datenerfassung und statistische Analyse

Die Datenverarbeitung erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 97 der Fa. Microsoft. Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte am Institut für medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen mit Hilfe der Multiplen Varianzanalyse (MANOVA) und dem t-Test für gepaarte Stichproben des Programms SPSS für Windows Version 6.1.3.

Die multiple Varianzanalyse ersetzt den t-Test bei mehr als 2 Stichproben. Es werden normalverteilte Daten vorausgesetzt. Wenn mehr als eine Einfluß- oder Zielvariable

untersucht werden, spricht man je nach Anzahl der Einflußgrößen von einer 2-faktoriellen oder mehr-faktoriellen Varianzanalyse.

Der t-Test für gepaarte Stichproben wird angewandt, um einzelne, von einander abhängige Wertepaare miteinander zu vergleichen. Voraussetzung für die Anwendung dieses Tests ist, daß quantitative Merkmale vorliegen und beide Stichproben aus Verteilungen kommen, die normalverteilt sind und gleiche Streuung haben.

Das Signifikanzniveau wurde bei allen erhobenen Ergebnissen auf $p = 0,05$ festgelegt.

Die Darstellung der Ergebnisse wurde mit den Programmen Word 97 und Powerpoint 97 der Fa. Microsoft realisiert.

3. Ergebnisse

3.1 Initialer Hörverlust, Hörgewinn und mögliche Prognosefaktoren

3.1.1 Mittelwert des Hörverlustes in 7 Frequenzbereichen

Der Mittelwert des Hörverlustes in den sieben Frequenzbereichen 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2, 4 und 8 kHz wurde ermittelt.

Bei der Auswertung der Audiogramme aller 56 Patienten am Tag der stationären Aufnahme vor Therapiebeginn konnte ein Mittelwert des Hörverlustes in den o.g. 7 Frequenzbereichen von 34,2 dB ermittelt werden, was einem mittelgradigen Hörverlust entspricht. Bei 4 Patienten wurde der minimale Mittelwert von 10 dB errechnet, während bei 2 Patienten der maximale Mittelwert von 110 dB erreicht wurde. Dazu muß erklärend erwähnt werden, daß eine komplette Taubheit mit einem Hörverlust von 110 dB angegeben wurde.

Am Ende der Therapie wurde auf gleiche Weise bei allen 56 Patienten der Mittelwert des noch vorhandenen Hörverlustes ermittelt. Dieser lag bei der Entlassung aus der stationären Behandlung bei 14,9 dB mit einem minimalen Mittelwert von 0 dB bei 7 Patienten und einem maximalen Mittelwert von 110 dB bei einem Patienten.

Aus diesen beiden errechneten Werten von 34,2 dB vor Therapiebeginn und 14,9 dB nach der Therapie läßt sich der mittlere Hörgewinn von 19,3 dB ermitteln (Tab. 7).

MW Hörverlust vor Therapie	MW Hörverlust nach Therapie	MW Hörgewinn
34,2 dB	14,9 dB	19,3 dB

Tab. 7 : Mittelwerte des Hörverlustes in allen 7 Frequenzen vor Therapiebeginn, bei Therapieende und mittlerer Hörgewinn.

Bezogen auf die einzelnen Patienten erreichten 38 der 56 Patienten als Mittelwert in den 7 Frequenzen eine Normakusis, 13 erfuhren eine Besserung, bei 1 Patienten blieb der Hörverlust unverändert und bei 4 Patienten ergab sich eine Verschlechterung des Hörvermögens.

Prozentual gesehen bedeutet dieses, daß nach der Therapie 67,9 % eine Normakusis erreichten und 17,9 % nach der Therapie eine Besserung des Schweregrades des Hörverlustes aufwiesen. Während 10,7 % keine Besserung erfuhren, sondern einen gleichgradigen Hörverlust wie vor der Therapie zeigten, stellte sich eine Verschlechterung des Schweregrades bei 3,6 % der Patienten ein (Abb. 6).

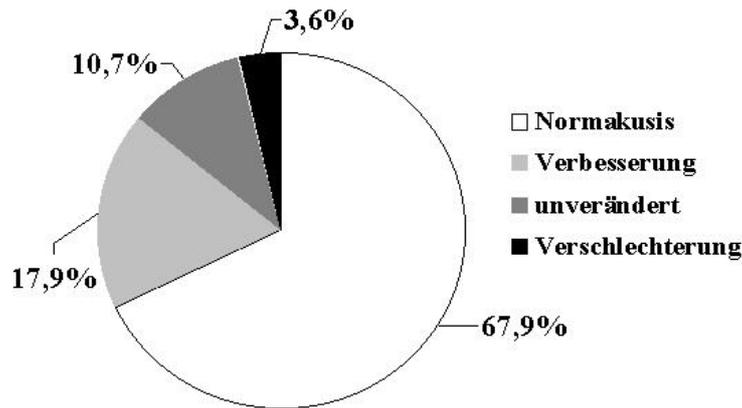


Abb. 6: Entwicklung des Hörvermögens der Patienten nach der Therapie.

3.1.2 Hörverlust bei 2 kHz

Die hier erhobenen Ergebnisse der Mittelwerte liegen zu den beiden Zeitpunkten vor und nach Therapie jeweils etwas höher als die Mittelwerte von allen 7 Frequenzbereichen (Tab. 8).

MW Hörverlust vor Therapie	MW Hörverlust nach Therapie	MW Hörgewinn
36,8 dB	17,1 dB	19,7 dB

Tab. 8: Mittelwerte des Hörverlustes bei 2 kHz vor Therapiebeginn, bei Therapieende und mittlerer Hörgewinn.

Vor der Therapie fand sich bei 2 kHz als Mittelwert von allen 56 Patienten ein initialer Hörverlust von 36,8 dB, nach der Therapie ein noch bestehender Hörverlust von 17,1 dB. Der mittlere Hörgewinn liegt somit bei 19,7 dB.

Sowohl vor, als auch nach der Therapie lag der minimale Mittelwert bei 0 dB und der maximale Mittelwert bei 110 dB.

Wenn auch hier die Hörentwicklung der einzelnen Patienten betrachtet wird, hat sich der Mittelwert bei 40 Patienten verbessert, bei 5 verschlechtert und bei 11 ist er unverändert

geblieben. Von diesen 11 Patienten hatten jedoch 5 keinen Hörverlust bei 2 kHz und konnten somit bei 2 kHz keinen Hörgewinn erzielen.

3.1.3 Artikulationsindex

Mit Hilfe der graphischen Ermittlung des AI wurden vor der Therapie der kleinste Wert mit 0 Punkten unterhalb der Hörschwelle entsprechend einem AI von 0 bei 12 Patienten gefunden, der höchste Wert mit 94 Punkten und somit einem AI von 0,94 fand sich bei 1 Patientin.

Der errechnete Mittelwert des AI vor Therapiebeginn beträgt 0,29, der Median beträgt 0,21.

Der AI nach der Therapie wurde auf die gleiche Weise graphisch ermittelt. Hier zeigte sich ein minimaler AI von 0 nur noch bei 5 Patienten, den maximalen AI von 1 erreichten 6 Patienten. Der Mittelwert des AI nach der Therapie errechnet sich als 0,65, der Median beträgt 0,78 (Tab. 9).

MW vor Therapie	MW nach Therapie	Median vor Therapie	Median nach Therapie
0,29	0,65	0,21	0,78

Tab. 9 : Mittelwert und Median des AI vor und nach Therapie.

Bei 49 Patienten verbesserte sich der AI, bei 4 blieb er unverändert und bei 3 Patienten verschlechterte sich der AI während der Therapie.

3.1.4 Grad des Hörverlustes

Interessant ist die Fragestellung, wie sich die Hörentwicklung in den einzelnen Schweregradgruppen verändert hat. Zunächst bezogen auf den MW aller 7 Frequenzen:

Von den 28 Patienten mit geringem Hörverlust erreichten 26 nach der Therapie eine Normakusis, bei 2 Patienten blieb es bei einem geringgradigen Hörverlust. 8 der 17 Patienten mit mittelgradigem Hörverlust erreichten ebenfalls eine Normakusis, während bei 5 Patienten lediglich ein niedrigerer Grad erreicht wurde. 2 der 17 Patienten behielten einen mittelgradigen Hörverlust, während weitere 2 von 17 Patienten eine Verschlechterung des Schweregrades erfuhren. Aus der Gruppe des mittelhochgradigen Hörverlustes mit 5 Patienten stellte sich bei 3 eine Normakusis ein, bei 2 Patienten verringerte sich der Schweregrad. 2 der 3 Patienten mit hochgradigem Hörverlust erfuhren eine Hörverbesserung und somit einen niedrigeren Schweregrad, jedoch erreichte keiner von Ihnen die Normakusis. Einer der 3 Patienten hatte nach der Therapie weiterhin einen hochgradigen Hörverlust.

Der eine Patient mit einem an Taubheit grenzendem Hörverlust hatte nach der Therapie noch einen mittelhochgradigen Hörverlust. Bei den 2 Patienten mit einem Hörverlust von größer 110 dB und somit audiometrischer Taubheit auf dem betroffenen Ohr vor Therapiebeginn konnte sich das Gehör bei einer Patientin wieder bis zur Normakusis erholen, während der andere Patient auch nach der Therapie noch an Taubheit litt (Tab. 10).

	Anzahl Pat. vor Therapie	davon Anzahl der Patienten nach Therapie mit			
		Normakusis	Besserung	unverändert	Verschlechterung
Normakusis	0	0	0	0	0
gering	28	26	0	2	0
mittel	17	8	5	2	2
mittelhochgradig	5	3	2	0	0
hochgradig	3	0	2	1	0
an Taubheit grenzend	1	0	1	0	0
Taubheit	2	1	0	1	0

Tab. 10: Veränderung des Hörvermögens in den einzelnen Schweregradgruppen bezogen auf den MW aller 7 Frequenzen.

Bei Betrachtung der Hörentwicklung in den einzelnen Schweregradgruppen bezogen auf 2 kHz ergaben sich folgende Ergebnisse:

3 der 11 Patienten, die zu Beginn der Therapie eine Normakusis aufwiesen, verschlechterten sich bis zum Ende der Therapie in Richtung eines geringgradigen Hörverlustes. Alle anderen 8 in dieser Gruppe waren auch am Ende der Therapie im Bereich der Normakusis.

Von den 9 Patienten mit geringgradigem Hörverlust erreichten 2 die Normakusis, 7 beklagten auch noch nach der Therapie unverändert einen geringgradigen Hörverlust in diesem Frequenzbereich.

Während 6 der 20 Patienten mit mittelgradigem Hörverlust Normakusis erreichten, besserte sich bei 8 Patienten das Hörvermögen. Jeweils 3 Patienten blieben unverändert, bzw. verschlechterten sich in Bezug auf den Schweregrad. 1 Patient mit mittelhochgradigem Hörverlust erreichte ebenfalls die Normakusis, bei 5 von dieser 8 Patienten umfassenden Gruppe verbesserte sich das Hörvermögen, 1 Patient blieb unverändert mittelhochgradig schwerhörig, bei einem weiteren Patienten verschlechterte sich das Hörvermögen noch.

Von den 4 Patienten mit hochgradigem Hörverlust ergab sich bei einem Patienten nach der Therapie Normalhörigkeit, die anderen drei zeigten eine Besserung. Vor Therapiebeginn wiesen 4 Patienten eine Taubheit auf. Einer der 4 erreichte die Normakusis, 2 verbesserten ihr Hörvermögen und ein Patient blieb unverändert taub (Tab. 11).

	Anzahl Pat. vor Therapie	davon Anzahl der Patienten nach Therapie mit			
		Normakusis	Besserung	unverändert	Verschlechterung
Normakusis	11	8	0	8	3
gering	9	2	0	7	0
mittel	20	6	8	3	3
mittelhochgradig	8	1	5	1	1
hochgradig	4	1	3	0	0
an Taubheit grenzend	0	0	0	0	0
Taubheit	4	1	2	1	0

Tab. 11: Veränderung des Hörvermögens in den einzelnen Schweregradgruppen bezogen auf 2 kHz.

3.1.5 Einfluß von Risikofaktoren und Begleitsymptomen auf den Hörverlust

Zur Überprüfung des Einflusses von Risikofaktoren und Begleitsymptomen auf den initialen Hörverlust und die Hörerholung am Therapieende wurde der Schweregrad des Hörverlustes bezogen auf den MW der 7 Frequenzen als Maßstab verwendet.

Dabei zeigt sich, daß das Alter keinen wesentlichen Einfluß auf den Schweregrad des Hörverlustes hat. Die meisten Patienten mit Hörsturz unabhängig vom Schweregrad waren zwischen 41 und 70 Jahren alt (n=30, 53,6%) [107].

Bei Betrachtung der Geschlechtsverteilung fällt jedoch auf, daß bei geringem und mittlerem Schweregrad mehr Frauen betroffen waren (27w=60%, 18m=40%), während im mittelhochgradigen und hochgradigen Bereich ausschließlich Männer betroffen waren (8m=100%). Auf die Frage nach Nikotinabusus antworteten 25% (n=14) mit ja, 75% (n=42) verneinten den Tabakkonsum.

Bei Patienten mit geringem Schweregrad des Hörverlustes liegt die Anzahl der Nichtraucher mit 85,7% (n=24) höher als im gesamten Durchschnitt aller Patienten. Auch im Bereich des mittleren Schweregrades sind die Nichtraucher mit 76,5% (n=13) noch überdurchschnittlich

hoch vertreten. Beide Patienten, bei denen initial eine audiometrische Taubheit festgestellt wurde, gaben an, Raucher zu sein.

Als weiterer möglicher Einflußfaktor auf den Hörverlust wurde das Körpergewicht und die Anzahl der bisher erlittenen Hörstürze bei jedem Patienten anamnestisch erfaßt und ebenfalls im Hinblick auf den Schweregrad betrachtet, wobei das Körpergewicht als body mass index (BMI) angegeben wurde. Der BMI errechnet sich aus dem Quotienten aus Körpergewicht in kg und Körpergröße in m².

Insgesamt hatten 41,1% (n=23) einen BMI von < 25 kg/m² und waren somit normalgewichtig. 46,4% (n=26) hingegen waren mit einem BMI von 25 bis 30 kg/m² übergewichtig und 12,5% (n=7) mit einem BMI von > 30 kg/m² sogar stark übergewichtig [41].

Im Zusammenhang mit den einzelnen Schweregradgruppen fällt lediglich auf, daß alle 3 Patienten mit hochgradigem Hörverlust übergewichtig sind und die eine Patientin mit an Taubheit grenzendem Hörverlust stark übergewichtig war.

Bei der Frage nach der Anzahl der bisher erlittenen Hörstürze wurde von 66,1 % (n=37) angegeben, daß dieser der erste Hörsturz sei. 33,9% (n=19) gaben an, daß bei ihnen schon in früherer Zeit mindestens ein Hörsturz diagnostiziert wurde. Es scheint jedoch keinen Zusammenhang zu geben der die Behauptung zuläßt, daß die Häufigkeit der Hörstürze mit dem Schweregrad des Ereignisses einhergeht.

Eine ähnliche Aussage läßt sich über den Zusammenhang des Schweregrades mit den Symptomen Schwindel und Tinnitus machen. 30,4% (n=17) klagten bei der Anamnese über begleitenden Schwindel, 76,8% (n=43) gaben das Vorhandensein von Ohrgeräuschen an. [107, 22, 21].

Beim Versuch der Deutung dieser Zahlen muß beachtet werden, daß in einigen Schweregradgruppen nur 1 bis 5 Patienten eingestuft werden konnten. Eine Aussage zum möglichen Einfluß der betrachteten Größen auf den Schweregrad des Hörverlustes ist somit nur bedingt sinnvoll. Tendenziell zeigte sich jedoch, daß Männer einen höhergradigen Hörverlust erlitten als Frauen. Damit könnte auch die Tatsache erklärt werden, daß die Gruppe mit erreichter Normakusis nach Therapie zu 60,5 % aus Frauen besteht.

Eine ausführliche Darstellung der Häufigkeiten in Bezug auf Schweregrad und mögliche Einflußgröße zeigt Tab. 12.

		gering n=28	mittel n=17	mittelhoch- gradig n=5	hoch- gradig n=3	an Taubheit grenzend n=1	Taubheit n=2	Summe n=56
MW Alter	Jahre	47,2	53,5	49,2	56,3	59	43	49,9
Geschlecht	w	18 64,3%	9 52,9%	0	0	1 100%	1 50%	29 51,8%
	m	10 35,7%	8 47,1%	5 100%	3 100%	0	1 50%	27 48,2%
Raucher		4 14,3%	4 23,5%	3 60%	1 33,3%	0	2 100%	14 25%
BMI	<25	10 35,7%	9 52,9%	3 60%	0	0	1 50%	23 41,1%
	25-30	14 50%	6 35,3%	2 40%	3 100%	0	1 50%	26 46,4%
	>30	4 14,3%	2 11,8%	0	0	1 100%	0	7 12,5%
Anzahl Hörstürze	1	18 64,3%	10 58,8%	4 80%	2 66,7%	1 100%	2 100%	37 66,1%
	>1	10 35,7%	7 41,2%	1 20%	1 33,3%	0	0	19 33,9%
Schwindel		7 25%	6 35,3%	2 40%	0	1 100%	1 50%	17 30,4%
Tinnitus		22 78,6%	13 76,5%	5 100%	2 66,7%	0	2 100%	44 78,6%

Tab. 12: Häufigkeit von Risikofaktoren und Begleitsymptomen in den Schweregradgruppen bei Beginn der Therapie.

3.1.6 Einfluß von Risikofaktoren und Begleitsymptomen auf die Hörerholung

Zur Überprüfung des möglichen Einflusses dieser Risikofaktoren und Begleitsymptome auf die Hörerholung wurden die Schweregrade des Hörverlustes am Ende der stationären Therapie mit denen vor der Therapie verglichen. Es wurden 4 Gruppen gebildet, in welche die Hörerholung eingeteilt wurde.

Die größte Gruppe mit 67,9% (n=38) bilden diejenigen Patienten, welche das optimale Therapieziel, nämlich die Normalhörigkeit erreichten. Der Altersdurchschnitt ist mit 45,8 Jahren leicht niedriger als der Gesamtdurchschnitt.[67, 79, 107].

Bei Betrachtung des Geschlechtsverhältnisses ist auffällig, daß 60,5% (n=23) dieser Gruppe weiblich, und nur 39,5% (n=15) männlich sind.

Eine weitere Auffälligkeit ist das leicht unterdurchschnittliche Vorhandensein des Symptoms Schwindel. Während in dieser Gruppe 23,7% (n=9) über Schwindel klagten, waren es im Gesamtdurchschnitt mit 30,4% (n=17) etwas mehr.

Sowohl die Anzahl der Raucher als auch der BMI und das Begleitsymptom Tinnitus hatten in dieser Gruppe eine ähnliche Häufigkeitsverteilung wie im Gesamtdurchschnitt.

Die zweite Gruppe setzt sich aus den Patienten zusammen, welche zwar eine Besserung des Hörvermögens durch die Therapie erfuhren, jedoch keine Normakusis erreichten. In diese Gruppe ließen sich 10 Patienten einstufen.

Hier lag der Altersdurchschnitt mit 60 Jahren mehr als 10 Jahre höher als im Gesamtdurchschnitt. Die Geschlechtsverteilung war im Vergleich zur Gruppe mit erreichter Normakusis gegensinnig. 60% (n=6) waren männlich und 40% (n=4) waren weiblich.

Ebenfalls 40 % (n=4) berichteten über begleitenden Schwindel, also knapp 10% mehr als im Gesamtdurchschnitt aller Gruppen.

Wie bei der Gruppe mit erreichter Normakusis waren auch hier die Anzahl der Raucher, der BMI und die Angabe von Ohrgeräuschen ähnlich dem Gesamtdurchschnitt verteilt.

Eine dritte Gruppe, bei denen sich der initiale Schweregrad des Hörverlustes nicht gebessert hat sondern unverändert blieb, umfaßt 6 Patienten.

Diese Gruppe mit einem Altersdurchschnitt von 53,2 Jahren setzt sich mit 83,3% (n=5) fast ausschließlich aus Männern zusammen. Zwar sind mit 16,7% (n=1) relativ wenige Raucher in dieser Gruppe vertreten, allerdings sind mit 66,7% (n=4) relativ viele Patienten mit einem BMI von 25 bis 30 kg/m² übergewichtig.

Schwindel und Tinnitus traten nur unwesentlich häufiger mit dem Hörverlust auf als im Durchschnitt aller Gruppen [107, 22].

Eine letzte Gruppe bilden die zwei Patienten, bei denen sich der Schweregrad des Hörvermögens während der stationären Infusionstherapie noch verschlechtert hat. Die einzige Gemeinsamkeit dieser beiden Patienten war, daß sie neben dem mittelgradigen Hörverlust zusätzlich über Schwindel klagten.

Die detaillierte Zusammensetzung der 4 Gruppen zeigt Tab. 13.

		Normakusis n=38 67,9%	Besserung n=10 17,9%	unverändert n=6 10,7%	Verschlechterung n=2 3,6%
MW Alter	Jahre	45,8	60	53,2	35
Geschlecht	w	23 60,5%	4 40%	1 16,7%	1 50%
	m	15 39,5%	6 60%	5 83,3%	1 50%
Raucher		10 26,3%	2 20%	1 16,7%	1 50%
BMI	<25	16 42,1%	4 40%	2 33,3%	1 50%
	25-30	18 47,4%	4 40%	4 66,7%	0
	>30	4 10,5%	2 20%	0	1 50%
Anzahl Hörstürze	1	25 65,8%	5 50%	5 83,3%	2 100%
	>1	13 34,2%	5 50%	1 16,7%	0
Schwindel		9 23,7%	4 40%	2 33,3%	2 100%
Tinnitus		31 81,6%	7 70%	5 83,3%	1 50%

Tab. 13: Häufigkeit von Risikofaktoren und Begleitsymptomen in Bezug auf die Hörerholung am Ende der Therapie.

Die Anzahl der Patienten in manchen Gruppen ist so gering, daß eine deutende Aussage über den Zusammenhang von Risikofaktoren/Begleitsymptomen und Hörerholung nicht sinnvoll erscheint.

3.2 Untersuchung der Erythrozytenverformbarkeit ex vivo

3.2.1 Erythrozytenverformbarkeit der Patientengruppe vor Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe

Der Begriff Elongation bedeutet räumliche Ausdehnung oder auch Verlängerung. Der Elongationswert beschreibt die äußere Form der Erythrozyten, wobei ein Elongationswert von 0 einen nicht verformten, runden Erythrozyten beschreibt. Eine Verformung des Erythrozyten geht mit einer Veränderung der beiden Durchmesser einher, wodurch an Hand der Formel 1 in Kap. 2.2 auch eine Erhöhung des Elongationswertes folgt. Ein höhere Elongationswert bedeutet somit bei gleichen Scherkräften eine bessere Verformbarkeit der Erythrozyten.

Um der Fragestellung nachzugehen, ob die EV bei der Ätiologie des Hörsturzes eine Rolle spielt, wurde die EV der Patientengruppe vor Therapie mit der EV der Kontrollgruppe bei verschiedenen physiologischen Scherkräften verglichen.

	Patientengruppe vor Therapie	Kontrollgruppe	Signifikanzniveau p
0,12 Pa	0,1017 (SD ± 0,031)	0,1132 (SD ± 0,019)	p = 0,046
0,49 Pa	0,0996 (SD ± 0,024)	0,1108 (SD ± 0,024)	p = 0,065
0,74 Pa	0,1347 (SD ± 0,028)	0,1469 (SD ± 0,026)	p = 0,081
0,98 Pa	0,1670 (SD ± 0,030)	0,1819 (SD ± 0,027)	p = 0,044
1,85 Pa	0,2447 (SD ± 0,034)	0,2642 (SD ± 0,028)	p = 0,016
3,69 Pa	0,3360 (SD ± 0,031)	0,3515 (SD ± 0,026)	p = 0,038
6,15 Pa	0,3975 (SD ± 0,025)	0,4046 (SD ± 0,021)	p = 0,244
12,3 Pa	0,4600 (SD ± 0,022)	0,4689 (SD ± 0,020)	p = 0,094

Tab. 14: Mittelwert und Standardabweichung der Elongation der Patientengruppe vor Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe bei verschiedenen Scherkräften.

Das Ergebnis zeigt, daß die EV der Patientengruppe vor Therapie sowohl bei 0,12 Pa, als auch bei 0,98 Pa, 1,85 Pa und 3,69 Pa gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant vermindert ist ($p < 0,05$). Die bei anderen Scherkräften statistisch nicht signifikant verminderte EV lag aber in der gleichen Tendenz (Abb. 7).

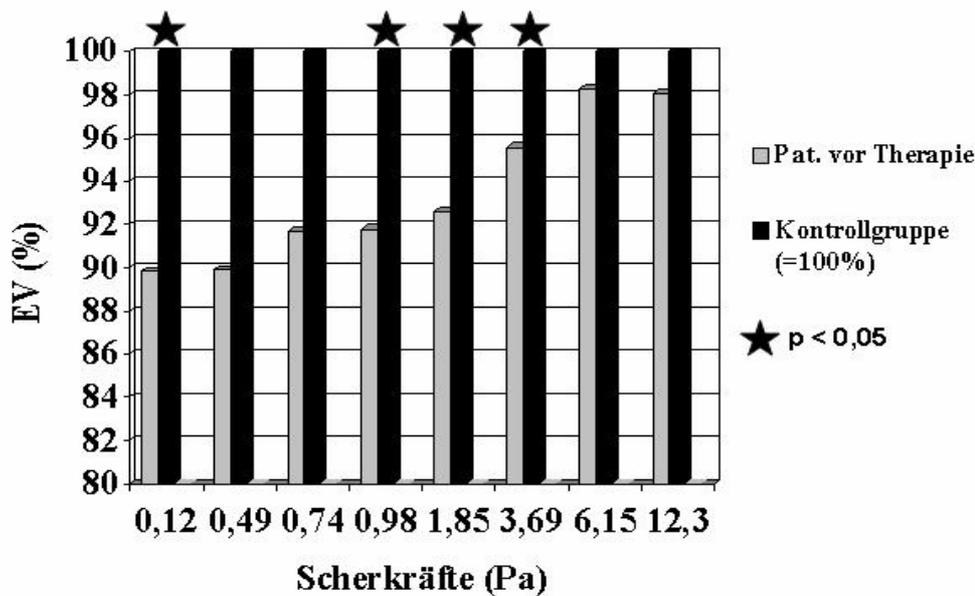


Abb. 7: Vergleich der EV der Patientengruppe vor Therapie mit Kontrollgruppe (= 100%).

3.2.2 Erythrozytenverformbarkeit der Patientengruppe vor Therapie im Vergleich zur Patientengruppe nach dem 6. Tag der Therapie

Nach der Feststellung, daß die Patienten vor der Therapie bei einigen physiologischen Scherkräften eine statistisch signifikant schlechtere EV haben als die Kontrollgruppe, stellt sich nun die Frage, ob die EV sich durch die Therapie verbessern läßt. Dazu wurde die EV der Patientengruppe vor Therapie verglichen mit der EV der Patientengruppe nach dem 6. Tag der Infusionstherapie.

	Patientengruppe vor Therapie	Patientengruppe am 6. Tag	Signifikanzniveau p
0,12 Pa	0,1000 (SD ± 0,030)	0,1173 (SD ± 0,031)	p < 0,001
0,49 Pa	0,1019 (SD ± 0,024)	0,0966 (SD ± 0,019)	p = 0,033
0,74 Pa	0,1368 (SD ± 0,029)	0,1323 (SD ± 0,024)	p = 0,053
0,98 Pa	0,1693 (SD ± 0,030)	0,1679 (SD ± 0,028)	p = 0,577
1,85 Pa	0,2457 (SD ± 0,034)	0,2479 (SD ± 0,033)	p = 0,884
3,69 Pa	0,3381 (SD ± 0,031)	0,3373 (SD ± 0,031)	p = 0,752

6,15 Pa	0,3987 (SD ± 0,026)	0,3984 (SD ± 0,026)	p = 0,889
12,3 Pa	0,4602 (SD ± 0,023)	0,4614 (SD ± 0,022)	p = 0,471

Tab. 15: Mittelwert und Standardabweichung der Elongation der Patientengruppe vor Therapie und am 6. Tag der Therapie bei verschiedenen Scherkräften.

Der Vergleich der Patientengruppe vor Therapie und nach dem 6. Tag der Therapie zeigt, daß lediglich bei 0,12 Pa die EV statistisch signifikant verbessert wird ($p < 0,001$). Während bei allen anderen Scherkräften kein signifikanter Effekt der Therapie auf die EV erkennbar ist, wird die EV bei 0,49 Pa sogar signifikant schlechter ($p = 0,033$) (Abb. 8).

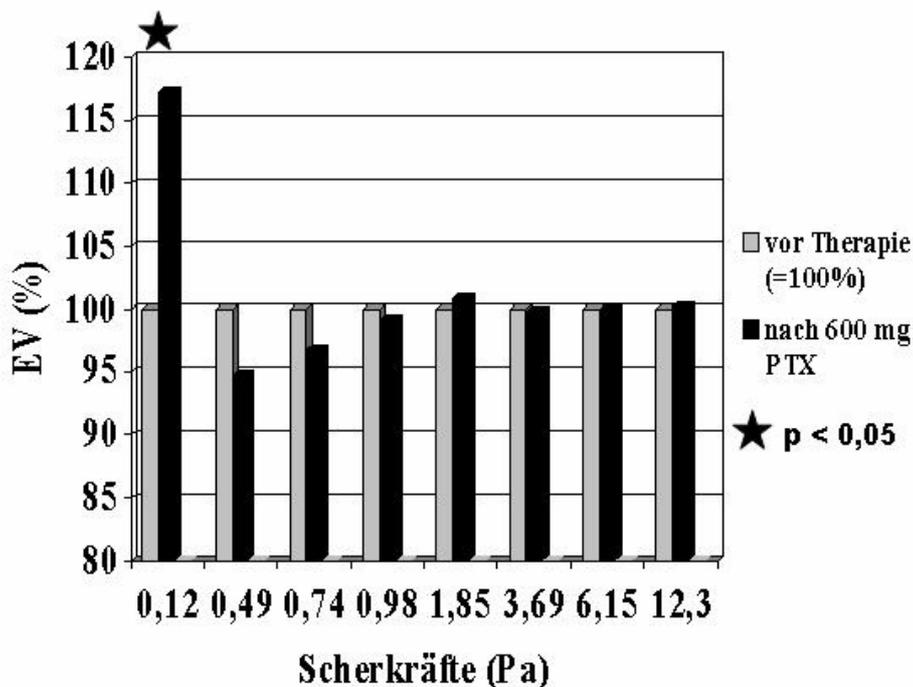


Abb. 8: Vergleich der EV der Patientengruppe vor Therapie (= 100%) und nach 600 mg PTX.

3.2.3 Erythrozytenverformbarkeit der Patientengruppe am 3. Tag vor der Infusion im Vergleich zum 3. Tag nach der Infusion

Um weitere Informationen über die Einwirkung des Pentoxifyllin auf die EV zu erhalten, wurde die EV der Patienten am 3. Tag vor der Infusion verglichen mit der EV der Patienten am 3. Tag nach der Infusion.

	Patientengruppe am 3. Tag vor Infusion	Patientengruppe am 3. Tag nach Infusion	Signifikanzniveau p
0,12 Pa	0,1058 (SD ± 0,025)	0,1107 (SD ± 0,027)	p = 0,002
0,49 Pa	0,0942 (SD ± 0,023)	0,0954 (SD ± 0,020)	p = 0,512
0,74 Pa	0,1307 (SD ± 0,027)	0,1296 (SD ± 0,025)	p = 0,520
0,98 Pa	0,1639 (SD ± 0,029)	0,1634 (SD ± 0,028)	p = 0,771
1,85 Pa	0,2420 (SD ± 0,033)	0,2437 (SD ± 0,032)	p = 0,327
3,69 Pa	0,3322 (SD ± 0,033)	0,3338 (SD ± 0,031)	p = 0,413
6,15 Pa	0,3932 (SD ± 0,029)	0,3966 (SD ± 0,028)	p = 0,054
12,3 Pa	0,4571 (SD ± 0,023)	0,4606 (SD ± 0,023)	p = 0,013

Tab. 16: Mittelwert und Standardabweichung der Elongation der Patientengruppe am 3. Tag vor der Infusion im Vergleich zum 3. Tag nach der Infusion bei verschiedenen Scherkräften.

Hierbei zeigt sich, daß die EV sich sowohl bei sehr niedrigen Scherkräften von 0,12 Pa, als auch bei extrem hohen Scherkräften von 12,3 Pa signifikant verbessert ($p < 0,05$).

Bei allen anderen, physiologischen Scherkräften kann keine signifikante Verbesserung der EV nachgewiesen werden. Die Tendenz deutet jedoch auf eine Verbesserung hin (Abb. 9).

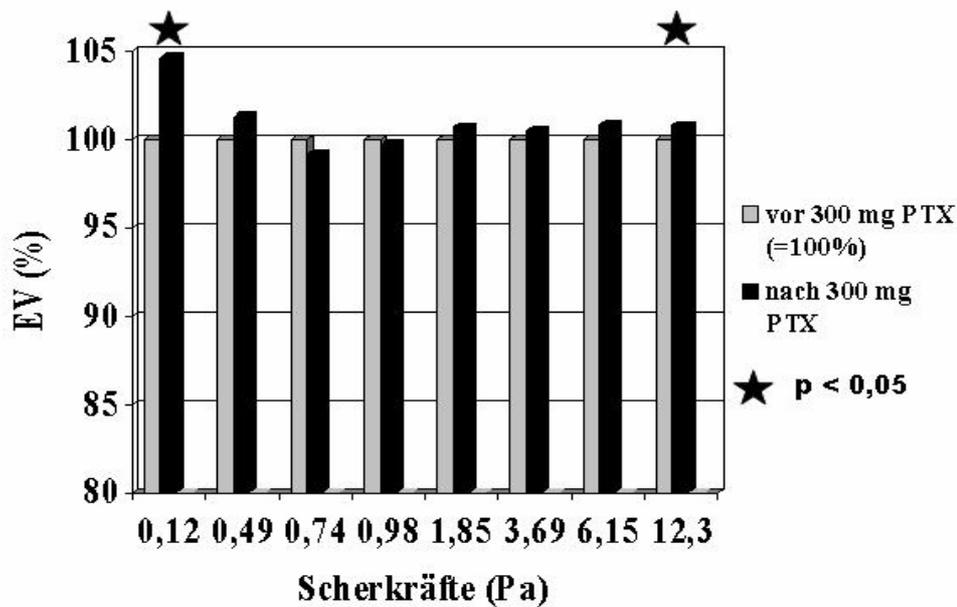


Abb. 9: Vergleich der EV der Patientengruppe vor (= 100%) und nach 300 mg PTX.

3.2.4 Erythrozytenverformbarkeit der Patientengruppe am 6. Tag vor der Infusion im Vergleich zum 6. Tag nach der Infusion

Analog zur Untersuchung der EV am 3. Tag wurde auch am 6. Tag der Therapie ein Vergleich der EV vor und nach Infusion vorgenommen.

	Patientengruppe am 6. Tag vor Infusion	Patientengruppe am 6. Tag nach Infusion	Signifikanzniveau p
0,12 Pa	0,1126 (SD ± 0,028)	0,1167 (SD ± 0,031)	p = 0,022
0,49 Pa	0,0943 (SD ± 0,023)	0,0972 (SD ± 0,018)	p = 0,139
0,74 Pa	0,1319 (SD ± 0,028)	0,1328 (SD ± 0,024)	p = 0,603
0,98 Pa	0,1658 (SD ± 0,030)	0,1685 (SD ± 0,028)	p = 0,065
1,85 Pa	0,2448 (SD ± 0,034)	0,2489 (SD ± 0,033)	p = 0,008
3,69 Pa	0,3362 (SD ± 0,031)	0,3384 (SD ± 0,030)	p = 0,103
6,15 Pa	0,3954 (SD ± 0,026)	0,3992 (SD ± 0,026)	p = 0,004
12,3 Pa	0,4580 (SD ± 0,22)	0,4616 (SD ± 0,023)	p = 0,005

Tab. 17: Mittelwert und Standardabweichung der Elongation der Patientengruppe am 6. Tag vor der Infusion im Vergleich zum 6. Tag nach der Infusion bei verschiedenen Scherkräften.

Am 6. Tag der Therapie lässt sich bei mehreren Scherkräften eine signifikante Verbesserung der EV feststellen. Bei 0,12, 1,85, 6,15 und 12,3 Pa liegt das Signifikanzniveau jeweils bei $p < 0,05$ (Abb. 10).

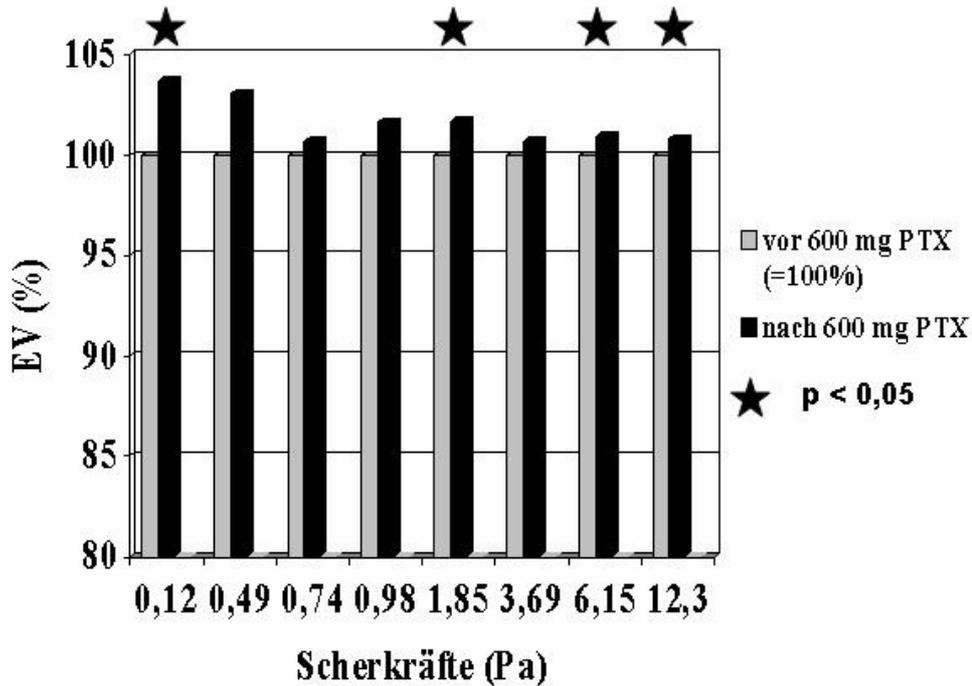


Abb. 10: Vergleich der EV der Patientengruppe vor (= 100%) und nach 600 mg PTX.

Im Vergleich zum 3. Tag der Therapie mit einer Infusionsdosis von 300 mg und überwiegend nur tendenziellen Verbesserungen der EV, können die vermehrten signifikanten Veränderungen am 6. Tag mit einer Infusionsdosis von 600 mg auf einen Zusammenhang von Dosis und Verbesserung der EV hinweisen.

3.2.5 Vergleich der Erythrozytenverformbarkeit der Patienten in Bezug auf den Schweregrad des Hörverlustes

Die folgenden Untersuchungen sollen der Fragestellung nachgehen, ob eine verminderte EV mit dem Schweregrad des Hörsturzes korreliert. Dazu wurden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt, wobei die Gruppe 1 sich aus den Patienten zusammensetzt, welche einen geringen Hörverlust erlitten. In Gruppe 2 wurden diejenigen Patienten eingestuft, die einen mittelgradigen Hörsturz hatten und in Gruppe 3 wurden auf Grund der geringen Anzahl alle Patienten zusammengefaßt, welche einen mittelhochgradigen bis zur Taubheit reichenden Hörverlust erlitten.

Die EV dieser drei Gruppen wurde vor der Therapie verglichen.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Signifikanzniveau p
0,12 Pa	0,1057 (SD ± 0,031)	0,1021 (SD ± 0,031)	0,0906 (SD ± 0,029)	p = 0,384
0,49 Pa	0,1011 (SD ± 0,024)	0,1026 (SD ± 0,029)	0,0913 (SD ± 0,014)	p = 0,436
0,74 Pa	0,1387 (SD ± 0,028)	0,1354 (SD ± 0,032)	0,1232 (SD ± 0,020)	p = 0,309
0,98 Pa	0,1717 (SD ± 0,029)	0,1685 (SD ± 0,034)	0,1527 (SD ± 0,023)	p = 0,201
1,85 Pa	0,2504 (SD ± 0,033)	0,2434 (SD ± 0,037)	0,2320 (SD ± 0,028)	p = 0,305
3,69 Pa	0,3420 (SD ± 0,032)	0,3319 (SD ± 0,032)	0,3269 (SD ± 0,027)	p = 0,329
6,15 Pa	0,4027 (SD ± 0,023)	0,3892 (SD ± 0,030)	0,3970 (SD ± 0,022)	p = 0,229
12,3 Pa	0,4665 (SD ± 0,016)	0,4512 (SD ± 0,028)	0,4570 (SD ± 0,021)	p = 0,061

Tab. 18: Mittelwert und Standardabweichung der Elongation der verschiedenen Schweregradgruppen vor Therapie bei verschiedenen Scherkräften. Gruppe 1: Patienten mit geringgradigem Hörverlust. Gruppe 2: Patienten mit mittelgradigem Hörverlust. Gruppe 3: Alle anderen Patienten mit einem höheren Grad an Hörverlust als Gruppe 1 und 2.

Das Ergebnis zeigt, daß es keinen signifikanten Zusammenhang gibt mit der Verminderung der EV und dem Schweregrad des Hörsturzes. Man kann also nicht davon ausgehen, daß Patienten mit einem besonders schweren Hörverlust auch eine extrem schlechte EV haben. Das Signifikanzniveau ist bei allen Messungen $p > 0,05$. In Abb. 11 ist jedoch zu erkennen, dass bei niedrigen Scherkräften ein höhergradiger Hörverlust tendenziell mit einer erniedrigten EV einhergeht (Abb. 11).

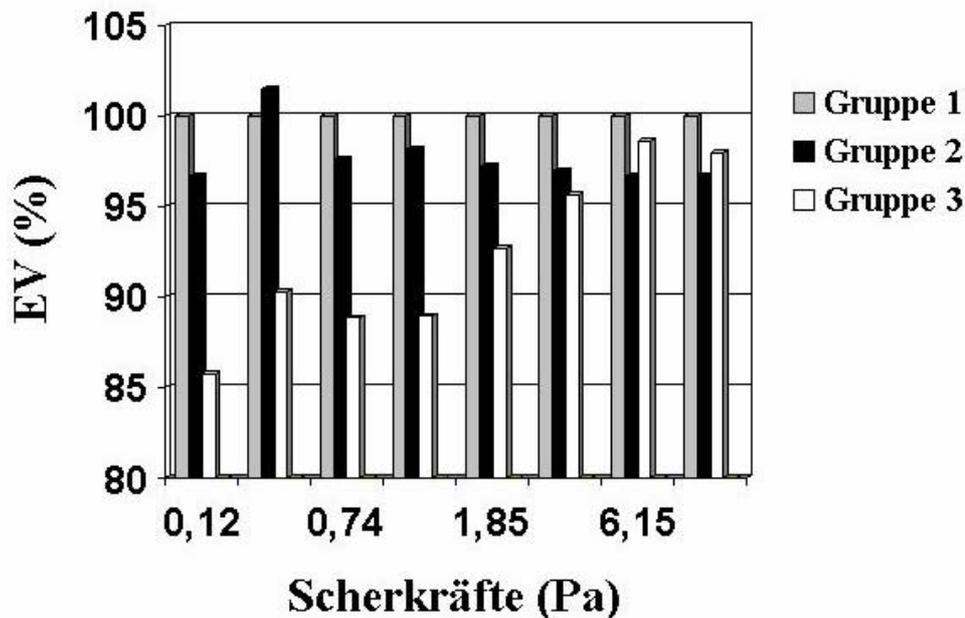


Abb. 11: Vergleich der EV von verschiedenen Schweregradgruppen in Bezug auf den Hörverlust vor Therapie. Gruppe 1: Pat. mit geringgradigem Hörverlust, Gruppe 2: Pat. mit mittelgradigem Hörverlust, Gruppe 3: Pat. mit höhergradigem Hörverlust als Gruppe 1 und 2.

3.2.6 Vergleich der Erythrozytenverformbarkeit der Patienten in Bezug auf den Therapieerfolg

Zur Beurteilung der EV in Bezug auf den Therapieerfolg wurde die Differenz der Elongation aus den Elongationswerten nach dem 6. Tag der Therapie und vor der Therapie betrachtet. Eine positive Differenz bedeutet eine Zunahme der EV, eine negative Differenz eine Abnahme der EV. Auch hier wurden wieder drei Gruppen gebildet. Gruppe 1 beinhaltet alle Patienten, die nach der Therapie eine Normakusis aufwiesen. Gruppe 2 setzt sich aus den Patienten zusammen, die nach der Therapie eine Besserung des Hörvermögens zeigten, jedoch keine völlige Normakusis erreichten. In Gruppe 3 wurden alle Patienten eingestuft, welche entweder keine Veränderung des Hörvermögens durch die Therapie zeigten, oder sogar eine Verschlechterung aufwiesen.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Signifikanzniveau p
0,12 Pa	0,0156 (SD ± 0,022)	0,0188 (SD ± 0,030)	0,0229 (SD ± 0,023)	p = 0,715
0,49 Pa	-0,0064 (SD ± 0,018)	-0,0025 (SD ± 0,019)	-0,0041 (SD ± 0,014)	p = 0,811
0,74 Pa	-0,0077 (SD ± 0,017)	0,0014 (SD ± 0,019)	0,0008 (SD ± 0,010)	p = 0,194
0,98 Pa	-0,0055 (SD ± 0,017)	0,0074 (SD ± 0,020)	0,0043 (SD ± 0,016)	p = 0,081
1,85 Pa	-0,0025 (SD ± 0,018)	0,0044 (SD ± 0,023)	0,0071 (SD ± 0,011)	p = 0,323
3,69 Pa	-0,0030 (SD ± 0,017)	0,0026 (SD ± 0,025)	0,0042 (SD ± 0,014)	p = 0,484
6,15 Pa	-0,0016 (SD ± 0,014)	0,0018 (SD ± 0,024)	0,0023 (SD ± 0,012)	p = 0,746
12,3 Pa	0,0015 (SD ± 0,010)	-0,0010 (SD ± 0,019)	0,0030 (SD ± 0,009)	p = 0,781

Tab. 19: Mittelwert und Standardabweichung der Elongationsdifferenz zwischen 6. Tag nach Infusion und vor Therapie bei verschiedenen Scherkräften. Gruppe 1: Pat. mit Normakusis nach Therapie. Gruppe 2: Pat. mit Besserung nach der Therapie. Gruppe 3: Pat. mit unverändertem oder schlechterem Hörvermögen nach der Therapie.

Das Ergebnis macht deutlich, daß die Änderung der EV nicht signifikant mit der Hörerholung korreliert. Eine erreichte Normakusis nach der Therapie bedeutet nicht, daß in dieser Gruppe auch die EV signifikant zugenommen hat. Eher das Gegenteil ist der Fall. Obwohl die Patienten der Gruppe 1 ein Normakusis erreichten, verschlechterte sich bei fast allen Scherkräften die EV vom Zeitpunkt vor der Therapie bis zum 6. Tag der Therapie. Diese Veränderung der EV ist jedoch ebenfalls nicht signifikant (Abb. 12).

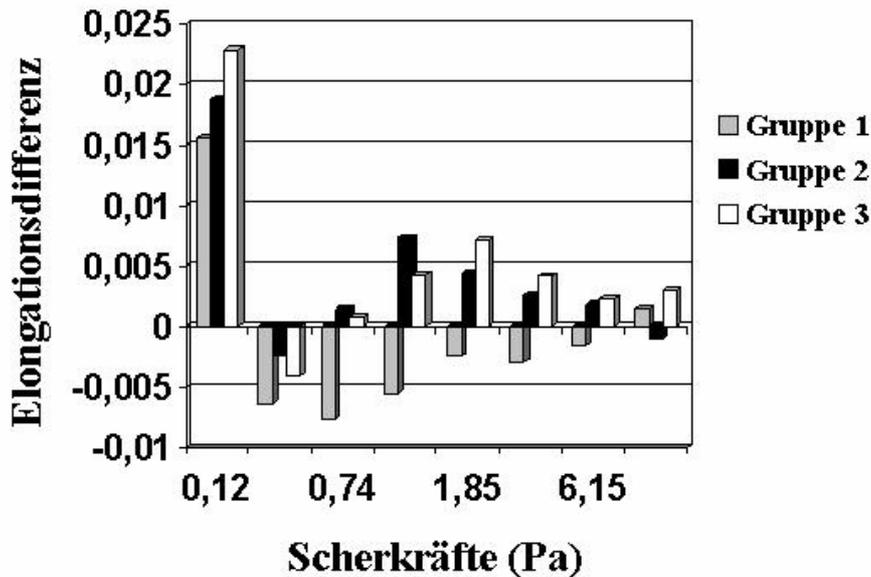


Abb. 12: Elongationsdifferenz zwischen dem 6. Tag nach Infusion und vor der Therapie. Gruppe 1: Pat. mit Normakusis nach Therapie, Gruppe 2: Pat. mit Besserung nach Therapie, Gruppe 3: Pat. mit unverändertem oder schlechterem Hörvermögen nach Therapie. Eine negative Differenz bedeutet eine Verschlechterung der EV während der Therapie.

3.3 Untersuchung der Erythrozytenverformbarkeit in vitro

Bei 9 Patienten wurde zusätzlich zu den ex vivo Untersuchungen der Erythrozytenverformbarkeit eine in vitro Untersuchung vorgenommen. Dazu wurden jeweils 1,5 ml heparinisiertes Vollblut 60 Minuten lang in einem Wasserbad bei 37 °C mit 180 µg PTX (10fache therapeutische Dosierung), 900 µg PTX (50fache therapeutische Dosierung), 1800 µg PTX (100fache therapeutische Dosierung), 625 µg Prednisolon (10fache therapeutische Dosierung) und 124 µl NaCl 0,9% inkubiert. Tab. 3 in Kapitel 2.4.2 zeigt noch einmal die Inkubationsansätze.

Die Inkubation mit 180 µg PTX zeigte keine statistisch signifikante Verbesserung der Erythrozytenverformbarkeit im Vergleich zum Leerwert ($p > 0,05$). Bei allen untersuchten Scherkräften fand sich kein statistisch signifikantes Ergebnis (Tab. 20).

	Leerwert der Patientengruppe	Inkubation mit 180 µg PTX	Signifikanzniveau p
0,12 Pa	0,0859 (SD ± 0,02)	0,0961 (SD ± 0,025)	p = 0,062
0,49 Pa	0,1167 (SD ± 0,015)	0,1237 (SD ± 0,014)	p = 0,081
0,74 Pa	0,1593 (SD ± 0,018)	0,1622 (SD ± 0,018)	p = 0,395
0,98 Pa	0,1955 (SD ± 0,019)	0,1971 (SD ± 0,02)	p = 0,542
1,85 Pa	0,2768 (SD ± 0,018)	0,2806 (SD ± 0,018)	p = 0,23
3,69 Pa	0,3635 (SD ± 0,014)	0,3641 (SD ± 0,014)	p = 0,736
6,15 Pa	0,4183 (SD ± 0,011)	0,4198 (SD ± 0,011)	p = 0,555
12,3 Pa	0,4762 (SD ± 0,012)	0,4816 (SD ± 0,084)	p = 0,051

Tab. 20: Mittelwert und Standardabweichung der Elongation der Patientengruppe nach Inkubation mit 180 µg PTX im Vergleich zum Leerwert bei verschiedenen Scherkräften.

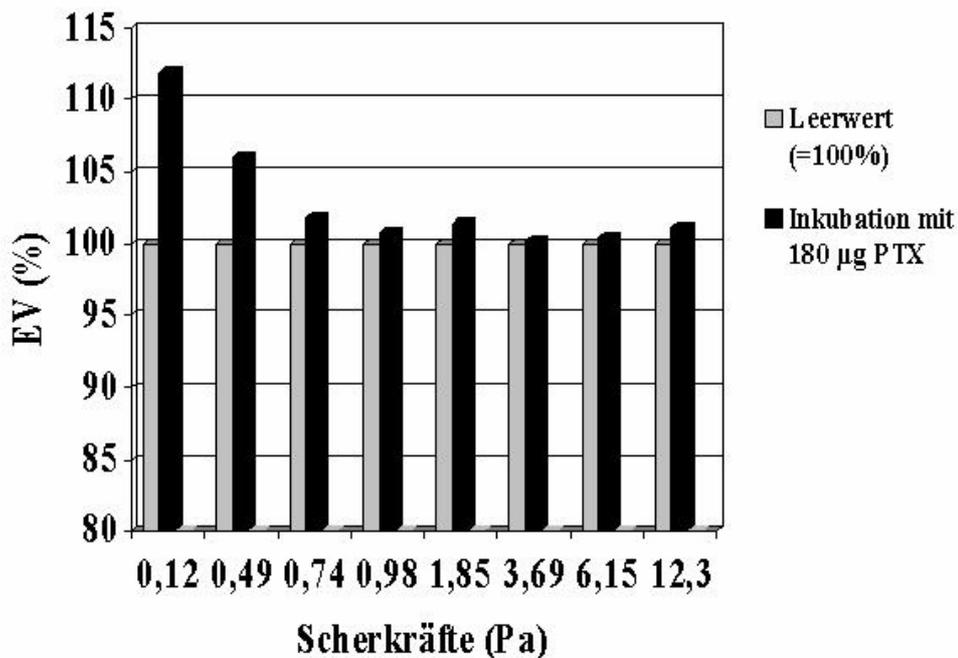


Abb. 13: Vergleich der EV der Patientengruppe nach Inkubation mit 180µg PTX.

Bei der Inkubation des Patientenblutes mit 900 µg PTX verbesserte sich die EV bei 0,12 Pa. Das Ergebnis ist mit $p = 0,033$ auch statistisch signifikant. Bei allen anderen Scherkräften zeigte sich keine signifikante Verbesserung der EV (Tab. 21).

	Leerwert der Patientengruppe	Inkubation mit 900 µg PTX	Signifikanzniveau p
0,12 Pa	0,0859 (SD ± 0,02)	0,1014 (SD ± 0,025)	p = 0,033
0,49 Pa	0,1167 (SD ± 0,015)	0,1206 (SD ± 0,013)	p = 0,311
0,74 Pa	0,1593 (SD ± 0,018)	0,1594 (SD ± 0,022)	p = 0,977
0,98 Pa	0,1955 (SD ± 0,019)	0,1976 (SD ± 0,022)	p = 0,741
1,85 Pa	0,2768 (SD ± 0,018)	0,2820 (SD ± 0,017)	p = 0,234
3,69 Pa	0,3635 (SD ± 0,014)	0,3659 (SD ± 0,014)	p = 0,464
6,15 Pa	0,4183 (SD ± 0,011)	0,4189 (SD ± 0,013)	p = 0,885
12,3 Pa	0,4762 (SD ± 0,012)	0,4820 (SD ± 0,091)	p = 0,084

Tab. 21: Mittelwert und Standardabweichung der Elongation der Patientengruppe nach Inkubation mit 900 µg PTX im Vergleich zum Leerwert bei verschiedenen Scherkräften.

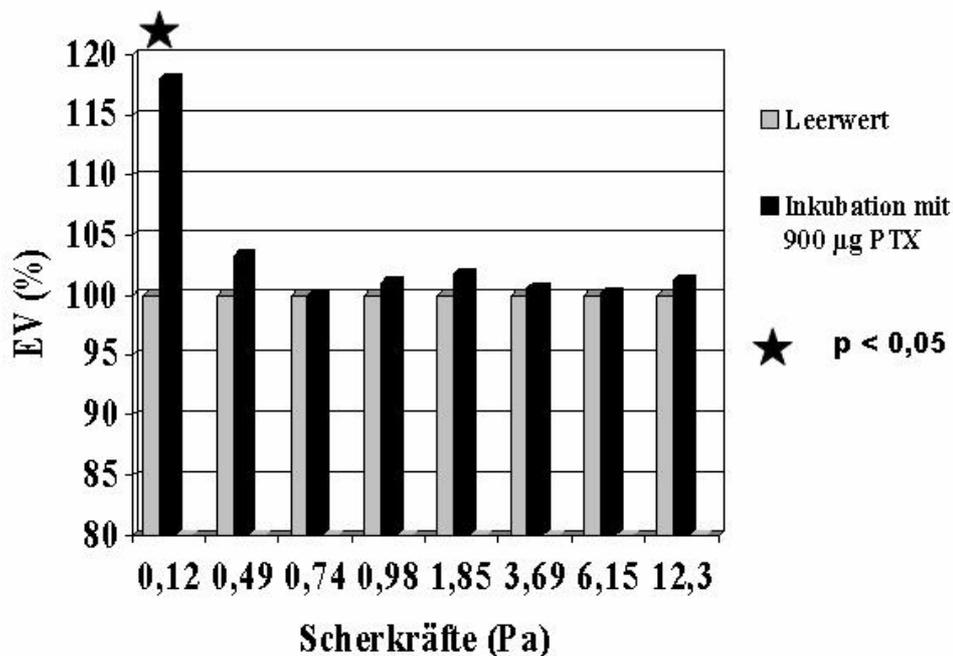


Abb. 14: Vergleich der EV der Patientengruppe nach Inkubation mit 900µg PTX.

Ein ähnliches Ergebnis wies die Inkubation mit 1800 µg PTX auf. Die deutlichste Verbesserung der EV war wiederum bei 0,12 Pa zu erkennen. Mit einem $p = 0,052$ ist dieses Ergebnis jedoch nicht signifikant. Die Meßergebnisse bei allen anderen Scherkräften sind mit einem p von 0,28 bis 0,98 deutlicher nicht signifikant als bei 0,12 Pa (Tab.22).

	Leerwert der Patientengruppe	Inkubation mit 1800 µg PTX	Signifikanzniveau p
0,12 Pa	0,0859 (SD ± 0,02)	0,0979 (SD ± 0,025)	$p = 0,052$
0,49 Pa	0,1167 (SD ± 0,015)	0,1139 (SD ± 0,012)	$p = 0,492$
0,74 Pa	0,1593 (SD ± 0,018)	0,1543 (SD ± 0,018)	$p = 0,280$
0,98 Pa	0,1955 (SD ± 0,019)	0,1943 (SD ± 0,019)	$p = 0,819$
1,85 Pa	0,2768 (SD ± 0,018)	0,2780 (SD ± 0,018)	$p = 0,818$
3,69 Pa	0,3635 (SD ± 0,014)	0,3646 (SD ± 0,014)	$p = 0,780$
6,15 Pa	0,4183 (SD ± 0,011)	0,4184 (SD ± 0,012)	$p = 0,987$
12,3 Pa	0,4762 (SD ± 0,012)	0,4807 (SD ± 0,097)	$p = 0,293$

Tab. 22: Mittelwert und Standardabweichung der Elongation der Patientengruppe nach Inkubation mit 1800 µg PTX im Vergleich zum Leerwert bei verschiedenen Scherkräften.

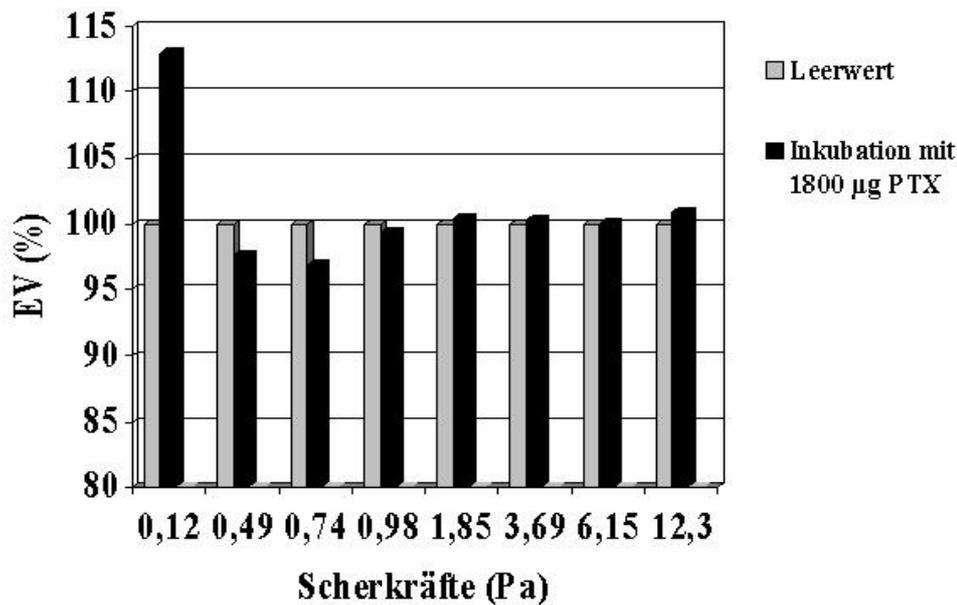


Abb. 15: Vergleich der EV der Patientengruppe nach Inkubation mit 1800 µg PTX.

Die Inkubation des Patientenblutes mit 625 µg Prednisolon und 124 µl NaCl 0,9% zeigte in beiden Inkubationsansätzen keine statistisch signifikante Verbesserung der EV. Dieses Ergebnis ist bei allen untersuchten Scherkräften erkennbar (Tab. 23 und 24).

	Leerwert der Patientengruppe	Inkubation mit 625 µg Prednisolon	Signifikanzniveau p
0,12 Pa	0,0859 (SD ± 0,02)	0,0846 (SD ± 0,019)	p = 0,776
0,49 Pa	0,1167 (SD ± 0,015)	0,1138 (SD ± 0,011)	p = 0,451
0,74 Pa	0,1593 (SD ± 0,018)	0,1553 (SD ± 0,016)	p = 0,220
0,98 Pa	0,1955 (SD ± 0,019)	0,1887 (SD ± 0,021)	p = 0,069
1,85 Pa	0,2768 (SD ± 0,018)	0,2780 (SD ± 0,016)	p = 0,700
3,69 Pa	0,3635 (SD ± 0,014)	0,3651 (SD ± 0,012)	p = 0,421
6,15 Pa	0,4183 (SD ± 0,011)	0,4177 (SD ± 0,012)	p = 0,754
12,3 Pa	0,4762 (SD ± 0,012)	0,4774 (SD ± 0,010)	p = 0,511

Tab. 23: Mittelwert und Standardabweichung der Elongation der Patientengruppe nach Inkubation mit 625 µg Prednisolon im Vergleich zum Leerwert bei verschiedenen Scherkräften.

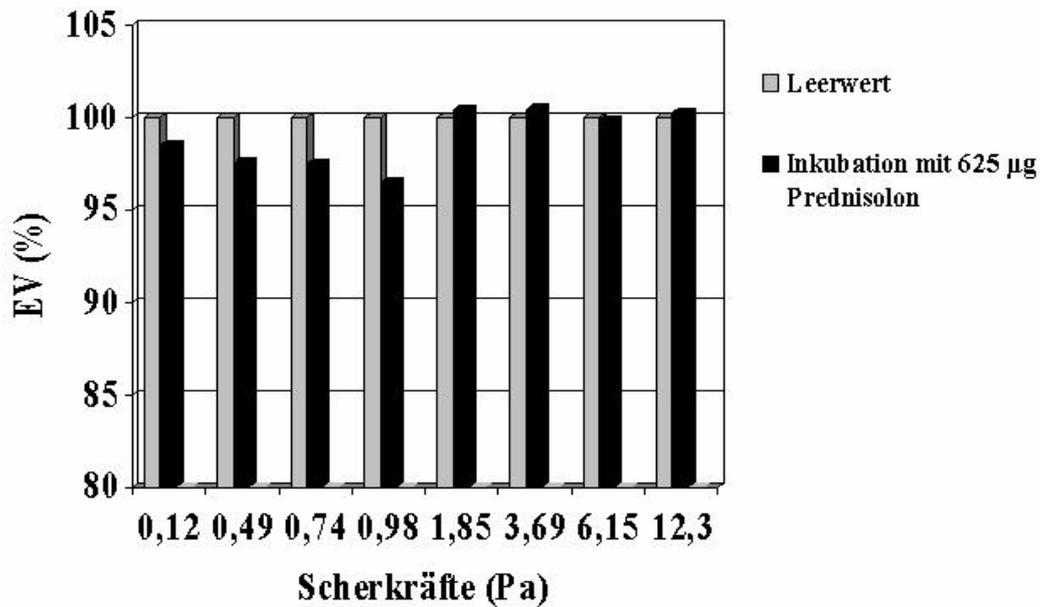


Abb. 16: Vergleich der EV der Patientengruppe nach Inkubation mit 625 µg Prednisolon.

	Leerwert der Patientengruppe	Inkubation mit 124 µl NaCl 0,9%	Signifikanzniveau p
0,12 Pa	0,0859 (SD ± 0,02)	0,0907 (SD ± 0,020)	p = 0,214
0,49 Pa	0,1167 (SD ± 0,015)	0,1085 (SD ± 0,012)	p = 0,084
0,74 Pa	0,1593 (SD ± 0,018)	0,1561 (SD ± 0,015)	p = 0,433
0,98 Pa	0,1955 (SD ± 0,019)	0,1906 (SD ± 0,017)	p = 0,184
1,85 Pa	0,2768 (SD ± 0,018)	0,2742 (SD ± 0,019)	p = 0,423
3,69 Pa	0,3635 (SD ± 0,014)	0,3628 (SD ± 0,013)	p = 0,681
6,15 Pa	0,4183 (SD ± 0,011)	0,4146 (SD ± 0,012)	p = 0,061
12,3 Pa	0,4762 (SD ± 0,012)	0,4780 (SD ± 0,011)	p = 0,489

Tab. 24: Mittelwert und Standardabweichung der Elongation der Patientengruppe nach Inkubation mit 124 µl NaCl 0,9% im Vergleich zum Leerwert bei verschiedenen Scherkräften.

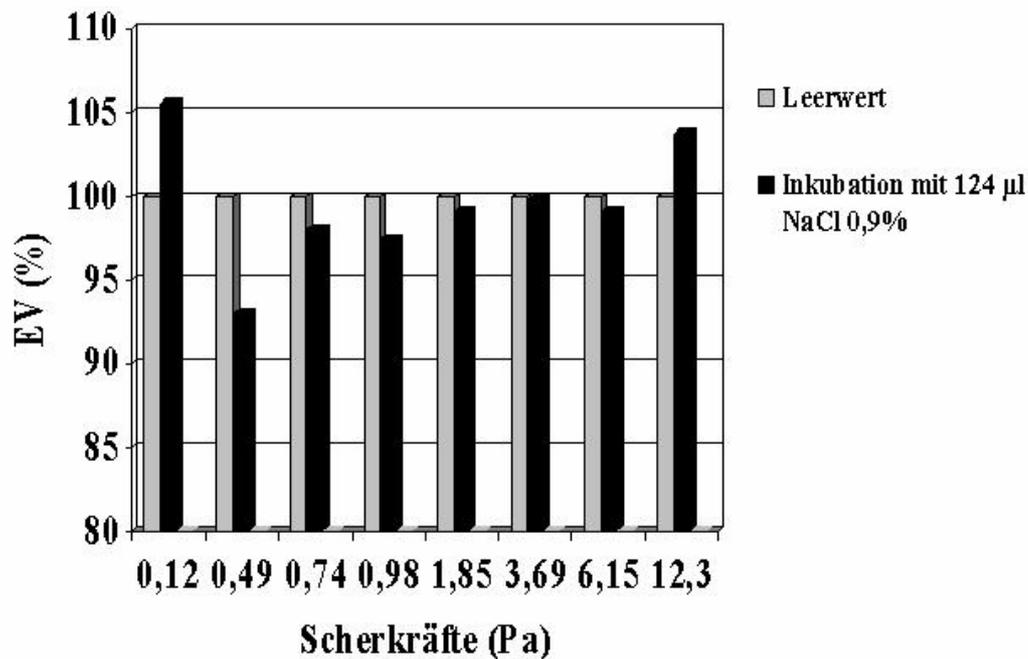


Abb. 17: Vergleich der EV der Patientengruppe nach Inkubation mit 124 µl NaCl 0,9%.

Die in vitro Untersuchungen der EV eines Teils der Patientengruppe läßt die Tendenz erkennen, daß PTX bei 0,12 Pa einen positiven Effekt auf die EV hat. Jedoch nur bei der Inkubation des Blutes mit der 50-fachen therapeutischen Dosis PTX findet sich mit $p = 0,033$ auch ein statistisch signifikantes Ergebnis. Prednisolon und NaCl 0,9% haben keinen statistisch signifikanten Effekt auf die EV.

3.4 Untersuchung der Thrombozytenaggregation

Zur ergänzenden Untersuchung der Mikrozirkulation wurde neben der Verformbarkeit der Erythrozyten auch die Aggregation der Thrombozyten bei einer Anzahl von 23 Patienten und 23 Kontrollpersonen ermittelt. 14 der 23 Patienten erhielten die zusätzliche Therapie mit Prednisolon, während die anderen 9 nur mit PTX therapiert wurden.

Die Bestimmung der TA erfolgte mit Hilfe des PFA-100[®] der Fa. DADE bei den Patienten am 1., 3. und 6. Tag der Infusionstherapie jeweils morgens vor der Infusion (Tab. 2, Kap. 2.4.1 Therapieplan).

Die TA der Personen der Kontrollgruppe wurde einmalig bestimmt. Es wurden die beiden Meßzelltypen Kollagen/Epinephrin und Kollagen/ADP (zum Ausschluß einer ASS-induzierten TA Hemmung) verwendet. Die TA wird als Verschlußzeit VZ in Sekunden angegeben.

Zur Beurteilung der TA muß gesagt werden, daß die TA um so stärker ist, je niedriger die VZ ist. Bei der Auswertung der VZ beider Meßzelltypen zeigt sich tendenziell das gleiche Ergebnis:

Die TA der Patienten ist vor der Therapie im Durchschnitt niedriger als die der Kontrollgruppe. Bei Verwendung der Kollagen/Epinephrin Meßzelle benötigen die Thrombozyten der Patienten 188 sec um die Membranöffnung zu verschließen, während die Thrombozyten der Kontrollgruppe im Durchschnitt 115 sec benötigen ($p < 0,001$) (Tab. 25, Abb. 18).

	Pat. vor Infusion	Pat. 3. Tag	Pat. 6. Tag	Kontrollgruppe
VZ in sec	188	133	112	115

Tab. 25: MW der VZ mit Kollagen/Epinephrin Meßzelle der Patienten am 1., 3. und 6. Tag der Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe.

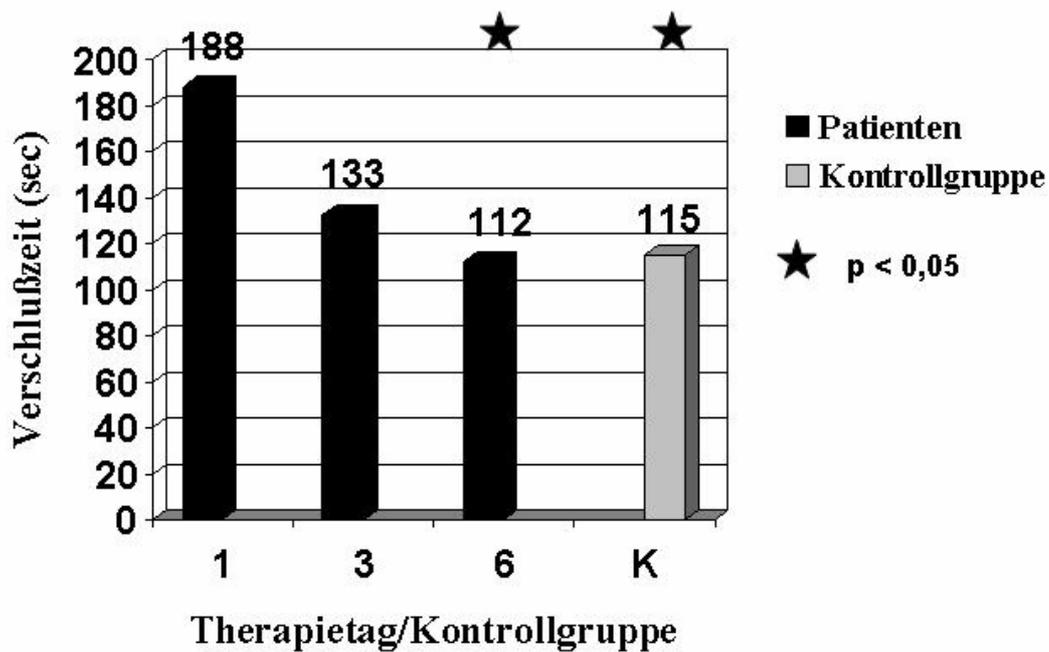


Abb. 18: Ergebnisse der TA Bestimmung mit der Kollagen/Epinephrin Meßzelle. Je höher die Verschlußzeit (VZ), desto niedriger die TA. Die Kontrollgruppe hat eine statistisch signifikant erhöhte TA gegenüber den Patienten, die TA der Patienten erhöht sich ebenso statistisch signifikant vom 1. bis zum 6. Tag.

Mit den Kollagen/ADP Meßzellen wird beim Patientenkollektiv eine VZ von 98 sec gegenüber einer VZ von 87 sec bei der Kontrollgruppe gemessen ($p=0,043$) (Tab. 26).

	Pat. vor Infusion	Pat. 3. Tag	Pat. 6. Tag	Kontrollgruppe
VZ in sec	98	79	75	87

Tab. 26: MW der VZ mit Kollagen/ADP Meßzelle der Patienten am 1., 3. und 6. Tag der Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe.

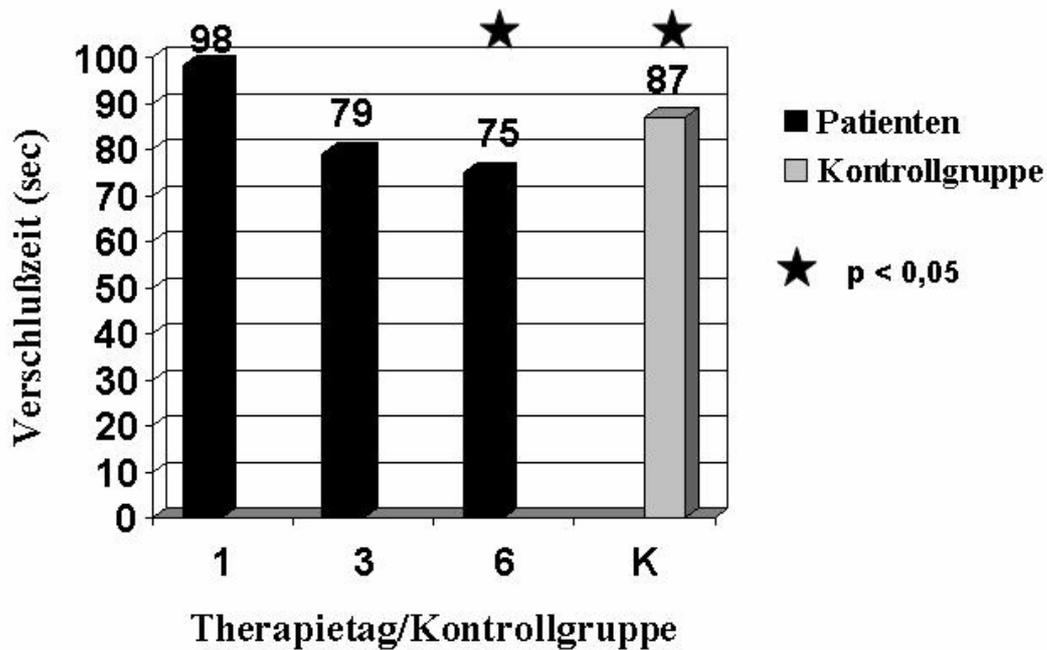


Abb. 19: Ergebnisse der TA Bestimmung mit der Kollagen/ADP Meßzelle. Je höher die Verschlusszeit (VZ), desto niedriger die TA. Die Kontrollgruppe hat eine statistisch signifikant erhöhte TA gegenüber den Patienten, die TA der Patienten erhöht sich ebenso statistisch signifikant vom 1. bis zum 6. Tag.

Ebenfalls auffällig und statistisch signifikant ist die Tatsache, daß die TA während der Therapie vom 1. bis zum 6. Tag zunimmt ($p < 0,001$). Am 6. Tag der Therapie liegt die Aktivität der TA auf einem höheren Niveau, als die der Kontrollgruppe (Abb. 19). Diese Ergebnisse sprechen nicht für die gesteigerte TA als Ursache für den akuten Hörsturz. Ebenso wenig scheint die Behauptung bestätigt werden zu können, daß PTX die TA hemmt.

3.5 Untersuchung weiterer, die Mikrozirkulation beeinflussender Faktoren

Routinemäßig wurde bei allen Patienten nach einer venösen Blutentnahme die Anzahl der Thrombozyten und Erythrozyten, der Hämoglobin- und Hämatokritwert, sowie der Harnstoffgehalt bestimmt.

Bei den meisten Patienten, jedoch nicht bei allen, wurden weitere folgende Parameter bestimmt: Harnsäure, Gesamteiweiß und der Fettstatus. Bei 22 Patienten wurde der Fibrinogengehalt sowohl vor der Therapie, als auch zusätzlich am 3. und 6. Tag der Therapie jeweils vor der Infusion bestimmt.

Nach der statistischen Auswertung der Werte für Erythrozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Harnstoff, Harnsäure und Gesamteiweiß war festzustellen, daß die MW aller dieser Parameter im angegebenen Referenzbereich lagen (Tab. 27). Der Mittelwert täuscht jedoch im Falle der Erythrozyten darüber hinweg, daß 23,2% (n=13) eine erniedrigte Erythrozytenzahl < 4,5 Mio/µl hatten.

	Thrombozyten (G/l)	Erythrozyten (Mio/µl)	Hämoglobin (g/l)	Hämatokrit (%)	Harnstoff (mg/dl)	Harnsäure (mg/dl)	Gesamteiweiß (g/dl)
Anz. Pat.	n=56	n=56	n=56	n=56	n=56	n=54	n=47
Referenzbereich	150-400	4,5-5,5	m 140-175 w 123-153	m 40-54 w 37-47	10-50	m 3,6-8,2 w 2,3-6,1	6,0-8,3
MW Pat.	253	4,71	m 152 w 138	m 0,45 w 0,41	28,5	m 5,7 w 4,7	7,0

Tab. 27: Anzahl der untersuchten Patienten, Referenzbereiche und MW der Patientengruppe für die angegebenen Parameter, welche die Mikrozirkulation beeinflussen. Referenzbereiche aus: Innere Medizin, Hippokrates Verlag, 1999.

Weitere Befunde lieferte die Auswertung des Fettstatus, zu dem die Bestimmung von Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin, LDL/HDL Quotient, Triglyzeride (jeweils n=48) und Apolipoprotein A 1, Apolipoprotein B und Lipoprotein (a) (jeweils n=45) gehören. 58,3% (n=28) der Patienten wiesen erhöhte Gesamtcholesterinwerte von über 200 mg/dl auf. Der MW lag bei 215 mg/dl.

Bei 35,4% (n=17) ließen sich erhöhte LDL-Cholesterinwerte feststellen. Der MW lag mit 141 mg/dl jedoch im Referenzbereich, der mit einem Wert < 155 mg/dl angegeben wurde.

Ein erniedrigtes HDL-Cholesterin wurde bei 12,5% (n=6) gefunden, während auch hier der MW mit 52mg/dl im Referenzbereich von ≥ 35 mg/dl angesiedelt war.

Zur Bestimmung des atherogenen Risikos der Patienten wurde der atherogene Index aus dem Quotienten von LDL- und HDL-Cholesterin berechnet. Nur bei 20,8% (n=10) ließ sich ein normwertiger Index von < 2 errechnen. Bei 64,6% (n=31) wurde ein grenzwertiger Index von 2 bis 4 bestimmt. 14,6% (n=7) hingegen zeigten ein deutlich erhöhtes atherogenes Risiko mit einem Index > 4 . Der MW des atherogenen Index lag bei 2,94 (Tab. 28, Abb. 20).

Atherogener Index	< 2	2-4	> 4
Anz. Pat.	10	31	7
Deutung	Normalwert	Grenzwert	path. Wert

Tab. 28: Atherogener Index, errechnet aus dem LDL/HDL-Quotienten bei 48 Patienten.

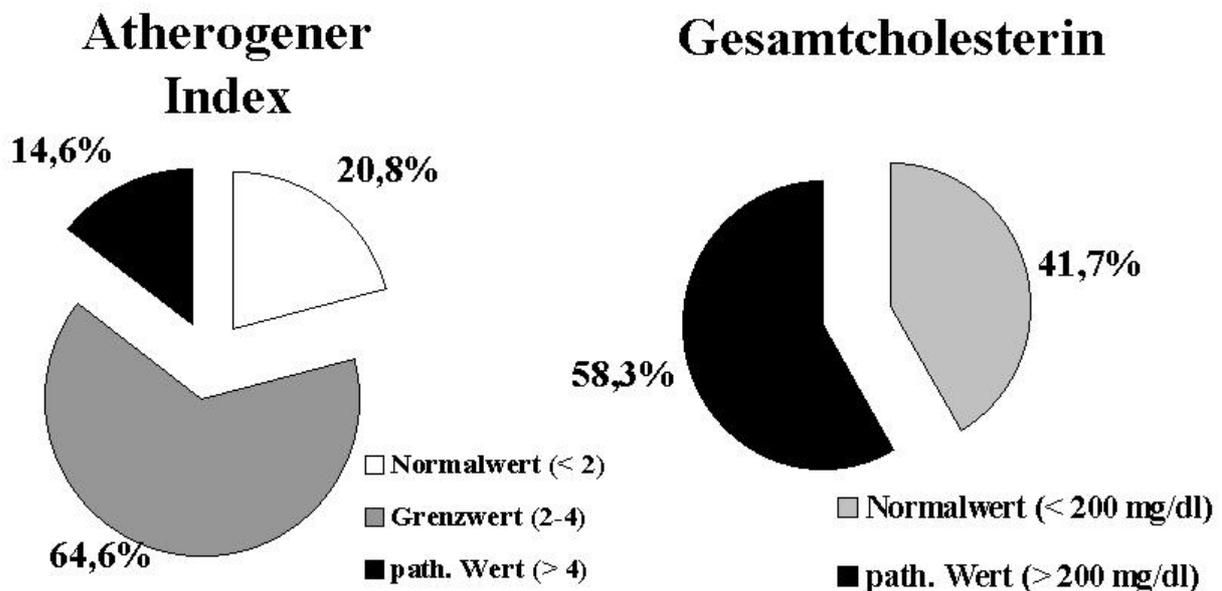


Abb. 20: Prozentuale Verteilung von Atherogenem Index und Gesamtcholesterin in der Patientengruppe

Während 12,5% (n=6) erhöhte Werte für Triglyzeride aufwiesen, lag hier der MW mit 108 mg/dl im angegebenen Referenzbereich von 70 bis 200 mg/dl.

Bei Betrachtung der Werte für Apolipoprotein A 1 lagen lediglich 4,4% (n=2) der Patienten niedriger als der Referenzbereich mit 100 bis 150 mg/dl. Der MW betrug 132 mg/dl.

Deutlicher hingegen ist die Anzahl der Patienten mit erhöhten Werten für das Apolipoprotein B. Hier lagen 37,8% (n=17) oberhalb des Referenzbereiches mit 80 bis 100 mg/dl. Innerhalb des Referenzbereiches lag jedoch der MW mit 90 mg/dl.

Als letzter Parameter des Fettstatus wurde das Lipoprotein (a) bestimmt. 68,9% (n=31) der Patienten hatten mit einem Wert von < 25mg/dl keine pathologisch erhöhten Werte und lagen noch im Referenzbereich. 4,4% (n=2) der Patienten wurden mit Werten zwischen 25 und 35 mg/dl im Grenzbereich angesiedelt. 26,7% (n=12) jedoch hatten Werte des Lipoprotein (a) von über 35 mg/dl und mußten somit als Patienten mit pathologisch erhöhten Werten angesehen werden (Tab. 29).

	Gesamt-cholesterin	LDL	HDL	Tri-glyzeride	Apolipo-protein A 1	Apolipo-protein B	Lipo-protein (a)
Anz. Pat.	n=48	n=48	n=48	n=48	n=45	n=45	n=45
Referenz-bereich	< 200	< 155	≥ 35	70-200	100-150	80-100	< 25
MW Pat.	215	141	52	108	132	90	28
path. Werte	n=28	n=17	n=6	n=6	n=2	n=17	n=12

Tab. 29: Ergebnisse des Fettstatus. Alle Werte in mg/dl. Referenzbereiche aus: Innere Medizin, Hippokrates Verlag, 1999.

Als letzter, die Mikrozirkulation beeinflussender Faktor wurde bei 22 Patienten der Fibrinogengehalt des Blutes sowohl vor der Therapie, als auch am 3. und 6. Tag der Therapie jeweils vor der Infusion bestimmt und mit dem MW der Kontrollgruppe verglichen.

Der MW des Fibrinogengehaltes lag vor der Therapie bei 3,34 g/l und verringerte sich bis zum 3. Tag leicht auf 3,31 g/l. Bis zum 6. Tag war ein stärkerer Abfall bis auf 2,91 g/l zu beobachten. Allerdings lagen alle diese MW der Patienten höher als der MW der Kontrollgruppe mit 2,21 g/l (Tab. 30, Abb. 21).

	MW vor Therapie	MW am 3. Tag	MW am 6. Tag	MW Kontrollen
Anzahl	n=22	n=22	n=22	n=23
Fibrinogen (g/l)	3,34	3,31	2,91	2,21

Tab. 30: Mittelwert des Fibrinogengehaltes vor der Therapie, am 3. und 6. Tag der Therapie im Vergleich mit dem Mittelwert der Kontrollgruppe.

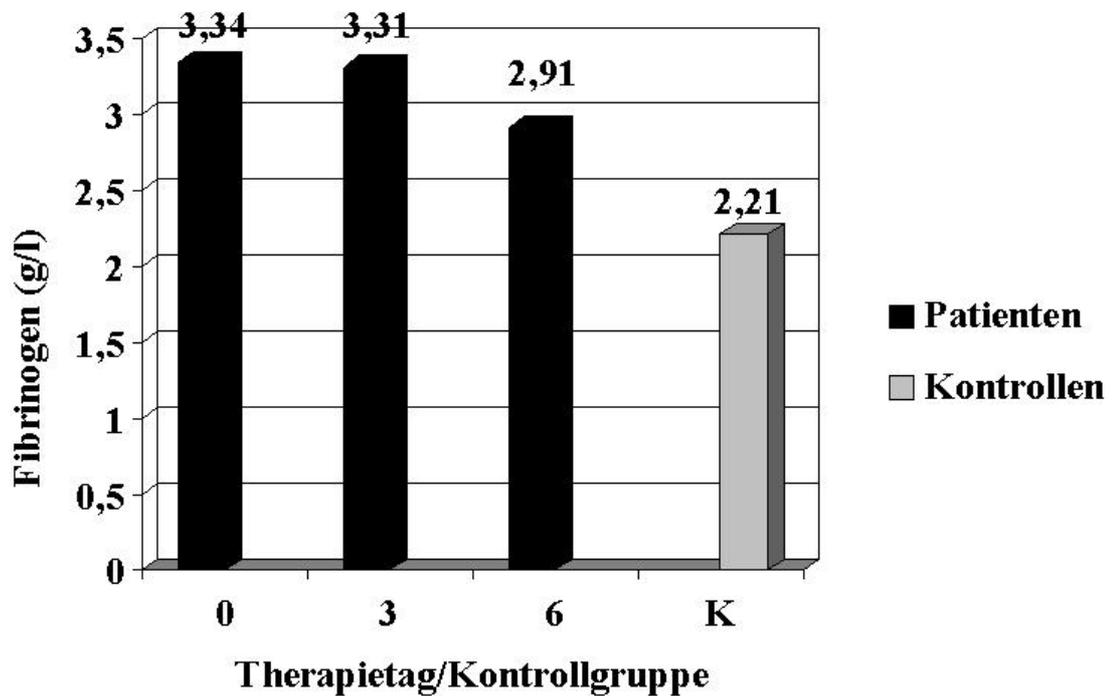


Abb. 21: Fibrinogengehalt im Verlauf der Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe.

4. Diskussion

4.1 Anatomie und arterielle Versorgung des Hörorgans, Physiologie des Hörens

Anatomie

Das menschliche Hörorgan ist paarig angelegt und befindet sich gut geschützt in den beiden Felsenbeinpyramiden. Es besteht aus einem spiralförmig verlaufendem Knochenkanal, der Schnecke (Cochlea). Die Cochlea ist etwa 35 mm lang und weist 2,5 Windungen um eine Längsachse aus spongiösem Knochen, dem Modiolus, auf. Im Modiolus befinden sich feine Nervenfasern, kleine Blutgefäße und das 1. Ganglion der Hörbahn, das Ganglion spirale.

Der Innenraum der Cochlea ist in 3 Kompartimente unterteilt (Abb. 22):

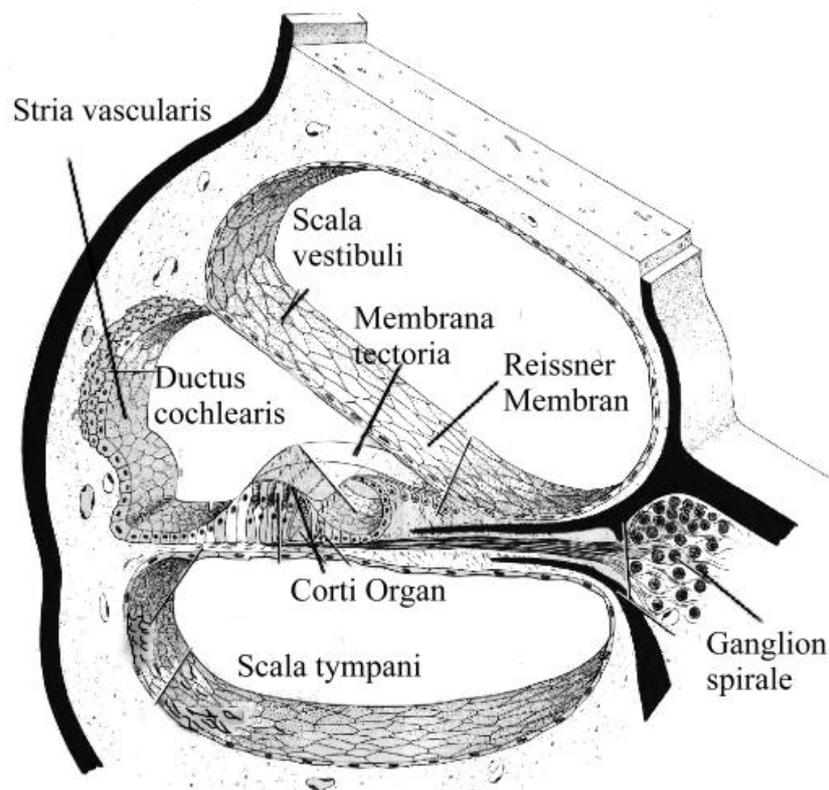


Abb. 22: Querschnitt durch die Cochlea (aus: Junqueira & Carneiro, Histologie 3. Auflage, Springer Verlag, 1991).

Die Scala vestibuli, der Ductus cochlearis als Anteil des häutigen Labyrinthes und die Scala tympani. Die Scala vestibuli und die Scala tympani enthalten die für die Druckwellenwanderung wichtige kaliumarme Perilymphe. An der Schneckenspitze stehen die beiden Scalae über das Helicotrema miteinander in Verbindung.

Der Ductus cochlearis liegt zwischen den beiden Scalae und enthält kaliumreiche Endolymphe. Der Querschnitt des Ductus cochlearis hat eine dreieckige Form, wobei der

kleinste Winkel zum Modiolus zeigt. Als Begrenzung dienen zur Scala vestibuli hin die Reissner Membran, nach lateral die zur Sekretion der Endolymphe wichtige Stria vascularis und zur Scala tympani hin die Basilarmembran.

Auf der Basilarmembran sitzt das Corti Organ (Abb. 23). Es besteht aus Sinnes- und Stützzellen und ist nach oben hin durch die Membrana tectoria vom Ductus cochlearis abgetrennt. Zwischen den Sinnes- und Stützzellen befinden sich 3 Kanäle, welche mit Corti Lymphe gefüllt sind. Diese Corti Lymphe entspricht in etwa in ihrer Zusammensetzung der kaliumarmen Perilymphe.

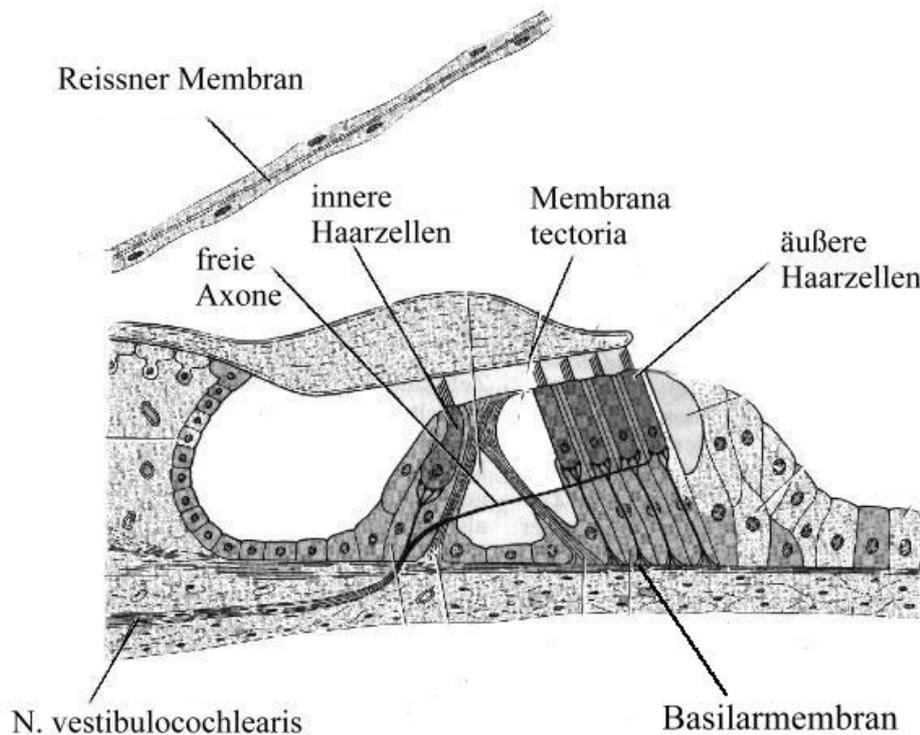


Abb. 23: Corti Organ (aus: Junqueira & Carneiro, Histologie 3. Auflage, Springer Verlag, 1991).

Durch tight junctions und Desmosomen zwischen den Zellen des Corti Organs wird erreicht, daß es sich um eine abgeschlossene Einheit gegenüber dem Ductus cochlearis handelt.

Als Sinneszellen dienen die inneren und äußeren Haarzellen, die mit jeweils 50 bis 120 Stereozilien besetzt sind. Die inneren Haarzellen sind in einer Reihe angeordnet, während die äußeren Haarzellen in drei Reihen angeordnet sind.

Arterielle Versorgung der Cochlea

Das wichtigste Gefäß zur Sicherstellung der arteriellen Versorgung des Innenohres ist die A.

labyrinthi, die aus der A. cerebelli inferior anterior entspringt. Die A. cerebelli inferior anterior ist ein Seitenast der A. basilaris, welche selber aus dem Zusammenfluß der beiden Aa. vertebrales gebildet wird.

Die Labyrintharterie muß funktionell als Endarterie angesehen werden [71]. Sie zweigt sich in die A. vestibulocochlearis, die A. spiralis modioli bis in die Aa. radiatae der Scala vestibuli und des Lig. spirale auf.

Der größte Teil der Cochlea wird durch die A. spiralis modioli versorgt [79]. Diese Gefäße im Modiolus besitzen eine Tunica muscularis und eine adrenerge Gefäßinnervation.

Zwei Hauptabschnitte des Gefäßsystems der Cochlea lassen sich anhand der adrenergen Innervation unterscheiden. Während der zentrale (mediale) Anteil mit der A. spiralis modioli eine adrenerge Innervation besitzt, hat der periphere (laterale) Anteil keine adrenerge Gefäßinnervation. Hier wird die Durchblutung allein durch Plasmaviskosität, Verformbarkeit der Erythrozyten, lokale biochemische Regulatoren sowie durch Form und Kontraktilität der Endothelzellen und Perizyten beeinflusst [63, 46].

Die Haarzellen selber werden nicht direkt von den Gefäßen erreicht, sondern beziehen die Nährstoffe und vor allem den Sauerstoff durch Diffusion aus der Perilymphe und Corti Lymphe. Der haarzelleigene Energiestoffwechsel ist auf das Notwendigste reduziert. Die Fähigkeit zur anaeroben Glykolyse verleiht den Sinneszellen eine gewisse Resistenz gegenüber möglicher Hypoxie [100].

Physiologie des Hörens

An dem Hörvorgang sind äußeres Ohr, Mittelohr, Innenohr und ZNS beteiligt. Nachdem die Schallwellen vom äußeren Ohr aufgenommen und durch den Gehörgang geleitete wurden, treffen sie auf das Trommelfell und versetzen es in Schwingungen. Diese Schwingungen werden über die Gehörknöchelchenkette auf die Stapesplatte im ovalen Fenster und somit auf die Perilymphe der Scala vestibuli im Innenohr übertragen. Die in der Perilymphe entstandenen Druckwellen breiten sich zum Helicotrema hin aus und bringen den Endolymphschlauch des Ductus cochlearis in Form einer Wanderwelle zur Auslenkung.

Durch die Wanderwelle führt die Membrana tectoria eine Relativbewegung gegenüber der Basilarmembran aus. Die mit der Membrana tectoria fest verbundenen Stereozilien der Haarzellen erfahren durch diese Relativbewegungen eine Auslenkung und lösen schließlich über depolarisierende Kaliumionenströme ein Rezeptorpotential in den Haarzellen aus (Transduktion). 90% der Afferenzen stammen aus den basalen Enden der inneren Haarzellen,

die auf Grund des Rezeptorpotentials den Transmitter Glutamat freisetzen (Transformation), welcher postsynaptisch ein Aktionspotential im N. cochlearis auslöst [44].

Die weitere Signalverarbeitung erfolgt über die Hörbahn bis hin zur primären Hörrinde in der Area 41 und 42 des Großhirns (Heschl Querwindungen) (Abb. 24).

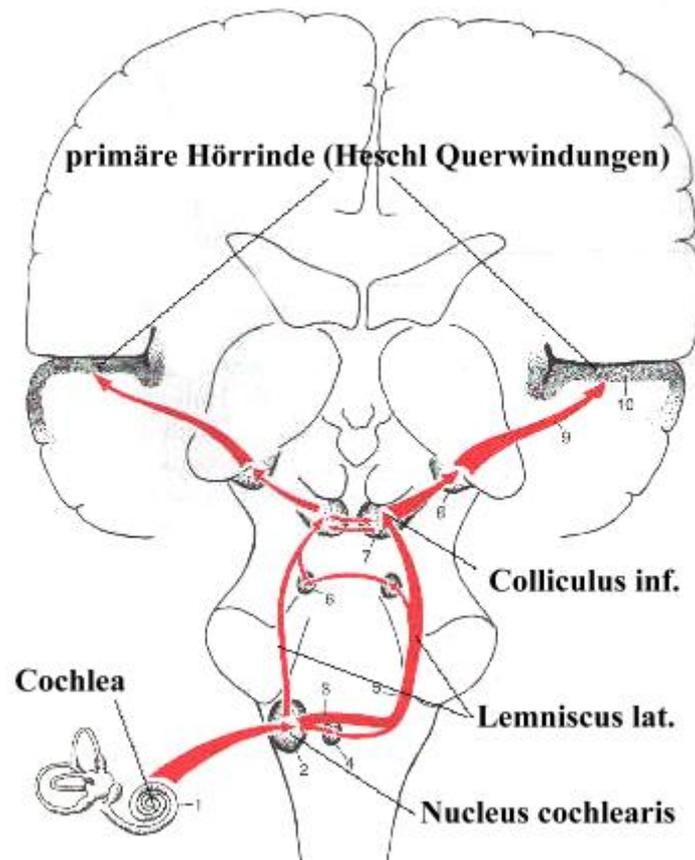


Abb. 24: Wichtige Anteile der Hörbahn (aus: Trepel, Neuroanatomie, Urban & Schwarzenberg, 1995).

4.2 Historischer Rückblick und Pathogenese des Hörsturzes

Das Krankheitsbild des heute so genannten akuten Hörsturzes wurde schon sehr früh beschrieben. Die erste überlieferte Fallbeschreibung von akutem Hörverlust stammt von Prosper Menière aus dem Jahr 1861 [75].

Bereits 1887 wurden die Symptome des akuten Hörsturzes von Adam Politzer in seinem Buch „Lehrbuch der Ohrenheilkunde“ erwähnt und erste Erklärungsversuche unternommen. Zahlreiche Informationen und Fallbeschreibungen gibt es jedoch erst seit 1956 [75]. Auch die Bezeichnung „Hörsturz“ etablierte sich erst in den 50er Jahren. Früher wurden die Symptome lediglich beschrieben oder unter die „angioneurotische Oktavuskrise“ eingereiht [49, 50].

Trotz der langen Kenntnis dieses Krankheitsbildes ist die Ätiologie und die Pathogenese weiterhin unbekannt. Unter den zahlreichen theoretischen Überlegungen sind drei Thesen vertreten, die häufiger untersucht und beschrieben wurden (4.2.1 bis 4.2.3.), während einige Überlegungen erst in den letzten Jahren in die Diskussion aufgenommen wurden (4.2.4. bis 4.2.6). Neben diesen weit verbreiteten und auch wissenschaftlichen Überlegungen gibt es weitere Theorien, die eher als Kuriositäten oder Einzelmeinungen ohne jeglichen wissenschaftlichen Hintergrund in der Literatur auftauchen (4.2.7.).

- 4.2.1 bis 4.2.3 Membranruptur, Virusgenese, Mikrozirkulationsstörung
- 4.2.4 bis 4.2.6 Immunpathologie, Transduktionsstörung, Endolymphhydrops
- 4.2.7 Weitere Theorien zur Pathogenese

4.2.1 Äußere und innere Membranruptur

Die Ruptur der Membran des runden Fensters (äußere Membranruptur) als Ursache des Hörsturzes wurde erstmals 1968 diskutiert [115].

Weitere Untersuchungen zeigten, daß die Symptome eines Hörsturzes durchaus Folge einer Membranruptur sein können [116, 78]. Die äußere Membranruptur an der Membran des runden Fensters wird heute jedoch als eigenständiges Krankheitsbild betrachtet, welches nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist. Es ist durch die klassischen Symptome plötzliche Ertaubung und Schwindelsymptomatik gekennzeichnet [119].

Eine Ruptur der Reissner Membran (innere Membranruptur) als Ursache des Hörsturzes könnte nur durch histologische Untersuchungen der Cochlea belegt werden. Vorausgehende Ereignisse wie Niesen, Pressen oder andere Anstrengungen, die zu einer inneren Membranruptur führen könnten, können nur in seltenen Fällen anamnestisch gesichert werden.

Die innere Membranruptur der Reissnermembran als Ursache des Hörsturzes konnte nicht bewiesen werden und wird auch heute nicht mehr diskutiert.

4.2.2 Virusgenese

Bei der Vorstellung einer Virusgenese als Ursache des Hörsturzes werden verschiedene Pathomechanismen angenommen. Ein neurotropes Virus wie zum Beispiel Mumps, Masern, Herpes, Influenza oder Adenoviren können zu einer direkten Schädigung des N. cochlearis, des Corti Organs, der Tektorialmembran und der Stria vascularis im Sinne einer Cochleitis führen, oder über eine virugene Vaskulopathie mit perivaskulärem Ödem und

Endothelproliferation mit folgender Durchblutungsstörung zum Hörverlust führen [110, 109, 138].

Obwohl bei wenigen durchgeführten histopathologisch untersuchten Fällen häufig indirekte Zeichen einer Viruscochleitis, wie z.B. ein teilweiser Verlust der äußeren Haarzellen, Atrophie von Stria vascularis, Corti Organ oder Tektorialmembran, gefunden wurde, ergab bei anderen, größeren Kollektiven die Bestimmung der Antikörper keine gehäufte Titererhöhung [139, 37].

4.2.3 Mikrozirkulationsstörung

Die älteste Theorie zur Pathogenese der akuten Schallempfindungsschwerhörigkeit beruht auf der Annahme einer Durchblutungsstörung. Auch hier gibt es verschiedene Möglichkeiten, wie Veränderungen des Blut- und Gefäßsystems zur plötzlichen Hörminderung führen können. Zu diesen Pathomechanismen zählen Embolien, verursacht durch Aneurysmen und Intimaläsionen [92, 9], gesteigerte Thrombozytenaggregation [70, 68], erhöhte Plasmaviskosität und eine reduzierte Erythrozytenverformbarkeit [28, 8, 114].

Gemeinsame Folge aller dieser Durchblutungsstörungen ist eine verminderte Mikrozirkulation mit Ischämie und Hypoxie im betroffenen arteriellen Versorgungsgebiet.

Eine primäre vaskuläre Genese des idiopathischen Hörsturzes konnte sowohl pathologisch-anatomisch als auch tierexperimentell nicht belegt werden [109].

Hauptstützen für die Annahme einer Durchblutungsstörung als Ursache des Hörsturzes ist zum einen die Kenntnis über das Vorliegen von funktionellen Endarterien im Innenohr [71], zum anderen die Plötzlichkeit des Auftretens der Hörminderung.

Das häufige Vorhandensein von vaskulären Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Adipositas, Hypercholesterinämien und Arteriosklerose trägt ebenfalls zur Annahme einer vaskulären Genese bei [41, 22, 69, 107, 124, 127, 121, 85].

4.2.4 Immunpathologie

Eine immunpathologische Ursache für den Hörverlust wurde erstmals 1958 von Lehnhardt erwähnt [62]. Tatsächlich gelang es auch, Antikörper gegen Innenohrstrukturen nachzuweisen [24]. Jedoch konnte die Hörsturzgenese damit nicht erklärt werden.

Auch das Vorhandensein von Autoantikörpern gegen Phospholipide, Serotonin und Ganglioside bei Hörsturzpatienten ist eher als Hinweis auf ein begleitendes Fibromyalgiesyndrom oder ein Chronic Fatigue Syndrom zu sehen, als die primäre Ursache für den akuten Hörverlust [39].

4.2.5 **Transduktionsstörung**

Eine weitere Theorie zur Entstehung des Hörsturzes ist eine Störung auf der Ebene der äußeren Haarzellen und somit der Transduktion. Biochemische und mechanische Störungen sind dabei denkbar. Eine biochemisch induzierte Störung wäre z. B. eine verminderte Funktion der Stria vascularis auf Grund von Mikrozirkulationsstörungen mit einer einhergehenden Änderung der Kaliumkonzentration in der Endolymphe. Durch diese Änderung des die Haarzellen umgebenden Mediums ändern diese ihre Motilität und verlieren dadurch ihre Verstärkerfunktion [13].

4.2.6 **Endolymphhydrops**

Eine mechanische Ursache als Störung des Hörvermögens ist der Endolymphhydrops, wie er beim M. Menière vorkommt. Durch den Hydrops kann es zur Entkopplung von den Stereozilien der Haarzellen und der Membrana tectoria kommen. Jedoch könnten so nur die menièriformen Hörverluste erklärt werden.

4.2.7 **Weitere Theorien zur Pathogenese**

Neben diesen häufig diskutierten und auch neueren Theorien zur Pathogenese des Hörsturzes tauchen in der Literatur immer wieder Veröffentlichungen auf, bei denen es sich meistens um Einzelmeinungen zu diesem Thema handelt. Wissenschaftliche Nachprüfungen fehlen jedoch in vielen Fällen.

Dazu zählen auch die Beobachtungen von Oku [86] und Fioretti [27]. Sie fanden bei Hörsturzpatienten eine gut bis sehr gut pneumatisierte Felsenbeinpyramide. Ein Unterdruck in diesem luftgefüllten System soll Ursache für die Hörstörung sein.

Gorgulla und Walther [34] sahen bei Hörsturzpatienten eine gehäufte Erkrankung der Nasennebenhöhlen. Eine komplexe nervale Verschaltung zum Innenohr und das Vorhandensein von vasokonstriktorisches Mediatoren in der Mittelohrschleimhaut können nach ihrer Meinung für die Pathogenese von cochleovestibulären Störungen mitverantwortlich gemacht werden.

Eine andere Ursache für akute Hörstörungen kann der Mangel an Zink [111], Magnesium [43] und Eisen [122] sein. Auf Grund von Aufzeichnungen aus der Zeit direkt nach dem 2. Weltkrieg weiß man jedoch, daß die zu dieser Zeit häufig anzutreffenden Hörstörungen durch Mangelerkrankung beidseitig auftreten und meist im Hochtonbereich zu finden sind.

Durchblutungsstörungen im Rahmen einer ausgeprägten vertebrobasilären Insuffizienz oder eines HWS Syndroms als Ursache für akute Hörstörungen konnten sowohl radiologisch [42] als auch tierexperimentell [123] und klinisch [20] ausgeschlossen werden. Störungen durch vertebrobasiläre Insuffizienz sind häufig neurologische Symptomenkomplexe. Hörstörungen können Teil dieser Symptome sein, jedoch nur selten zeigt sich ein akuter Hörverlust als einziges Symptom einer vertebrobasilären Insuffizienz.

Auch bei bakteriellen Infektionen mit *Borrelia burgdorferi* und *Treponema pallidum* können Hörstörungen auftreten. Jedoch sind auch diese oft Teil eines Symptomenkomplexes und treten meist beidseitig auf. Da *B. burgdorferi* Infektionen durchaus Ursache eines Hörsturzes sein können, sollten Titerbestimmungen zumindest in Endemiegebieten durchgeführt werden [90]. Routinemäßig durchgeführte serologische Untersuchungen bei allen Hörsturzpatienten scheinen hingegen nicht gerechtfertigt zu sein, da es in vielen Studien keinen eindeutigen Hinweis auf den Zusammenhang zwischen Hörsturzgenese und frischen Infektionen mit Bakterien oder neurotrophen Viren gibt [32].

Der Begriff Streß wird häufig in Zusammenhang mit Hörsturzpatienten gebraucht. Durch die unklare Definition des Begriffs ist es schwierig, dem Streß eine wissenschaftliche Bedeutung zuzuschreiben. Trotzdem gibt es Versuche, den „typischen Hörsturzpatienten“ anhand von Persönlichkeitsmerkmalen und psychologischen Tests festzumachen. Ein positives Ergebnis im Sinne von Auffälligkeiten in der Persönlichkeit und den psychologischen Testverfahren gibt es jedoch nicht [108].

Umwelteinflüsse wie Lärmexposition in Freizeit und Beruf spielen sicherlich eine Rolle bei der Entstehung von Hörverlusten. Rosen zeigte 1962 mit der Untersuchung des Hörvermögens eines Naturvolks im Sudan, daß Schwerhörigkeit im Alter nicht physiologisch ist [97, 65]. Ebenso auffällig ist die Tatsache, daß Hörstürze bei Naturvölkern und in der 3. Welt kaum vorkommen, wobei hier die Möglichkeit zur Diagnostik und Dokumentation auf Grund der mangelnden medizinischen Versorgung sicher eingeschränkt ist.

4.3 Erythrozytenverformbarkeit als Determinante der Mikrozirkulation

Wie bei vielen Erkrankungen wie z. B. periphere AVK und Diabetes mellitus, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Sichelzellenanämie [91], Thalassämie wird auch bei der Pathogenese des Hörsturzes eine Störung der Mikrozirkulation mit verminderter Erythrozytenverformbarkeit angenommen. Folgen der Mikrozirkulationsstörung sind Minderperfusion und Hypoxie im betroffenen Strömungsgebiet.

Ein therapeutisches Prinzip zur Verbesserung der Mikrozirkulation beruht auf der Verminderung des Strömungswiderstandes R des Blutes in den Gefäßen. Neben dem Gefäßradius r und der Länge l spielt vor allem die Viskosität η des Blutes eine entscheidende Rolle im Hinblick auf den Strömungswiderstand R . In größeren Gefäßen kann der Einfluß der Viskosität des Blutes auf den Strömungswiderstand nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille (Formel 2) gut abgeschätzt werden.

$$R = \frac{8 \eta l}{\pi r^4}$$

Formel 2: Das Hagen-Poiseuillesche Gesetz.

Da sich in Gefäßen mit einem Durchmesser $< 10 \mu\text{m}$ das Blut jedoch nicht mehr wie eine Newton'sche Flüssigkeit mit laminarem Strömungsprofil verhält, weicht der Strömungswiderstand zum Teil erheblich von den nach Hagen-Poiseuille ermittelten Werten ab. Ursache hierfür sind die im Plasma befindlichen Blutzellen. Besonders die Erythrozyten mit einem Durchmesser von $8 \mu\text{m}$ tragen wegen ihrer großen Anzahl erheblich dazu bei.

Da der Gefäßdurchmesser der Kapillaren im Innenohr noch kleiner ist als der Erythrozytendurchmesser, müssen die Erythrozyten ihre äußere Form ändern, um die Kapillaren passieren zu können und das distal gelegene Strömungsgebiet mit Sauerstoff versorgen zu können (Abb. 25).

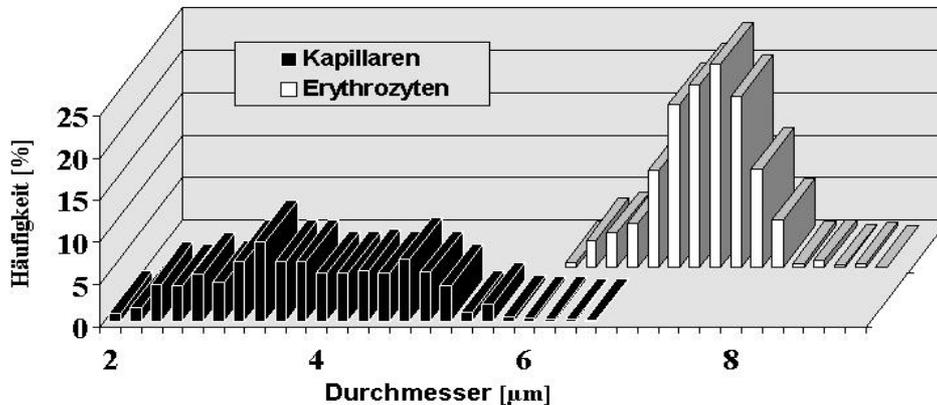


Abb. 25: Durchmesser von Kapillaren und Erythrozyten und ihre Häufigkeit (B. Schauf).

Je besser die Fähigkeit zur Verformung der Erythrozyten ist, desto geringer ist der Strömungswiderstand in den Kapillaren. Die Erythrozytenverformbarkeit ist somit eine der wichtigen Determinanten des kapillären Strömungswiderstandes und somit der Mikrozirkulation.

Die Möglichkeit zur Verformung des Erythrozyten ist abhängig von den viskoelastischen Membraneigenschaften, der Viskosität der intrazellulären Flüssigkeit und der Zellform [15, 16].

Die viskoelastische Eigenschaft der Zellmembran hängt wiederum ab von der intraerythrozytären Konzentration von ATP und Ca^{++} . Eine Minderung der ATP Konzentration und eine vermehrte Ca^{++} Akkumulation führen zu einer verminderten Verformbarkeit des Erythrozyten [129]. Ein Mangel an intraerythrozytärem ATP führt zu einer reduzierten Aktivität der membranständigen ATP-abhängigen Ca^{++} Pumpe und somit zu einem Anstieg des intrazellulären Ca^{++} Gehaltes. Dieses führt zu einer verstärkten Vernetzung des intraerythrozytären Tubulinsystems mit der Folge einer Rigidifizierung der Erythrozyten. Ebenso fehlt der direkte, depolymerisierende Effekt des ATP auf das Tubulinsystem.

Ferner ist die ATP-Phosphorylierung von Spektrin, dem wichtigsten Strukturprotein der Erythrozytenmembran für das korrekte Zusammenwirken mit den kontraktilen Elementen wie Aktin von enormer Bedeutung für die Flexibilität des Erythrozyten [81].

4.4 Methoden zur Messung der Erythrozytenverformbarkeit

Aufgrund der schon lang bekannten Bedeutung der Erythrozytenflexibilität für die Mikrozirkulation existieren viele Methoden zur Messung der Erythrozytenflexibilität. Die wichtigsten Methoden werden in den folgenden Abschnitten kurz vorgestellt.

4.4.1 Mikropipettiermethode

Diese Methode ist hauptsächlich geeignet, die Membranverformbarkeit des einzelnen Erythrozyten zu untersuchen. [58]. Dabei werden Anteile der Erythrozytenmembran durch eine Mikropipette angesogen und bei bekanntem Pipettensog die Membranverformbarkeit aus Geschwindigkeit und Ausmaß der Aspiration errechnet.

Die Untersuchung der Flexibilität des gesamten Erythrozyten ist mit dieser Methode nicht sinnvoll, da die Aspiration des Erythrozyten durch die Mikropipette von dessen Größe abhängig ist und die Erythrozyten untereinander in ihrer Größe variieren können [58]. Ein weiterer Nachteil ist die nötige Zeit, um eine repräsentative Anzahl von Erythrozyten zu untersuchen.

4.4.2 Rheoskopie

Eine weitere Methode zur Untersuchung des Einzelerythrozyten ist die Rheoskopie. Jedoch kann mit dieser Methode nicht nur die Membranrigidität, sondern auch die gesamte korpuskuläre Erythrozytenflexibilität bestimmt werden.

Dazu wird der Erythrozyt unter einem Mikroskop definierten Scherkräften ausgesetzt und fotografiert. Auf dem Foto wird anschließend der lange und kurze Durchmesser des durch die Scherkräfte elliptisch verformten Erythrozyten bestimmt. Die Verformbarkeit kann aus dem Quotienten der beiden Achsendurchmesser errechnet werden [104, 105].

Limitierender Faktor der Genauigkeit dieser Methode ist das Auflösungsvermögen des Mikroskops. Somit kann die Größe des Erythrozyten bis auf maximal 5 % genau bestimmt werden. Wie bei der Mikropipettiermethode ist auch hier der große Zeitaufwand zur Untersuchung einer repräsentativen Erythrozytenanzahl von Nachteil.

4.4.3 Filtriermethoden

Die am häufigsten benutzte Methode zur Messung der Erythrozytenverformbarkeit ist die Filtriermethode [125, 105].

Zur Bestimmung der Gesamterythrozytenflexibilität müssen die Blutproben zuvor durch Zentrifugation von den Leukozyten befreit und durch eine Pufferlösung auf einen Hämatokrit von 2 % eingestellt werden. Anschließend wird die Suspension durch eine Membran mit einer definierten Porengröße (meist 5 μm) und Porendichte/ mm^2 bei einem definierten Filtrationsdruck gefiltert. Nun kann entweder die Passagezeit bestimmt werden, welche die Erythrozyten beim Durchfluß durch die Poren benötigen, oder die Gesamtmenge des Filtrates wird bei einer vorgegebenen Passagezeit von 1 Minute auf die Volumenmenge der Erythrozyten hochgerechnet [10]. Sind rigide Erythrozyten in der Suspension vorhanden, verlängert sich entweder die Passagezeit, oder die filtrierte Menge wird bei der vorgegebenen Zeit geringer im Vergleich zu normal verformbaren Erythrozyten.

Fehlerquellen zeigen sich sowohl bei der Probenaufbereitung (Zentrifugation, Hämatokriteinstellung), als auch bei der Qualität der Porenfilter. Hierbei kann es zu Variationen von Porengröße, Porenlänge und Anzahl der Poren pro mm^2 kommen. Der Meßfehler liegt daher im Bereich von etwa 10 %. Ferner bietet die sogenannte Okklusionsrate eine Minderung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Mit der Okklusionsrate ist eine Verstopfung der Poren durch besonders rigide Erythrozyten oder Erythrozytenaggregate gemeint.

4.4.4 Ektazytometrie

Das von Bessis und Mohandas entwickelte Verfahren der Ektazytometrie kann als Vorläufermethode des in dieser Arbeit verwendeten Laserdiffraktoskopes angesehen werden [4, 6].

Das Prinzip beruht auf der Beugung eines Laserlichtes an den in einer Suspension befindlichen Erythrozyten. In dem entstehenden Beugungsbild wird an nur 2 Punkten auf den beiden Halbachsen des runden Bildes die Intensität des Laserlichtes gemessen. Bei Einwirkung von Scherkräften durch einen rotierenden Zylinder auf die Erythrozyten ändert sich das Beugungsbild in Gestalt einer Ellipsenbildung. Dadurch ändert sich auch die Intensität des Laserlichtes an den definierten Meßpunkten. Da der Quotient der Intensitäten

dem Quotienten der beiden Achsen des Beugungsbildes entspricht, kann so auf die Verformbarkeit der Erythrozyten geschlossen werden.

4.4.5 Laserdiffraktoskopie

Die Laserdiffraktoskopie beruht auf dem grundlegenden Prinzip der Ektazytometrie. Unterschiedlich ist jedoch die Auswertung des Beugungsbildes, welches die Verformbarkeit der in einer Suspension befindlichen Erythrozyten widerspiegelt. Während bei der Ektazytometrie die Intensität des Laserlichtes im Beugungsbild gemessen wird, wird beim Laserdiffraktoskop die Länge der Achsen des Beugungsbildes und deren Änderung durch Scherkräfte video- und computerunterstützt direkt ermittelt.

Sowohl der geringe Meßfehler von nur 1 %, die Bestimmung aus Vollblutproben und die kurze Meßzeit von nur 30 Sekunden pro Messung sprechen für diese Methode. Aufbau und Prinzip des Laserdiffraktoskopes werden in Kapitel 2.2 noch ausführlich beschrieben.

Eine Übersicht der Methoden ist in Tabelle 31 zu sehen.

4.5 Methodenübersicht

Zur besseren Übersicht eine tabellarische Auflistung der Methoden:

Methoden	Prinzip	Nachteil	Vorteil
Mikropipettier- methode	Untersuchung von Membranen einzelner Erythrozyten durch Pipettensog	Nur Untersuchungen von einzelnen Erythrozyten möglich; hoher Zeitaufwand; unterschiedliche Größe der Erythrozyten führen zu Messfehlern; nur Membranrigidität wird untersucht	
Rheoskopie	Untersuchung einzelner Erythrozyten bei verschiedenen Scherkräften unter dem Mikroskop; Bestimmung des Quotienten von langem und kurzem Durchmesser	Auflösungsvermögen des Mikroskops limitiert die Genauigkeit; hoher Zeitaufwand wegen Untersuchungen einzelner Erythrozyten	Gesamte korpuskuläre Verformbarkeit des Erythrozyten kann bestimmt werden
Filtrier- methode	Erythrozyten werden durch Poren definierter Größe gefiltert und die Passagezeit bzw. die filtrierte Menge bestimmt	Aufwendige Probenvorbereitung (Zentrifugation und Hämatokriteinstellung); Qualität und Okklusionsrate der Porenfilter	Untersuchung einer großen Anzahl von Erythrozyten möglich
Ektazytometrie	Beugung von Laserlicht an den Erythrozyten; Messung der Intensität des Laserlichtes an 2 Punkten der beiden Halbachsen; Bildung des Intensitätsquotienten	Starke Schwankungen der Lichtintensitäten in Vollblutproben; Messung an nur 2 Punkten	Messung aus Vollblutproben möglich
Laser- diffraktoskopie	Beugung von Laserlicht an den Erythrozyten; Änderung der Achsenlänge des Beugungsbildes unter definierten Scherkräften wird video- und PC gesteuert ermittelt		Messung aus Vollblutproben möglich; geringer Messfehler (< 1%); kurze Messzeit; Messung bei definierten Scherkräften möglich

Tab. 31: Überblick der Methoden mit Prinzip, Nach- und Vorteilen.

4.6 Audiometrie

Das Ziel der Hörsturztherapie muß sein, dem Patienten dabei zu helfen, wieder ein normales Hörvermögen zu entwickeln, so wie es vor dem Ereignis des Hörsturzes vorlag. Der Behandlungserfolg durch die Therapie kann also nur durch audiometrische Testverfahren nachgeprüft werden. In der Regel bedient man sich dabei dem Tonschwellenaudiogramm, in welchem das subjektive Hörvermögen des einzelnen Patienten zwischen 0,125 und 8 kHz ermittelt wird. Obwohl die audiometrischen Therapieergebnisse in allen veröffentlichten Studien mit Hilfe des Tonschwellenaudiogrammes bestimmt wurden, ist die Vergleichbarkeit von einzelnen Therapieergebnissen nur erschwert möglich. Der schwierige Vergleich der Therapieergebnisse kommt durch das Fehlen von einheitlichen Auswertungsverfahren der Tonschwellenaudiogramme zustande. So gibt es Studien, in denen die Hörschwelle im Tonaudiogramm bei 7 verschiedenen Frequenzbereichen zur Auswertung herangezogen werden, wobei 125 und 8000 Hz zu diesen Frequenzbereichen gezählt werden [87]. Dieses Verfahren ist sicherlich statistisch gesehen am umfangreichsten und genauesten, jedoch werden hier Frequenzbereiche mit eingeschlossen, welche für das menschliche Gehör im Alltag in Anlehnung an das Hauptsprachfeld nur von untergeordneter Bedeutung sind. Eine Frequenz von 125 Hz kann zudem von einigen Patienten bei der Bestimmung der Hörschwelle über die Knochenleitung eher gefühlt als gehört werden.

Daneben gibt es andere Studien, bei denen sich die Auswertung der Tonaudiogramme auf nur 4 Frequenzbereiche beschränkt. So hat zum Beispiel Weinaug 1984 bei seiner oft zitierten Arbeit zur Spontanremission beim Hörsturz nur die Frequenzen 0,5, 1, 2 und 4 kHz berücksichtigt [130]. Durch diese Eingrenzung der Frequenzen von 0,5 bis 4 kHz werden die Frequenzbereiche des Hauptsprachfeldes besser repräsentiert.

Im gleichen Jahr machte Weinaug Vorschläge zur einheitlichen Auswertung von Tonaudiogrammen, die sich teilweise auch durchsetzten [131]. Dazu gehört die Angabe des Durchschnittsalters der Patienten und keine Patientenauswahl hinsichtlich des Alters, sowie eine individuelle Festlegung der Normakusis für jeden Patienten durch Beachtung von Vorschäden des Gehörs. Somit muß bei einem Patienten mit einem Vorschaden auf dem vom Hörsturz betroffenen Ohr eine Vollremission angenommen werden, wenn sich das Gehör wieder auf das Niveau des Vorschadens hebt.

In dieser Studie wurde die Vollremission wie folgt definiert:

- Voraudiogramm: Erreichen der gleichen Hörschwelle wie auf einem Voraudiogramm vor dem Hörsturz
- Gegenohr: Falls kein Voraudiogramm vorhanden war, wurde das Gegenohr als Bezug verwendet
- Altersnorm: Wenn auf dem Gegenohr ein bekannter Hörschaden vorlag, wurde die Altersnorm als Vergleich herangezogen

Während diese Definition der Vollremission oder Normakusis in den meisten Studien einheitlich gesehen wird, ist die Definition der Teilremission oder Besserung des Gehörs nicht so einheitlich.

Einige Autoren verstehen unter der Teilremission eine Besserung des Hörvermögens von mindestens 10 dB in mindestens 2 Frequenzbereichen, andere Autoren beziehen sich auf den MW aus mehreren Frequenzbereichen [67, 80]. Bei einem pantonalen Hörverlust kann eine Besserung in 2 tiefen Frequenzbereichen um jeweils 10 dB subjektiv kaum vom Patienten bemerkt werden. Es nutzt dem Patienten also gar nichts, wenn er als Patient mit einer Teilremission in eine Studie geht, sein subjektives Gehör aber immer noch unverändert ist. Eine Besserung des MW aus den 7 Frequenzbereichen und eine Einteilung in Schweregradgruppen scheint die beste Methode zu sein, um eine Remission zu beschreiben. Eine Minderung des Schweregrades um mindestens eine Stufe kann als Teilremission oder Besserung des Hörvermögens gewertet werden. Jedoch ist auch diese Auswertung etwas trügerisch, da die Schweregradgruppen in 20 dB Abständen festgelegt sind und ein Patient mit einem Hörverlust von 30 dB ebenso einen mittleren Hörverlust aufweist, wie ein Patient mit einem Hörverlust von 49 dB als MW aus den 7 Frequenzen (Tab. 6, Kap. 2.6.4). Der Patient mit 30 dB Hörverlust hat es nun durchaus leichter, in die Gruppe des geringgradigen Hörverlustes mit 10 bis 29 dB als MW vorzudringen, als der Patient mit 49 dB Hörverlust.

Durch diese unterschiedlichen Auswertungsverfahren der Tonaudiogramme und des so ermittelten Therapieerfolges ist die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien nur eingeschränkt möglich.

Der in dieser Studie ermittelte Hörverlust von 34,2 dB vor der Therapie als MW aller Patienten deckt sich in etwa mit den Ergebnissen anderer Studien [134, 130]. Der mittlere Hörgewinn von 19,3 dB liegt etwas niedriger als der MW aus 52 Publikationen, den Weinaug mit 24 dB errechnete. Aussagekräftiger ist die Betrachtung der Hörentwicklung bei jedem einzelnen Patienten. 67,9 % erreichten nach der Therapie eine Vollremission, was mit dem Ergebnis von Welkoborsky (70,5 %) und Weinaug (68 %) vergleichbar ist [134, 130].

Auch die prozentuale Anzahl von Therapieversagern ähnelt sich in vielen Studien. 10,7 % mit gleichbleibendem Schweregrad des Hörverlustes und 3,6 % mit einer Verschlechterung des Schweregrades stehen 12,1 % bzw. 2,6 % in einer Studien von Michel gegenüber, in der die Daten von 1001 Hörsturzpatienten erfaßt wurden [80]. Hier ist jedoch die Anzahl der Vollremissionen mit 44,8 % deutlich niedriger und die Anzahl der Teilremissionen mit 40,4 % deutlich höher als in der hier vorliegenden Studie. Ursache hierfür könnte die unterschiedliche Auswertung der Teilremission sein, wie sie schon weiter oben im Text beschrieben wurde.

Die Auswertung der Tonaudiogramme bei 2 kHz macht deutlich, daß in diesem Frequenzbereich zwar der Hauptteil der sprachlichen Kommunikation stattfindet, eine alleinige Betrachtung dieser Frequenz jedoch für die Berechnung des Hörverlustes nicht ausreichend ist. So kam es häufiger vor, daß einige Hörsturzpatienten gerade bei 2 kHz ein normales Hörvermögen aufwiesen und sich somit gar kein Hörverlust in diesem Bereich feststellen ließ. Folglich kann auch keine Aussage über einen Therapieerfolg gemacht werden, da eine Normakusis (wie sie in diesen Fällen bei 2 kHz vorliegt) keine weitere Verbesserung des Gehörs erfahren kann.

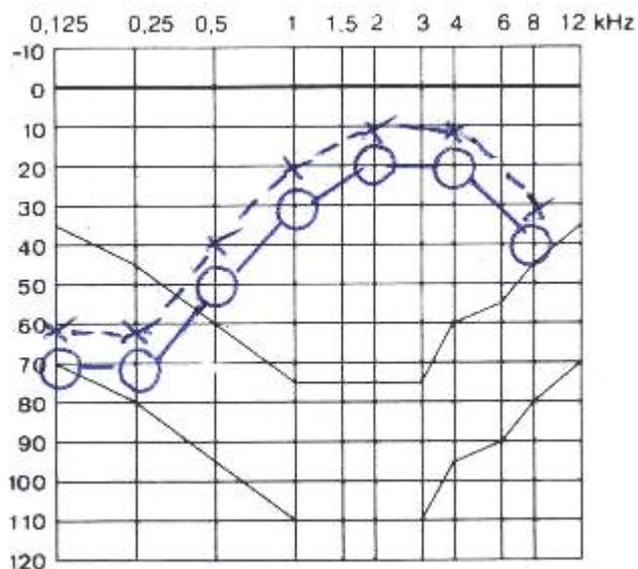


Abb. 26: Audiogrammbeispiel eines Patienten vor der Therapie. X = Knochenleitung, 0 = Luftleitung.

Abb. 26 zeigt das Audiogramm eines Patienten, der vor der Therapie eine deutliche Schallempfindungsschwerhörigkeit aufweist, jedoch bei 2 kHz kaum einen Hörverlust angibt.

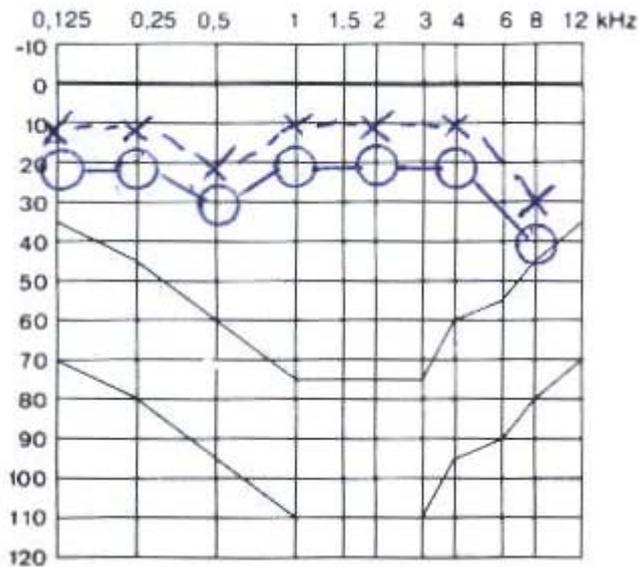


Abb. 27: Audiogramm desselben Patienten nach Therapie. Bei 2 kHz hat sich das Hörvermögen kaum verändert, insgesamt ist es jedoch zu einer deutlichen Besserung gekommen. X = Knochenleitung, O = Luftleitung.

Abb. 27 zeigt das Audiogramm des gleichen Patienten nach der Therapie. Das Hörvermögen hat sich insgesamt deutlich verbessert, bei 2 kHz jedoch ist das Hörvermögen unverändert im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Therapie.

Die Auswertung der Tonaudiogramme mittels des „Count the dot“ Audiogrammes und dadurch die Feststellung des Artikulationsindex (AI) stellt eine weitere Methode dar, die in dieser Studie verwandt wurde. Eine Schablone mit 100 Punkten wird auf das Audiogramm aufgelegt und die Punkte, die unterhalb der Hörschwelle und somit im hörbaren Bereich liegen, werden addiert. Liegen alle 100 Punkte im hörbaren Bereich, ergibt sich ein AI von 1. Liegen nur 50 Punkte im hörbaren Bereich, ergibt sich ein AI von 0,5. Ist der Hörverlust so schwerwiegend, daß kein Punkt unterhalb der Hörschwelle liegt, läßt sich ein AI von 0 ermitteln.

Die Anzahl und Dichte der Punkte auf der Schablone ist dabei dem Hauptsprachfeld angepaßt. Dadurch vermittelt das Ergebnis einen relativ realistischen Eindruck des Hörverlustes. Die Ergebnisse dieser Studie mit einem Median des AI von 0,21 vor Therapie und 0,78 nach Therapie sind recht eindrucksvoll, jedoch gibt es in der Literatur keine Vergleichsmöglichkeiten, da dieses Verfahren der Auswertung sich im klinischen Alltag nicht durchgesetzt hat. Ein Grund dafür wird sein, daß es noch kein einheitliches „Count the dot“ Audiogramm gibt. Müller und Killion entwickelten 1990 ein graphisches Verfahren zur Bestimmung des AI [83], während Pavlovic 1991 [89] ein ähnliches, aber doch unterschiedliches Verfahren zum „Count the dot“ Audiogramm vorschlug. Unterschiedlich

war dabei die Anzahl und Verteilung der Punkte im Sprachfeld. Kringelbott brachte 1999 einen anderen Namen ins Spiel und benutzte nicht mehr das Wort „Artikulationsindex“, sondern nannte den Index nun „speech intelligibility index“ (SII), was soviel bedeutet wie Sprachverständlichkeitsindex [56]. Auch hier gibt es Unterschiede zu Pavlovic bezüglich des Sprachfeldes. Solange es keine einheitliche Schablone für das „Count the dot“ Audiogramm gibt, wird die Auswertung der Tonaudiogramme mittels des AI oder nun SII nicht vergleichbar sein.

Die Diskussion zur Auswertung der Audiogramme zeigt die Problematik, welche sich in den letzten Jahrzehnten allen Autoren darbietet. Eine einheitliche Möglichkeit zur Auswertung der Tonaudiogramme kann für die Zukunft zum Vergleich von Therapieergebnissen nur nützlich sein.

Bei Betrachtung aller möglichen Auswertungsverfahren scheint es sinnvoll zu sein, sich auf 2 Verfahren festzulegen. Dazu gehört zum einen die Auswertung der Tonschwellenaudiogramme in den 7 Frequenzbereichen von 0,125 bis 8 kHz, um ein statistisch umfangreiches und genaues Ergebnis ermitteln zu können. Um jedoch nicht nur der Statistik gerecht zu werden, sondern auch das für die tägliche Kommunikation entscheidende individuelle Hörvermögen der Patienten anhand des Hauptsprachfeldes zum Ausdruck zu bringen, sollte zum anderen die graphische Ermittlung des Artikulationsindex mit Hilfe eines standardisierten Count the dot Audiogrammes in jeder Studie erfolgen. Neben den Vorteilen des AI (Erfassung und Wichtung des Sprachfeldes) muß jedoch auch der zeitliche Aufwand dieser Auswertungsmethode als nachteiliger Aspekt erwähnt werden.

Mit Hilfe dieser 2 Verfahren könnte die Vergleichbarkeit von Therapieerfolgen vereinfacht werden.

4.7 Erythrozytenverformbarkeit (EV)

Der normale humane Erythrozyt hat eine bikonkave, discoide Form mit einem Durchmesser von zirka 8 μm und einem Volumen von 90 fl. Dem Erythrozyt dieser Größe würde eine Oberfläche von 97 μm^2 genügen, um das Volumen von 90 fl zu umschließen. Die tatsächliche Oberfläche eines Erythrozyten in Ruhebedingungen liegt mit 140 μm^2 jedoch wesentlich höher [15]. Dieser vermeintliche Überschuß an Oberfläche ist nicht nur förderlich für den Gasaustausch zwischen Gewebe und Erythrozyt, sondern spielt auch eine entscheidende Rolle bei der Möglichkeit zur Verformung des Erythrozyten.

Wie in Kap. 4.3 schon erwähnt, ist die EV eine sehr wichtige Determinante der Mikrozirkulation, die von 3 Eigenschaften des Erythrozyten abhängig ist:

- Zellgeometrie
- Viskosität der intraerythrozytären Flüssigkeit
- viskoselastische Eigenschaften der Zellmembran

Die Zellgeometrie beschreibt das Verhältnis von Zelloberfläche zu Zellvolumen. Aus der bikonkaven, discoiden Form des Erythrozyten resultiert ein vorteilhaftes Oberflächen/Volumen Verhältnis, welches dem Erythrozyten erlaubt, relativ große Verformungen durch einwirkende Scherkräfte zu tolerieren, ohne daß die Zelle einen Schaden nimmt. Eine Minderung des Oberflächen/Volumen Verhältnisses, z.B. durch Zunahme des Volumens wie bei der hereditären Sphärozytose, würde auch eine Minderung der Möglichkeit zur Verformung des Erythrozyten bedeuten [81]. Die intakte Oberfläche und ein relativer Überschuß an Oberfläche im Verhältnis zum Zellvolumen sind wichtige Voraussetzungen für die optimale zelluläre Deformabilität.

Neben der Zellgeometrie wird auch die Viskosität der intrazellulären Flüssigkeit für die erythrozytäre Deformabilität mitverantwortlich gemacht. Die zytoplasmatische Viskosität wird hauptsächlich von der intrazellulären Hämoglobinkonzentration reguliert. Behauptungen, daß die Hämoglobinkonzentration mit dem Alter der Zelle steigt, und somit eine Reduzierung der Verformbarkeit hervorruft, konnten jedoch nicht belegt werden. Studienergebnisse zeigten vielmehr, daß die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) bei normalen Werten von 30 bis 34 g/dl keinen Einfluß auf die zelluläre Deformabilität hat. Erst bei MCHC Werten > 37 g/dl steigt die zytoplasmatische Viskosität exponentiell an [81].

Die dritte Eigenschaft, welche die Erythrozytenverformbarkeit im größten Maße beeinflusst, ist die viskoselastische Eigenschaft der Zellmembran [36]. Zum besseren Verständnis ist es nützlich, sich den Aufbau der Erythrozytenmembran einmal näher anzusehen (Abb. 28 und 29):

Die Erythrozytenmembran setzt sich aus 2 Komponenten zusammen. Zum einen ist dies die Phospholipid-Doppelschicht, wie man sie auch bei anderen Zellen findet. Ihre Aufgabe ist die Bildung einer biochemischen Barriere zwischen dem Intra- und Extrazellulärraum. Die andere Komponente ist ein Netzwerk von Strukturproteinen, welches sich an der Innenseite der Phospholipid-Doppelschicht befindet. Hauptanteil dieses Netzwerkes ist das Spektrin, ein

wabenförmig angeordnetes Protein, das sich aus den 2 Untereinheiten α und β zusammensetzt und somit als Dimer vorkommt.

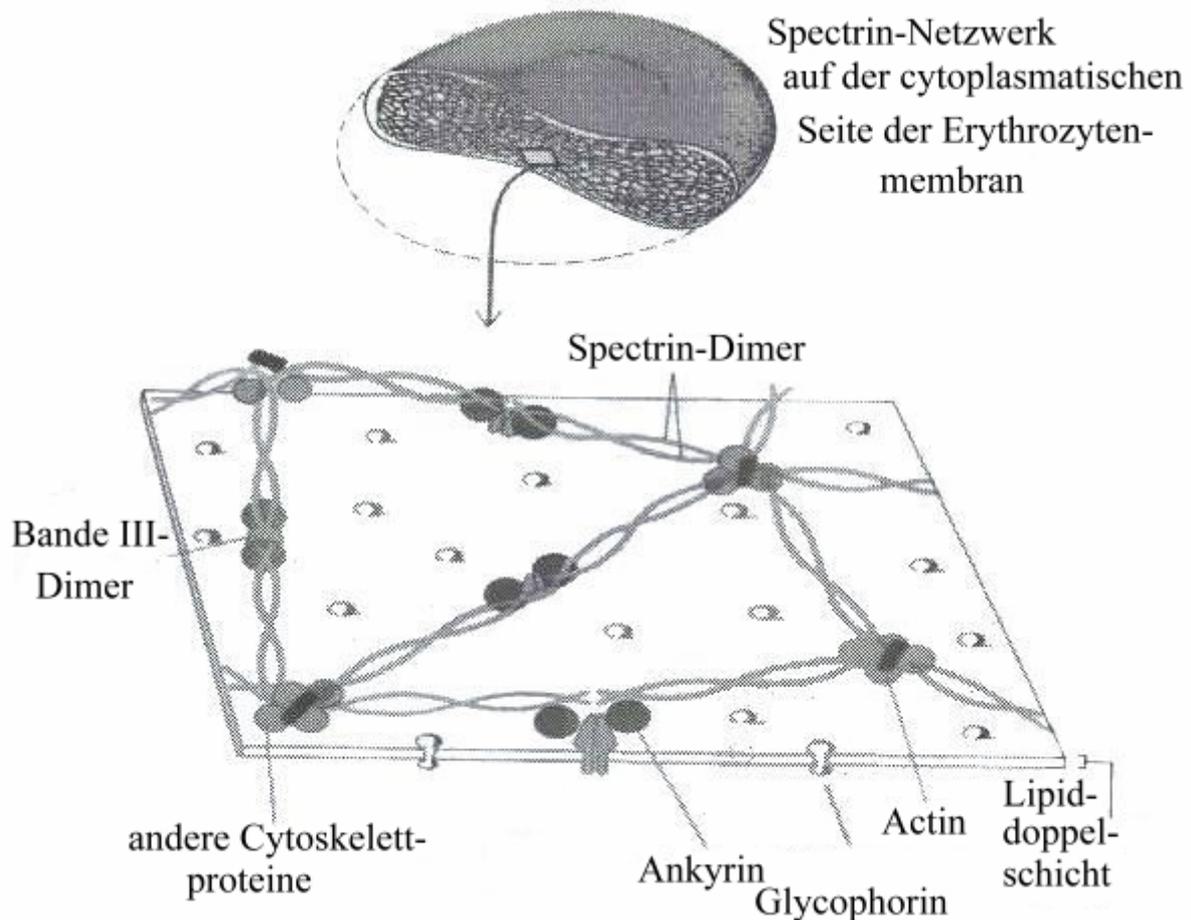


Abb. 28: Strukturproteine der Erythrozytenmembran (Schauf B., Inauguraldissertation Uni Düsseldorf 1992).

Durch Interaktion von 2 Spektindimeren entsteht ein netzförmiges Tetramer mit einer Gesamtlänge von 200 nm. Die Verbindung zwischen dem Spektingerüst und der benachbarten Lipiddoppelschicht wird durch weitere Proteine sichergestellt. Dazu gehören die Proteine Ankyrin, Glycophorin, Protein Band 3, Protein 4.1 und 4.2, sowie die kontraktile Filamente, bestehend aus Actin, Tropomyosin und Adducin. Aufgaben dieses Netzwerkes von Strukturproteinen ist sowohl die Membranstabilität, als auch die Membranflexibilität [14].

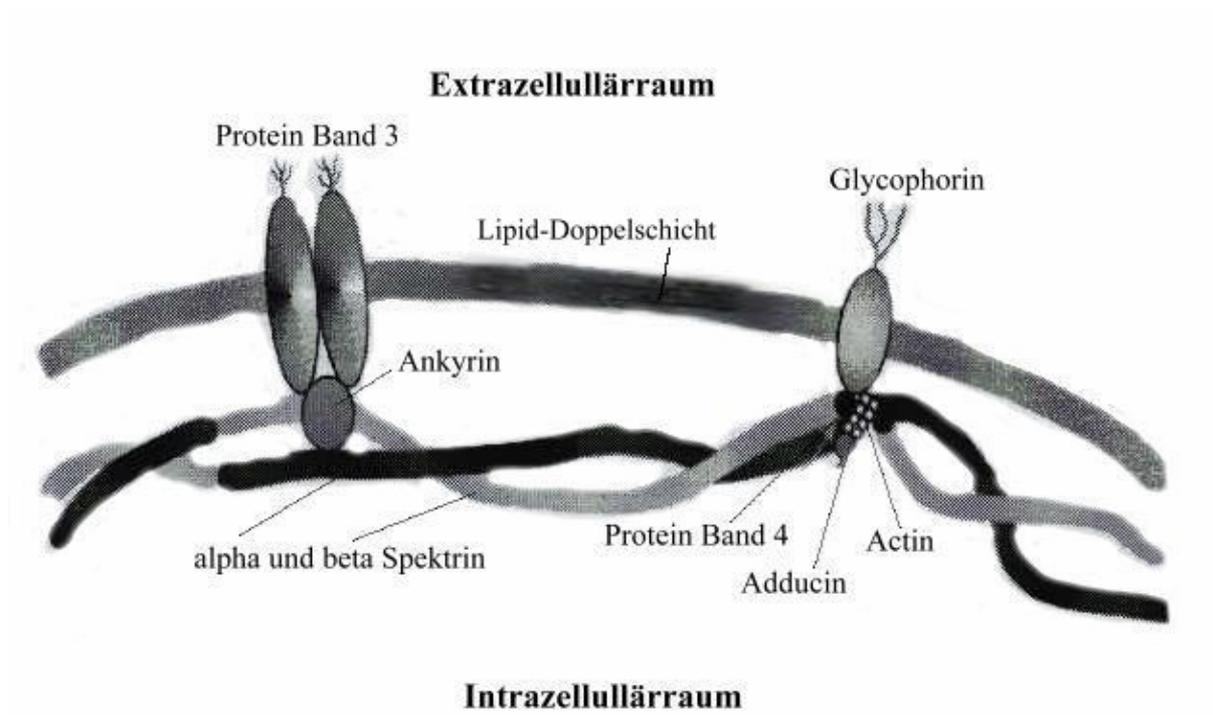


Abb. 29: Schematischer Aufbau der Erythrozytenmembran (Nolting P., Inauguraldissertation Uni Gießen, 1998).

Während beim ruhenden Erythrozyten die Spektrintetramere gefaltet vorliegen, führen von außen einwirkende Scherkräfte zu einer linearen Ausdehnung der Spektrintetramere. Die Änderung der äußeren Form des Erythrozyten von rund nach oval unter Einwirkung von Scherkräften kann folglich mit dem Hintergrundwissen des Membranaufbaus erklärt werden.

Die 3 erwähnten Eigenschaften des Erythrozyten (Zellgeometrie, zytoplasmatische Viskosität und Membranviskosität) haben einen unterschiedlichen Stellenwert als Determinante der EV. Vor allem die viskoelastischen Eigenschaften der Zellmembran und die zytoplasmatische Viskosität unterscheiden sich in ihrem Stellenwert im Hinblick auf die einwirkenden Scherkräfte. Bei geringen und mittleren Scherkräften wird der Erythrozyt und somit seine Membran soweit verformt, bis bei zunehmenden Scherkräften die Grenze der Membranverformbarkeit erreicht wird. Bei weiteren, höheren Scherkräften verliert damit die Membran die führende Rolle als Determinante der EV und das Zytosol gewinnt folglich an flexibilitätsbestimmendem Charakter [15].

Die hier vorliegende Studie soll einen Beitrag dazu leisten herauszufinden, ob der Hörsturz mit einer verminderten EV einhergeht und ob die Infusionstherapie mit PTX einen Einfluß auf die EV hat. Die Untersuchungen wurden jeweils bei niedrigen, mittleren und hohen Scherkräften durchgeführt, um eine Aussage darüber machen zu können, ob die Membran

oder das Zytosol der Erythrozyten beim Hörsturz Ursache und Angriffspunkt für eine mögliche Flexibilitätsänderung ist.

Beim Vergleich der EV der Patientengruppe vor der Therapie mit der EV der Kontrollgruppe zeigte sich, daß die Patientengruppe bei niedrigen Scherkräften eine signifikant schlechtere EV hat als die Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis spricht für das Vorliegen einer Mikrozirkulationsstörung als Ursache für den Hörsturz, da eine verminderte EV die Viskosität des Blutes erhöht, der Widerstand in den Kapillaren zunimmt und daraus eine Abnahme der Innenohrdurchblutung resultiert [114]. Es konnte sogar mehrfach im Tierversuch nachgewiesen werden, daß eine Abnahme der Cochleaperfusion mit einer Minderung der pO_2 Konzentration in der Perilymphe einhergeht [59, 136]. Da die eigentlichen Sinneszellen, die Haarzellen im Corti Organ, ihre Sauerstoffversorgung aus der Perilymphe beziehen, ist ein kausaler Zusammenhang zwischen verminderter EV, Abnahme der pO_2 Konzentration in der Perilymphe und Funktionsbeeinträchtigung der Haarzellen durchaus denkbar.

Nun stellt sich jedoch die Frage, ob die Therapie mit PTX und Prednisolon eine Verbesserung der verminderten EV der Patientengruppe bewirken kann. Dazu wurde die EV der Patientengruppe vor der Therapie und am 6. Tag der Infusionstherapie miteinander verglichen. Lediglich bei der sehr niedrigen Scherkraft von 0,12 Pa konnte eine signifikante Verbesserung der EV nachgewiesen werden. Diese Scherkraft von 0,12 Pa ist jedoch so gering, daß ein physiologisches Vorkommen im Blutkreislauf fraglich ist. Ein langfristiger Effekt von PTX auf die EV über 6 Tage der Therapie konnte ex vivo also nicht nachgewiesen werden.

Ein etwas anderes Ergebnis brachten die Messungen der EV am 3. und 6. Tag der Therapie hervor. An diesen beiden Tagen wurde die EV jeweils morgens vor der Infusion mit der EV nachmittags nach der Infusion verglichen. Nach der i.v. Applikation von 300 mg PTX in 500 ml NaCl 0,9 % über 6 Stunden konnte eine Verbesserung der EV bei sehr niedrigen und sehr hohen Scherkräften registriert werden. Zusätzlich zu der Verbesserung der EV bei sehr niedrigen und sehr hohen Scherkräften führte die i.v. Gabe von 600 mg PTX in 500 ml NaCl 0,9 % über 6 Stunden auch zu einer Verbesserung der EV bei mittleren Scherkräften.

Diese Ergebnisse der ex vivo Untersuchungen können so gedeutet werden, daß PTX einen kurzfristigen Effekt auf die EV hat, der mit steigender Dosierung zunimmt. Ein langfristiger Effekt über 6 Tage kann jedoch nicht nachgewiesen werden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, daß nicht das eigentliche Pharmakon PTX, sondern die Trägerlösung NaCl 0,9 % einen Einfluß auf die Ergebnisse am 3. und 6. Tag hat. Obwohl NaCl 0,9 % keine nachgewiesene pharmakologische Wirkung besitzt, können 500 ml eine kurzzeitige und

leichte hypervolämische Hämodilution verursachen. Obwohl die sehr langsame Infusionsdauer über 6 Stunden diesen Effekt minimiert, kann ein Einfluß der isotonischen Kochsalzlösung auf die EV nicht ausgeschlossen werden [95].

Die Einteilung der Patienten in Gruppen nach dem Schweregrad des Hörverlustes erlaubt eine Untersuchung der EV zwischen diesen Gruppen. Die Ergebnisse verdeutlichen, daß die EV sich zwischen diesen Gruppen nicht signifikant unterscheidet. Das bedeutet, daß die Patienten mit einem hochgradigen Hörverlust vor der Therapie keine signifikant schlechtere EV aufweisen, als die Patienten mit einem nur geringen Hörverlust. Auch die Hörerholung nach der Therapie zeigt keinen Zusammenhang mit der EV. Bei Patienten mit erreichter Normakusis nach der Therapie veränderte sich die EV im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Therapie ebenso wenig, wie bei den Patienten mit unverändertem oder schlechterem Hörvermögen nach der Therapie. Auch wenn die EV der Patienten gegenüber der Kontrollgruppe vermindert ist, so läßt sich kein Zusammenhang zwischen Ausmaß des Hörverlustes und Therapieerfolg auf der einen Seite und EV auf der andere Seite erkennen.

Die meisten Studien, die sich mit dem Einfluß von PTX auf die EV befassen, führten in vitro Untersuchungen durch und verwendeten dabei die Filtrationstechnik zur Bestimmung der EV [105, 10]. In Ergänzung zu den ex vivo Untersuchungen wurde auch in dieser Studie eine in vitro Bestimmung bei einem Teil der Patientengruppe durchgeführt.

Dabei läßt sich tendenziell eine leichte Flexibilitätszunahme durch die Inkubation mit PTX bei 0,12 Pa erkennen, wobei nur die 50 fache therapeutische Dosierung auch ein signifikantes Ergebnis liefert.

Ferner gibt es Veröffentlichungen, bei denen gewaschene Erythrozyten nach der Inkubation mit PTX eine Verbesserung der Verformbarkeit erfuhren, jedoch nur dann, wenn sie vor der Inkubation eine verminderte Flexibilität aufwiesen. Normal verformbare Erythrozyten erzielten keine zusätzliche Zunahme der Verformbarkeit [23, 74]. Ein ähnliches Ergebnis lieferte die in vitro Untersuchung zum Einfluß von PTX auf die EV. Die zunächst verminderte EV der Patientengruppe erfuhr bei der 50 fachen therapeutischen Dosierung von PTX eine statistisch signifikante Zunahme der EV bei 0,12 Pa. Der pharmakologische Mechanismus von Pentoxifyllin zur Verbesserung der EV führt über eine Erhöhung des intrazellulären ATP, wodurch es zu einer Flexibilitätszunahme kommen soll [11, 40, 93].

Ein weiterer Streitpunkt bei der Therapie mit PTX ist seine Wirkung auf das Gefäßsystem. Wenige Autoren gehen davon aus, daß PTX nur gering vasodilatatorisch wirksam ist und seine Wirkung auf den Blutdruck vernachlässigt werden kann [82]. Andere Autoren beobachteten im Tierversuch mit Ratten und Meerschweinchen, daß zwar der Blutdruck nach

systemischer Applikation von PTX fällt, der Blutfluß in der Cochlea jedoch zunimmt. Diese Erhöhung des Blutflusses in der Cochlea führten sie auf die Wirkung von PTX durch Senkung der Blutviskosität und Erhöhung der EV zurück [18, 96].

Autoren neuerer Publikationen raten jedoch vor der i.v. Applikation von PTX ab, da durch Vasodilatation zwar die Innenohrdurchblutung erhöht werden kann, es aber die Möglichkeit von Steal Effekten gibt. Die Innenohrgefäße besitzen keine Autoregulation wie die zerebralen Gefäße und können somit den Blutdruck nicht konstant halten [60]. Vielmehr besteht die Gefahr, daß durch den Steal Effekt der Blutfluß im Innenohr weiter gedrosselt wird und andere Gefäßgebiete davon profitieren [59, 64, 98]. K. Lamm bezweifelt sogar, daß eine bessere Durchblutung des Innenohres auf eine rheologische Wirkkomponente des PTX zurückzuführen sei als vielmehr auf die Vasodilatation [60].

4.8 Thrombozytenaggregation (TA)

Der Einfluß der gesteigerten TA auf die Störung der Mikrozirkulation ist seit langem bekannt. So ist es auch nicht verwunderlich, daß bei der Diskussion um die Ätiologie und Pathogenese des Hörsturzes über eine gesteigerte TA bei Hörsturzpationen berichtet wurde [68, 70]. In der hier vorliegenden Studie wurde ebenfalls die TA der Patienten- und Kontrollgruppe untersucht. Das Ergebnis zeigt mit einer deutlichen Signifikanz, daß die Patientengruppe keine erhöhte TA im Vergleich zur Kontrollgruppe aufweist. Ebenso auffällig und statistisch signifikant ist die Zunahme der TA bei der Patientengruppe während der Therapie. Die vorliegenden Ergebnisse können damit die These nicht unterstützen, daß eine gesteigerte TA für die Ätiologie des Hörsturzes mit verantwortlich ist. Auch die hemmende Wirkung des PTX auf die TA kann nicht bestätigt werden.

Allerdings hat PTX einen nachgewiesenen Effekt auf die Gefäßwand, indem es die Freisetzung von Prostacyclin aus der Gefäßwand fördert [133]. Prostacyclin gilt als physiologischer Thrombozytenaggregationshemmer und trägt somit zur Reduzierung der TA bei. Dieser Wirkungsmechanismus von PTX auf die Thrombozytenaggregationshemmung kann mit der hier verwendeten Methode jedoch nicht beurteilt werden. Die Resultate des Platelet Function Analyzer (PFA-100®) lassen lediglich auf die Funktion der Thrombozyten schließen.

Obwohl die TA vor der Therapie nicht gesteigert war, kann ein Einfluß der Thrombozyten auf die EV nicht ausgeschlossen werden. Bei einer erhöhten TA gilt ein negativer Einfluß auf die EV als gesichert [88].

4.9 Gefäßrisikofaktoren

Stange und Neveling machten in ihrem Handbuchbeitrag zum Krankheitsbild des Hörsturzes deutlich, daß zur Diagnostik auch die anderen medizinischen Disziplinen neben der HNO-Heilkunde herangezogen werden müssen [117]. Während orthopädische, neurologische, radiologische und virologische Untersuchungen nur in wenigen Studien pathologische Ergebnisse zeigten, existieren viele Publikationen, die sich mit dem Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren bei Hörsturzpazienten beschäftigen. Wilke et al zeigten mit ihrer Veröffentlichung zur Häufigkeit und Verteilung von Risikofaktoren beim Hörsturz, daß 96 % ihres Patientenkollektivs mindestens einen Gefäßrisikofaktor wie Hypercholesterinämie, Adipositas, Nikotinabusus, Hyperurikämie oder Hypertonie aufwiesen [137].

Besonders in dem Zeitraum von 1980 bis 1990 häuften sich die Untersuchungen zu diesen kardiovaskulären Risikofaktoren. Hesse und Hesch fanden bei ihren Nachforschungen von 19 relevanten Risikofaktoren bei 50 % der Patienten mit einer Schallempfindungsschwerhörigkeit Nikotinabusus und Übergewicht [41]. Luckhaupt fahndete bei 100 Patienten ebenfalls nach diesen beiden und anderen Risikofaktoren. Er kam jedoch zu einem anderen Ergebnis als Hesse und Hesch. Seine Ergebnisse zeigten weder einen vermehrten Nikotinabusus noch gehäuften Übergewicht in seiner Patientengruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Dagegen fiel die Bestimmung von Cholesterin und Triglyzeriden pathologisch aus [69].

Eine umfangreichere Arbeit lieferten Schmolke und Hörmann. In einer retrospektiven Studie an 264 Hörsturzpazienten wurden ebenfalls die vaskulären Risikofaktoren im Vergleich zur Normalbevölkerung ausgewertet. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß lediglich Hyperurikämie und Hyperglykämie häufiger bei den Hörsturzpazienten zu finden sind, als in der Normalbevölkerung [107].

Auch das Alter scheint einen Einfluß auf die Entstehung des Hörsturzes zu haben. In nahezu allen Veröffentlichungen ist der Mittelwert des Alters bei ca. 47 Jahren. Der Mittelwert des Alters in der hier vorliegenden Studie liegt mit 49,9 Jahren etwas höher. Bei der Gruppe derjenigen Patienten, die nach der Infusionstherapie eine Normalhörigkeit aufwiesen, ist der Altersdurchschnitt mit 45,8 Jahren jedoch etwas niedriger. Ähnliche Ergebnisse sind auch in weiteren Studien zu finden [67, 79, 107]. Eine Abhängigkeit des Schweregrades des Hörverlustes vom Alter läßt sich jedoch nicht nachweisen.

Eine Publikation zu Fettstoffwechselstörungen bei cochleovestibulären Erkrankungen zeigte, daß sowohl das Gesamtcholesterin, als auch die Triglyzeride keine pathologisch erhöhten

Werte in der Patientengruppe aufwiesen. Nur das LDL-Cholesterin und der LDL/HDL Quotient waren bei der Patientengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe [30]. Auch Ullrich konnte bei seiner Patientengruppe keine erhöhten Gesamtcholesterinwerte, sowie keine Erhöhung von anderen Risikofaktoren feststellen [124]. Eine weitere Untersuchung von Friedrich lieferte erstaunlicherweise wieder ein anderes Ergebnis. Danach fanden sich bei den Patienten signifikant häufiger erhöhte Gesamtcholesterin- und Triglyzeridwerte als in der Vergleichsgruppe [29].

Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen die Tatsache, daß vaskuläre Risikofaktoren bei Hörsturzpationen gehäuft zu finden sind, auch wenn einzelne Autoren gar keinen Zusammenhang zwischen vaskulären Risikofaktoren und Hörsturz fanden [94].

Während die Anzahl der Raucher und die Werte für Harnsäure, Harnstoff und Gesamteiweiß alle im Normbereich liegen, sind 58,9 % der Patienten übergewichtig, 12,5 % davon mit einem BMI von $> 30\text{kg/m}^2$ sogar stark übergewichtig. Auch der Fettstatus weist pathologische Werte für das Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, den LDL/HDL-Quotienten, das Apolipoprotein B und das Lipoprotein (a) auf. Die sehr umfangreiche Arbeit von Michel mit 1001 Hörsturzpationen hat sich ebenfalls mit der Auswertung der Herz-Kreislauf-Risikoparameter auseinandergesetzt und kam zu dem Fazit, daß lediglich das Gesamtcholesterin und die Triglyzeride erhöht waren. Alle anderen Parameter waren nicht pathologisch verändert [80].

All diese Veröffentlichungen und auch die eigenen Ergebnisse deuten daraufhin, daß die kardiovaskulären Risikofaktoren einer Rolle bei der Ätiopathogenese des Hörsturzes spielen können. Jedoch ist auffällig, daß es keinen einzigen Risikofaktor gibt, der in allen Studien als pathologischer Wert übereinstimmend genannt wird. Nur das Gesamtcholesterin taucht in vielen, jedoch auch nicht in allen Studien als signifikant erhöhter Wert auf. Aufgrund dieser Tatsache gibt es klinische Versuche, die Therapie des Hörsturzes neu anzugehen. Ein Verfahren ist dabei die H.E.L.P.-Therapie (Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation). Walch konnte mit diesem Verfahren bei 5 Patienten die Werte von LDL, Gesamtcholesterin und Lipoprotein (a) senken und das Hörvermögen bessern, nachdem eine vasoaktive Infusionstherapie zuvor keinen Erfolg gebracht hatte [127]. Das gleiche Ergebnis zeigte ein Therapieversuch mit dem H.E.L.P.-Verfahren bei 6 von 7 Hörsturzpationen, die ebenfalls erhöhte Cholesterinwerte vor der Therapie aufwiesen. Auch hier besserte sich das Hörvermögen nach der H.E.L.P.-Apherese [121]. In einer japanischen Studie mit einem kleinen Patientenkollektiv von 12 Hörsturzpationen mit einer Hypercholesterinämie konnte durch eine Therapie mit Lipidsenkern in Kombination mit einer Diät eine Hörverbesserung

erzielt werden, die jedoch nur in den tiefen Frequenzbereichen von 125 bis 500 Hz, sowie 2 kHz auch signifikant war [52].

Tinnitus und Schwindel sind zwar keine vaskulären Risikofaktoren, jedoch handelt es sich hierbei um mögliche Begleitsymptome des Hörsturzes, so daß sich auch hier die Frage stellt, ob diese zusätzlichen Symptome einen Einfluß auf den Schweregrad und die Prognose des Hörsturzes haben. Während 78,6 % der Patienten in dieser Studie Tinnitus angaben, litten nur 30,4 % an zusätzlichem Schwindel. Diese Zahlen entsprechen ungefähr den Prozentangaben aus anderen Studien [107, 22, 21]. Untersucht man den Zusammenhang zwischen Schweregrad des Hörverlustes und Auftreten dieser beiden Symptome, so lassen sich keine auffälligen Häufungen von Tinnitus in einer bestimmten Gruppe erkennen. Das Symptom Schwindel jedoch ist überdurchschnittlich bei höhergradigen Hörverlusten zu finden. Auch als Prognosefaktor kann der Schindel herangezogen werden. So ist es bemerkenswert, daß die Patienten mit erreichter Normakusis nach Therapie nur unterdurchschnittlich häufig über initialen Schwindel klagten als die anderen Gruppen. Tinnitus jedoch hat keine prognostische Bedeutung bezüglich der Hörerholung.

4.10 Fibrinogen

Auch das Fibrinogen wird immer wieder in Zusammenhang mit der Ätiopathogenese des Hörsturzes erwähnt. Fibrinogen besitzt eine Moleküllänge von 65 bis 70 nm und ist in der Lage, an die Oberfläche der Erythrozytenmembran anzuheften und mit seinem freien Ende an einen weiteren Erythrozyten zu adsorbieren. Folge ist eine Erythrozytenaggregation [3, 31]. Auch das Fibrinogen an sich hat einen Einfluß auf die Mikrozirkulation, indem es die Viskosität erhöht. Bei geringen Scherkräften hat besonders die Steigerung des Plasmafibrinogenspiegels von 2 g/l auf 4 g/l eine deutliche Viskositätszunahme zur Folge. Weitere Anstiege des Fibrinogens erhöhen die Viskosität nur noch leicht [16].

Ob diese Mechanismen bei der Entstehung des Hörsturzes eine Rolle spielen, ist nicht geklärt. Es gibt jedoch Hinweise, die eine Beteiligung des Fibrinogen bei der Pathogenese des Hörsturzes durchaus als möglich erscheinen lassen. So gibt es einzelne Berichte, in denen Patienten neben einem Hörsturz innerhalb von nur wenigen Wochen zusätzlich an einem akuten Verschuß der Zentralvene der Retina erkrankten und bei denen ein erhöhter Plasmafibrinogenspiegel festgestellt wurde [33]. Zu diesen Hinweisen gehört ebenso die Tatsache, daß Hörsturzpatienten einen erhöhten Fibrinogengehalt aufweisen, der durch eine H.E.L.P.-Therapie gesenkt werden konnte und bei denen sich das Hörvermögen besserte oder

sogar normalisierte [121, 127]. In der vorliegenden Studie ist ebenfalls zu beobachten, daß der Plasmafibrinogengehalt der Patientengruppe gegenüber der Kontrollgruppe erhöht ist. Bis zum 6. Tag der rheologisch-antiphlogistischen Infusionstherapie ist jedoch eine signifikante Senkung des Fibrinogenspiegels zu verzeichnen. Andere Studien zeigten ebenfalls eine Reduzierung des Fibrinogens durch eine Therapie mit PTX oder Kortikosteroiden [1, 57]. Andererseits existieren aber auch Veröffentlichungen, bei denen entweder der Plasmafibrinogenspiegel der Hörsturzpatienten nicht erhöht war, oder bei denen erhöhte Fibrinogenspiegel gesenkt wurden konnten, es aber keine Korrelation zum Hörgewinn gab [113, 124].

Eine eindeutige Zuordnung der Rolle des Fibrinogen bei der Entstehung des Hörsturzes ist somit weiterhin nicht möglich. Die Ergebnisse unserer Studie unterstützen aber eher die Meinung, daß das Fibrinogen durchaus eine wichtige Rolle in der Ätiopathogenese des Hörsturzes einnehmen kann.

4.11 Bedeutung der eigenen Ergebnisse

4.11.1 Erythrozytenverformbarkeit (EV)

Die Untersuchung der Erythrozytenverformbarkeit als eine der wichtigen Determinanten der Mikrozirkulation ergab folgende Beobachtungen:

- Die EV der Hörsturzpatienten vor der Therapie war signifikant schlechter als die EV der Kontrollgruppe. Eine Beteiligung der verminderten EV bei der Pathogenese des Hörsturzes kann somit vermutet werden.
- Die EV verbesserte sich kurzfristig unter der Therapie mit 600 mg PTX bei physiologisch niedrigen und mittleren Scherkräften von 0,5 bis 10 Pa. Der Wirkungsmechanismus von PTX liegt dabei in einer Erhöhung des intraerythrozytären ATP. Der negative Einfluß von einem erniedrigten ATP Gehalt und ein erhöhter intrazellulärer Ca^{++} Konzentration auf die Verformbarkeit von Erythrozyten gelten als gesichert. Ein langfristiger positiver Effekt von PTX auf die EV konnte in dieser Studie jedoch nicht nachgewiesen werden. Vergleiche zwischen dem Zeitpunkt vor der Therapie und nach der Infusion von 600 mg PTX konnten keine statistisch signifikante Erhöhung der EV in den physiologischen Scherkräftebereich erkennen lassen. Da es bei der Mehrzahl der Patienten zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik kam und die EV jedoch über den gesamten Zeitraum der Therapie sich

nicht verbessern ließ, ist die klinische Bedeutung der PTX Infusionen auf die Rekonvaleszenz der Patienten fraglich. Ein direkter Zusammenhang zwischen Hörverbesserung und Zunahme der EV während der Therapie konnte nicht nachgewiesen werden.

- Die Wirkung von PTX auf die Erythrozytenverformbarkeit wurde jedoch in einigen Studien nur bei zuvor rigiden Erythrozyten festgestellt. Normalverformbare Erythrozyten erfuhren durch die Therapie mit PTX keine weitere Verbesserung der EV. Die kurzfristige Wirkung von PTX auf die Zunahme der EV konnte auch in vitro festgestellt werden. Bei der Inkubation mit der 50 fachen therapeutischen Dosierung von PTX kam es zu einer signifikanten Zunahme der EV bei der unphysiologisch niedrigen Scherkraft von 0,12 Pa. Die klinische Bedeutung scheint jedoch auch hier nur gering zu sein, da bei allen anderen physiologischen Scherkräften keine signifikante Zunahme der EV zu beobachten war.
- Besonders auffällig ist die Tatsache, daß es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang gab zwischen dem initialen Hörverlust und der Verformbarkeit der Erythrozyten vor der Therapie. Ein Rückschluß von der Erythrozytenverformbarkeit auf den Schweregrad des Hörverlustes läßt sich somit nicht ziehen. Die EV ist somit kein Prognosefaktor. Auch als Therapiemonitoring eignet sich die EV nicht. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Hörentwicklung und der Änderung der EV durch die Therapie. Patienten mit einer erreichten Normakusis nach der Therapie wiesen nicht zwangsläufig eine Verbesserung der EV nach der Therapie auf.

4.11.2 Thrombozytenaggregation (TA)

Die Untersuchung der TA als weiterer Parameter der Mikrozirkulation ergab eindeutige Ergebnisse.

- Die TA der Patientengruppe war vor der Therapie gegenüber der Kontrollgruppe nicht pathologisch erhöht. Die Theorie einer gesteigerten TA als Ursache für den Hörsturz kann durch diese Studie nicht unterstützt werden.
- Eine Verlaufsbeobachtung der TA während der Therapie zeigte eine deutliche Zunahme der TA durch die Infusionstherapie. Die Thrombozytenaggregationsneigung der Patientengruppe war am 6. Tag der Therapie sogar höher als die der

Kontrollgruppe. Ein hemmender Effekt von PTX auf die TA kann durch diese Studie ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

- Es muß jedoch betont werden, dass die in dieser Studie verwendete Methode des „Platelet Function Analyzer (PFA 100®)“ nur einen Teil der Vorgänge bei der physiologischen Thrombozytenaggregation erfasst. Der mögliche Effekt von PTX auf eine erhöhte Freisetzung von Prostacyclin aus der Gefäßwand kann mit dieser Methode nicht nachvollzogen werden, da nur die Funktion der Thrombozyten untersucht wird. Prostacyclin gilt als physiologischer Thrombozytenaggregationshemmer und hat einen entscheidenden Einfluß auf die TA.

4.11.3 Fibrinogen

Fibrinogen kann über 2 Mechanismen einen Einfluß auf die Mikrozirkulation nehmen. Zum einen kann es als Brücke zwischen zwei Erythrozyten wirken und somit die Erythrozytenaggregation fördern, zum anderen kann es bei einem erhöhten Plasmafibrinogenspiegel zu einer Viskositätszunahme kommen.

- Die Bestimmung des Plasmafibrinogenspiegels vor der Therapie konnte eine Erhöhung gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen. Ein möglicher Einfluß von Fibrinogen auf die Pathogenese des Hörsturzes kann somit durchaus denkbar sein.
- Während der Therapie mit PTX kam es zu einem kontinuierlichen Abfall des Plasmafibrinogenspiegels und zu einer Annäherung an den Wert der Kontrollgruppe. Die Wirkung von PTX auf das Fibrinogen besteht in einer Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität und in einer Erniedrigung der Fibrinogenproduktion.

Diese beiden Tatsachen sind deutliche Hinweise auf den möglichen Einfluß von Fibrinogen in der Pathogenese des Hörsturzes. Auch die in Kapitel 4.12 erwähnte alternative Therapie der H.E.L.P.-Apherese unterstützt die eigenen Ergebnisse.

4.11.4 Fettstatus

Ein pathologischer Fettstatus mit erhöhten Gesamtcholesterinwerten und einem pathologischen atherogenen Index ist bei vielen anderen Krankheitsbildern als bedeutender Gefäßrisikofaktor bekannt. So konnten auch in der hier vorliegenden Studie ähnliche Ergebnisse gefunden werden.

- Das Gesamtcholesterin war bei nahezu 60 % der Patienten pathologisch erhöht. Nach einer genaueren Analyse des LDL und HDL Cholesterins konnte der atherogene Index als Quotient von LDL und HDL Cholesterin bestimmt werden. Auch hier zeigte sich, daß nur 20,8 % einen normwertigen atherogenen Index < 2 aufwiesen.

Auch diese pathologischen Werte sprechen neben dem erhöhten Fibrinogenspiegel für eine gestörte Mikrozirkulation als Ursache des akuten Hörsturzes.

4.12 Ausblick

Eine Störung der Mikrozirkulation als Ursache für den akuten Hörsturz wurde in letzter Zeit immer wieder diskutiert. Der akute Beginn, das häufige Vorhandensein von vaskulären Risikofaktoren und das gute Ansprechen auf eine rheologisch-antiphlogistische Therapie unterstützen diese Annahme der Ätiologie.

Neben Gefäßrisikofaktoren, Thrombozytenaggregation und weiteren laborchemischen Parametern wird insbesondere die Erythrozytenverformbarkeit (EV) als möglicher Pathogenesefaktor genannt.

Obwohl relativ gute audiometrische Ergebnisse bezüglich der Hörerholung erzielt werden können, ist der meßbare Einfluß der Infusionstherapie auf die zugrunde liegenden Risikofaktoren gering. Ein meßbarer positiver Effekt der Therapie ist lediglich eine Erniedrigung des vor der Therapie erhöhten Plasmafibrinogenspiegels.

Als Therapiealternativen kommen 2 Möglichkeiten in Betracht. Zur Beeinflussung der reduzierten EV kann Mg^{++} eingesetzt werden. Bei einer oralen Applikation von Mg^{++} konnte eine Zunahme der EV beim Menschen nachgewiesen werden. Der zugrunde liegende Wirkungsmechanismus kann darin vermutet werden, daß Mg^{++} eine Ca^{++} Akkumulation in den Erythrozyten verhindert [25]. Eine Ca^{++} Anhäufung in den Erythrozyten führt nachweislich zu einer deutlichen Flexibilitätsminderung der Erythrozyten. Dieses Phänomen scheint durch Mg^{++} verhindert werden zu können.

Tierexperimentelle Studien zeigten, daß Mg^{++} einen protektiven Effekt auf das Gehör bei Schallbelastung hat [43]. Ebenso konnte eine negative Korrelation zwischen dem Hörverlust durch ein Knalltrauma und der intraerythrozytären Mg^{++} Konzentration festgestellt werden [101].

Zur Therapie der pathologisch erhöhten Blutfette und des erhöhten Plasmafibrinogengehaltes könnte die H.E.L.P.-Therapie (Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation) eine geeignete Methode sein. Patienten mit bislang erfolglos behandeltem Hörsturz zeigten nach dem Einsatz der H.E.L.P.-Therapie doch noch eine wesentliche Besserung des Hörvermögens [121, 127]. Auch die Rheopherese eliminiert ein genau definiertes Spektrum an hochmolekularen Plasmaproteinen wie das Fibrinogen und LDL-Cholesterin und kann als Alternative zur H.E.L.P.-Therapie gesehen werden [48].

Eine Kombination aus Mg^{++} Substitution und der H.E.L.P.-Therapie könnte eine Alternative zur Infusionstherapie mit PTX und Prednisolon darstellen. Weitere Studien müssen bessere Therapieergebnisse unter dem Einsatz von Mg^{++} und der H.E.L.P.-Therapie gegenüber PTX und Prednisolon jedoch noch belegen.

Häufig wird auch über eine Spontanheilung des Hörsturzes diskutiert. Am bekanntesten ist die Studie von Weinaug, in der bei 89 % seiner Patienten eine Besserung und bei 68 % sogar eine vollständige Rückbildung des Hörverlustes eintraten, ohne daß die Patienten irgendeine Therapie erhielten [130]. Erst kürzlich gab Weinaug jedoch zu, daß sein Patientenkollektiv aus einer ambulanten Praxis stammt, in der ein höherer Anteil an geringgradigen Hörstürzen behandelt wird, als in einer Klinik. Seine überdurchschnittlich hohe Spontanheilungsrate kann auch mit dieser Tatsache zusammenhängen [132].

Eine neuere, zusammenfassende Untersuchung von mehreren Studien zur Spontanheilung des Hörsturzes ergab eine Spontanheilung von 50 % der Fälle. Das bedeutet, daß immer noch die anderen 50 % einer Therapie zugeführt werden müssen [38]. Auf Grund der so oft zitierten Spontanheilung bei einer hohen Prozentzahl des Patientenkollektivs kommt es in letzter Zeit, aber auch in Zukunft sicherlich vermehrt immer wieder zu Anfragen der Krankenkassen, welche die Kostenübernahme von rheologisch-antiphlogistischen Therapien ablehnen, oder zumindest in Frage stellen.

5. Zusammenfassung

Eine Störung der Mikrozirkulation als Ursache für den akuten Hörsturz wurde in letzter Zeit immer wieder diskutiert. Der akute Beginn, das häufige Vorhandensein von vaskulären Risikofaktoren und das gute Ansprechen auf eine rheologisch-antiphlogistische Therapie unterstützen diese Annahme der Ätiologie.

Die hier vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Untersuchung der Mikrozirkulation bei Hörsturzpacienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Neben Gefäßrisikofaktoren, Thrombozytenaggregation und weiteren laborchemischen Parametern wurde insbesondere die Erythrozytenverformbarkeit (EV) als wichtige Determinante der Mikrozirkulation betrachtet.

Die Ergebnisse zeigen eine reduzierte EV bei der Patientengruppe vor der Infusionstherapie, die durch die Therapie aber nicht langfristig verbessert werden kann. Nur kurzzeitige Flexibilitätszunahmen der Erythrozyten konnten beobachtet werden.

Trotzdem werden relativ gute audiometrische Ergebnisse bezüglich der Hörerholung erzielt, wobei die Auswertung der Audiogramme und der Vergleich mit anderen Studien durch das Fehlen von einheitlichen Auswertungsmethoden erschwert werden.

Ein meßbarer positiver Effekt der Therapie ist lediglich eine Erniedrigung des vor der Therapie erhöhten Plasmafibrinogenspiegels. Weiterhin wurde bei einer Vielzahl der Patienten ein pathologischer Fettstatus festgestellt.

Die Vermutung einer gesteigerten Thrombozytenaggregation (TA) als Ursache des Hörsturzes konnte nicht nachgewiesen werden. Vielmehr nahm die TA unter der Therapie deutlich zu. Während das Alter keinen wesentlichen Einfluß auf den Schweregrad des Hörverlustes hat, scheinen Männer häufiger einen höhergradigen Hörsturz zu erleiden als Frauen. Nikotinabusus als Gefäßrisikofaktor hingegen hat keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Ausmaß des Hörverlustes.

Schwindel und Tinnitus sind häufige Begleitsymptome des Hörsturzes. Schwindel fand sich bei über 30 % der Patienten und kann als prognostisch ungünstiger Faktor gesehen werden. Tinnitus hingegen trat bei über 78 % der Hörsturzpacienten auf, hatte jedoch keine prognostische Bedeutung bezüglich des Schweregrades oder des Therapieerfolges.

Viele dieser Ergebnisse sprechen für das Vorliegen einer Mikrozirkulationsstörung, die jedoch von der Infusionstherapie kaum positiv beeinflusst werden kann.

6. Anhang

6.1 Scherkräftetabelle

Umrechnungstabelle der durch die Zylinderumdrehungen entstandenen Scherkräfte aller durchgeführten Messungen

Zylinderumdrehungen pro Minute	Scherkraft (Pa)
1	0,123
2	0,246
4	0,492
6	0,738
8	0,984
10	1,230
12	1,476
14	1,722
15	1,845
16	1,968
18	2,214
20	2,460
22	2,706
24	2,952
26	3,198
28	3,444
30	3,690
32	3,936
34	4,182
36	4,428
38	4,674
40	4,920
44	5,412
46	5,658
50	6,150
56	6,888
59	7,257
63	7,749
77	9,471
83	10,209
100	12,300
125	15,375
143	17,589
167	20,541
200	24,600
250	30,750
332	40,836

Übersicht der während der Untersuchung verwendeten Scherkräfte (grau markiert: zur Auswertung herangezogen).

6.2 Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
AI	Artikulationsindex
Anz.	Anzahl
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
AVK	arterielle Verschußkrankheit
BMI	Body Mass Index
dB	dezibel
Fa.	Firma
EV	Erythrozytenverformbarkeit
HWS	Halswirbelsäule
i.v.	intravenös
Kap.	Kapitel
kHz	Kiloherz
Lig.	Ligamentum
m	männlich
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N.	Nervus
NaCl	Natriumchlorid 0,9 %
o.g.	oben genannten
Pa	Pascal
Pat	Patient
path.	pathologisch
PTX	Pentoxifyllin
rpm	Umdrehungen pro Minute
SD	Standardabweichung
sec	Sekunden
TA	Thrombozytenaggregation
Tab.	Tabelle
VZ	Verschußzeit
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
ZNS	zentrales Nervensystem

Anmerkung: Die Abbildungen wurden teilweise leicht geändert entnommen aus:

- 1,2 & 28: Schauf, Inauguraldissertation Uni Düsseldorf, 1992
- 3 & 4: Informationsmaterial der Fa. DADE Behring
- 5: Kringelbotn, Scandinavian Audiology, 1999
- 22 & 23: Junqueira und Carneiro, Histologie, 3. Auflage, Springer Verlag 1991
- 24: Trepel, Neuroanatomie, Urban & Schwarzenberg, 1995
- 25: freundlichst überlassen von B. Schauf
- 29: Nolting, Inauguraldissertation Uni Gießen, 1998

7. Literaturverzeichnis

1. Bachet P, Lancrenon S, Chassoux G: Fibrinogen and pentoxifylline. *Thromb Res* (1989) 55: 161-163
2. Barnes J, Adcock I: Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanism. *TiPS* (1993) 14: 436-441
3. Berliner S, Fuchs J, Seligsohn U, Kariv N, Hazaz B, Rotenberg Z, Weinberger I, Agmon J, Pinkhas J, Aronson M: Possible role of fibrinogen in the aggregation of white blood cells. *Thromb Haemost* (1987) 58: 749-752
4. Bessis M, Mohandas N: A diffractometric method for the measurement of cellular deformability. *Blood Cells* (1975a) 1: 307-313
5. Bessis M, Mohandas N: Deformability of normal, shape altered and pathological red cells. *Blood Cells* (1975b) 1:315-321
6. Bessis M, Mohandas N: Automated ektacytometry: a new method of measuring red cell deformability and red cell indices. *Blood Cells* (1980) 6: 315-327
7. Born GVR: Adenosine diphosphate as a mediator of platelet aggregation in vivo: an editorial view. *Circulation* (1985) 72: 741-746
8. Browning GG, Gatehouse S, Lowe GDO: Blood viscosity as a factor in sensorineural hearing impairment. *Lancet* (1986), 8473: 121-123
9. Brownson RJ , Zollinger WK , Madeira T, Fell D: Sudden sensorineural hearing loss following manipulation of the cervical spine. *Laryngoscope* (1986) 96: 166-170
10. Buchan PC: Evaluation and modification of whole blood filtration in the measurement of erythrocyte deformability in pregnancy and the newborn. *British Journal of Haematology* (1980) 45: 97-105
11. Buchanan, Moodley: aus: Ward A, Clissold SP: Pentoxifyllin. *Synopsis der Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Klinik. Drugs* (1987) 34: 50-97
12. Buttgereit F, Dimmeler S, Neugebauer E, Burmester G-R: Wirkungsmechanismen der hochdosierten Glucocorticoidtherapie. *Dtsch Med Wschr* (1996) 121: 248-252
13. Canlon B, Brundin L: Mechanically induced length changes of isolated outer hair cells are metabolically dependent. *Hear Res* (1991) 53: 7-16
14. Chasis JA, Mohandas N: Erythrocyte membrane deformability and stability: Two distinct membrane properties that are independently regulated by skeletal protein associations. *Journal of Cell Biology* (1986) 103: 343-350
15. Chien S: Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Ann. Rev. Physiol.* (1987) 49: 177-192

16. Chien S, Usami S, Dellenback RJ, Gregersen MI: Shear-dependent deformation of erythrocytes in rheology of human blood. *Am J Physiol* (1970) 1: 136-142
17. Chien S, Usami S, Dellenback RJ, Gregersen MI: Shear-dependent interaction of plasma proteins with erythrocytes in blood rheology. *Am J Physiol* (1970) 219(1): 143-153
18. Coleman JKM, Quirk WS, Dengerink HA, Wright JW: Pentoxifylline increases cochlear blood flow while decreasing blood pressure in guinea pigs. *Hearing Res* (1990) 47: 169-174
19. Cook NS, Zerwes HG, Tapparelli C, Powling M, Singh J, Metternich R, Hagenbach A: Platelet aggregation and fibrinogen binding in human, rhesus monkey, guinea-pig, hamster and rat blood: activation by ADP and a thrombin receptor peptide and inhibition by glycoprotein IIb/IIIa antagonists. *Thromb Haemost* (1993) 70: 531-539
20. Decher H: Innenohr und vaskuläre Erkrankungen der hinteren Schädelgrube. *HNO* (1969) 17: 97-104
21. Denk DM, Ehrenberger K: Tinnitus: Ursachen, Diagnostik, Therapie. *Wien Med Wochenschr* (1992) 142(11-12): 259-262
22. Desloovere C, Meyer-Breiting E, Ilberg C von: Randomisierte Doppelblindstudie zur Hörsturztherapie: erste Ergebnisse. *HNO* (1988) 36: 417-422
23. Dormandy J, Ernst E, Flute P: Increase in red cell filterability after incubation with oxpentifylline. *Curr. Med. Res. Opin.* (1981) 7: 520-522
24. Elies, W: Immunologische Befunde bei kochleo-vestibulären Störungen. *Allergologie* (1983) 6: 357-361
25. Ernst E: Veränderung der Fließeigenschaften des Blutes. *Z Allgemeinmed* (1990) 66: 637-640
26. Feldmann H: Sudden hearing loss: a clinical survey. *Adv Oto Rhino Laryng* (1981) 27: 40-69
27. Fioretti A, di Paolo P, Napolitano A, Paradisi S: Das „Vacuum Petrosus“ bei der pneumatisierten Felsenbeinpyramide und seine Beziehung zur kryptogenetischen Pathologie der Hirnnerven V, VII und VIII. *Laryngo Rhino* (1980) 59: 198-206
28. Fowler EP: Intravascular agglutination of the blood. *Arch Otolaryngol* (1957) 66: 408-413
29. Friedrich G: Zur Ätiologie und Pathogenese des Hörsturzes. *Laryngo Rhino Otol* (1985) 64: 62-66
30. Friedrich G, Pilger E: Lipoproteinmuster bei cochleovestibulären Störungen. *Arch Otorhinolaryngol* (1981) 232: 101-105

31. Game L, Voegel JC, Schaaf P, Stoltz JF: Do physiological concentrations of Ig G induce a direct aggregation of red blood cells: comparison with fibrinogen. *Biochim Biophys Acta* (1996) 1291(2): 138-142
32. Garcia Berrocal JRG, Ramirez-Camacho R, Portero F, Vargas JA: Role of viral and *Mycoplasma pneumoniae* infection in idiopathic sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol* (2000) 120: 835-839
33. Glacet-Bernard A, Roquet W, Coste A, Peynegre R, Coscas G, Soubrane G: Central retinal vein occlusion and sudden deafness: a possible common pathogenesis. *Eur J Ophthalmol* (2001) 11: 197-199
34. Gorgulla HT, Walther EK: Koinzidenz chronisch-entzündlicher Nasennebenhöhlenaffektionen mit cochleo-vestibulären Störungen. *Laryngo Rhino Otol* (1990) 69: 298-302
35. Götte H: Trentalinkubation. Schriftliche Mitteilung vom 12.05.1998
36. Grebe R, Wolff H, Schmid-Schönbein H: Testung von Phyto-Pharmaka-Effekten auf die spontane und chemisch modifizierte Krümmung von Erythrozytenmembranen: Dargestellt am Beispiel von Ginkgo-Biloba-Extrakten. *VASA* (1991) Suppl. 32: 392-395
37. Hamann KF: Mögliche virale Genese von Innenohrerkrankungen. *Laryng.-Rhinol.* (1981) 60: 591-592
38. Heiden C, Porzsolt F, Biesinger E, Höing R: Die Spontanheilung des Hörsturzes. *HNO* (2000) 48: 621-623
39. Heller U, Becker EW, Zenner HP, Berg PA: Häufigkeit und klinische Relevanz von Antikörpern gegen Phospholipide, Serotonin und Ganglioside bei Patienten mit Hörsturz und progredienter Innenohrschwerhörigkeit. *HNO* (1998) 46: 583-586
40. Hensel: aus: Ward A, Clissold SP: Pentoxifyllin. Synopsis der Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Klinik. *Drugs* (1987) 34: 50-97
41. Hesse G, Hesch RD: Bewertung von Risikofaktoren bei verschiedenen Formen der Innenohrschwerhörigkeit. *HNO* (1986) 34: 503-507
42. Hörmann K, Weh L, Fritz W, Borner U: Hörsturz und kraniozervikaler Übergang. *Laryngo Rhino Otol* (1989) 68: 456-461
43. Ising H, Handrock M, Günther T, Fischer R, Dombrowski M: Increase noise trauma in guinea pigs through magnesium deficiency. *Arch Otorhinolaryngol* (1982) 236: 139-146
44. Junqueira LC, Carneiro J: Histologie. 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York (1991): 688-692
45. Kemkes-Matthes B, Oehler G: Blutgerinnung und Thrombose. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York (1998)
46. Kiesewetter H: Hämodilution bei zerebraler Ischämie. *Dtsch Med Wschr* (1988) 113: 404

47. Kießling J, Kollmeier B, Diller G: Versorgung und Rehabilitation mit Hörgeräten. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York (1997).
48. Klingel R, Fassbender C, Fassbender T, Erdtracht B, Berrouscho J: Rheopheresis: Rheological, functional and structural aspects. *Ther Apher* (2000) 4: 348-357
49. Kobrak F: Die angioneurotische Oktavuskrisis. *Beitr Anat Physiol* (1922) 18: 305-325
50. Kobrak F: Differentialdiagnosen der Octavuskrisis. *Z Laryngol* (1951) 30: 193-194
51. Koehn W, Nickol HJ: Hörsturz – zur Altersabhängigkeit der Therapieergebnisse unter Berücksichtigung von Naftidrofuryl (Dusodril®). *HNO* (1985) 33: 36-39
52. Kojima Y, Ito S, Furuya N: Hearing improvement after therapy for hyperlipidemia in patients with chronic-phase sudden deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol* (2001) 110: 105-108
53. Kolde HJ, Haan J de: Eine neue Methode zur Bestimmung der Plättchen-hämostasiekapazität. *Hämostasieologie* (1998) 18: 41-48
54. Kratzer MA, Bellucci S, Caen JP: Detection of abnormal platelet functions with an in vitro model of primary hemostasis. *Haemostasis* (1985) 15(6): 363-370
55. Kratzer MA, Born GV: Simulation of primary hemostasis in vitro. *Haemostasis* (1985) 15(6): 357-362
56. Kringlebotn M: A graphical method for calculating the speech intelligibility index and measuring hearing disability from audiograms. *Scand Audiol* (1999) 28: 151-160
57. Kubo T, Matsunaga T, Asai H, Kawamoto K, Kusakari J, Nomura Y, Oda M, Yanagita N, Niwa H, Uemura T: Efficacy of defibrinogenation and steroid therapies on sudden deafness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (1988) 114: 649-652
58. Kuettner JF, Dreher KL, Rao GHR, Eaton JW, Blackshear PL Jr., White JG: Influence of the ionophore A23187 on the plastic behavior of normal erythrocytes. *Am J Pathol* (1977) 88: 81-94
59. Lamm K: Die medikamentöse Therapie der Innenohrschwerhörigkeiten - kritische Anmerkungen. *Wien Med Wschr* (1992) 142: 455-459
60. Lamm K: Ist eine durchblutungsfördernde Therapie bei cochleo-vestibulären Funktionsstörungen wirksam? *HNO* (1999) 47: 155-156
61. LaRouere MJ, Sillman JS, Tsai MT, Nuttall AL: The effect of pentoxifylline on cochlear blood flow. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery* (1992) 106(1): 87-91
62. Lehnhardt E: Plötzliche Hörstörungen, auf beiden Seiten gleichzeitig oder nacheinander aufgetreten. *Laryngo Rhino Otol* (1958) 37: 1-16

63. Lehnhardt E: Klinik der Innenohrschwerhörigkeiten. Arch Otorhinolaryngol Suppl 1 (1984) 58-172
64. Lehnhardt E: Der Hörsturz – eine Form der akuten Schwerhörigkeit. Fortschr. Med. (1994) 27: 367-371
65. Leithäuser D: Hören im Alter. Schwerhörigkeit ist nie physiologisch. MMW Fortschr. Med. (1999) 24: 36-38
66. Leonhardt H, Grigoleit HG: Effects of pentoxifylline on red blood cell deformability and blood viscosity under hyperosmolar conditions. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol (1977) 299(2):197-200
67. Linßen O, Schultz-Coulon HJ: Prognostische Kriterien beim Hörsturz. HNO (1997) 45: 22-29
68. Löhle E, Schmidt CL, Böttcher G: Das Verhalten der Thrombozytenaggregation (PAT III Test nach Breddin) bei Innenohrerkrankungen. HNO (1981) 32: 263
69. Luckhaupt H: Was leistet die Umfelddiagnostik beim Hörsturz? Laryngo Rhino Otol (1989) 68: 632-633
70. Maass B: Zur Behandlung der Thrombozytenadhäsivität und –aggregation (TA) und der Serum-Freie-Fettsäuren (FFA) bei Funktionsstörungen des Innenohres. Arch Otorhinolaryngol (1975) 209: 263-270
71. Maass B: Innenohrdurchblutung. Anatomisch-funktionelle Betrachtungen. HNO (1982) 30: 355-364
72. Maass B, Ludwig D: Effect of pentoxifylline (Trental[®]) on cochlear blood flow as measured by hydrogen wash-out. Curr. Med. Res. Opin (1984) 9: 52-55
73. Mammen EF, Comp PC, Gosselin R: PFA-100 system: A new method for assessment of platelet dysfunction. Semin Thromb Hemost (1998) 24(2): 195-202
74. Martinez M, Vaya A, Llopis I, Carbonell P, Gilsanz A: Pentoxifylline and erythrocyte deformability. Thromb Res (1994) 74(5): 551-552
75. Mattucci KF, Bachoura L: Sudden hearing loss: Ten years experience. Bull NY Acad Med (1982) 58: 464-470
76. McDonnell DP, Clevenger B, Dana S, Santiso-Mere D, Tzukerman T, Gleeson MAG: The mechanism of action of steroid hormones . A new twist to an old tale. J Clin Pharmacol (1993) 33: 1165-1172
77. Mc Ewan IJ, Wright AP, Gustafsson JA: Mechanism of gene expression. Bioassays (1997) 19: 153-160
78. Mertens J, Rudert H: Hörsturz durch Ruptur der runden Fenstermembran. Operationsindikationen, Verlauf und Prognose. HNO (1986) 34: 320-324

79. Michel O: Der Hörsturz. 1. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York (1994)
80. Michel O, Jahns T, Joost-Enneking M, Neugebauer P, Streppel M, Stennert E: Das antiphlogistisch-rheologische Infusionschema nach Stennert in der Behandlung von kochleo-vestibulären Störungen. HNO (2000) 48: 182-188
81. Mohandas N, Chasis JA: Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. Semin Hematol (1993) 30: 171-192
82. Müller R, Lehrach f, Grigoleit HG: Zum Wirkungsmechanismus von Pentoxifyllin. Med Monatsschr (1975) 29: 487-491
83. Mueller HG, Killion MC: An easy method for calculating the articulation index. Hearing Journal (1990) 43: 14-17
84. Nomura Y: Diagnostic criteria for sudden deafness, Mumps deafness and perilymphatic fistula. Acta Otolaryngol (Stockh) (1988) Suppl 456: 43-48
85. Ohhira S, Miyahara H, Fujita N, Ueda T, Yamanaka T, Murai T, Yamamoto T, Matsunaga T: Influence of hyperlipidemia and smoking on age-related changes in caloric response and pure-tone hearing. Acta Otolaryngol Suppl (Stockh) (1998) 533: 40-45
86. Oku T, Hasegawa M, Watanabe I: Meniere's disease and the mastoid pneumatization. Acta Otolaryngol (1980) 89: 118-120
87. Otto PC, Kellerhals B: Zur Behandlung des akuten Hörsturzes. HNO (1976) 24: 113-115
88. Palinski W, Torsellini A, Doni L: Influence of platelet activation on erythrocyte deformability. Thromb Haemostas (1983) 49: 84-86
89. Pavlovic CV: Speech recognition and five articulation indexes. Hear Instr (1991) 42: 20-23
90. Peltomaa M, Pyykko I, Sappala I, Viitanen L, Viljanen M: Lyme borreliosis, an etiological factor in sensorineural hearing loss? Eur Arch Otorhinolaryngol (2000) 257: 317-322
91. Piltcher O, Cigana L, Friedriech J, de Andrade Quintanilha Ribeiro F, da Costa SS: Sensorineural hearing loss among sicule cell disease patients from southern brazil. Am J Otolaryngol (2000) 21: 75-79
92. Plasse HM, Spencer FC, Mittelman M, Frost JO: Unilateral sudden loss of hearing. J thorac cardiovasc Surg (1980) 79: 822-826
93. Porsche, Stevanovich: in: Ward A, Clissold SP: Pentoxifyllin. Synopsis der Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Klinik. Drugs (1987) 34: 50-97
94. Preyer S, Schmidt K, Wallroth L, Matthias R: Prospektive Studie zum kardiovaskulären Risiko von Hörsturzpatienten. HNO (1992) 40: 79-85

95. Probst R, Tschopp K, Ludin E, Kellerhals B, Podvinec M, Pfaltz CR: A randomized, double-blind , placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol (Stockh)* (1992) 112: 435-443
96. Quirk WS, Dengerink HA, Bademian MJ, Hall KW, Wright JW: The effects of pentoxifylline on cochlear blood flow in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Hearing Res* (1988) 36: 175-180
97. Rosen S, Bergman M, Plester D, El-Mofty A Satti MH: Presbycusis study of a relatively noise-free population in the Sudan. *Ann Otol Rhinol Laryngol* (1962) 71: 727-743
98. Ross UH, Brademann G, Lehnhardt E: Akute Hörminderung durch arteriellen Hypotonus. *HNO* (1993) 41: 436-439
99. Schauf B: Erythrozytenflexibilität: Entwicklung eines neuen Meßverfahrens und dessen Anwendung bei der Analyse der in vitro Alterung humaner Erythrozyten. Inauguraldissertation. Universität Düsseldorf (1992).
100. Scheibe F, Haupt H, Hache U: Vergleichende Untersuchungen der Laktatkonzentration von Perilymphe, Blut und Liquor cerebrosppinalis normaler und schallbelasteter Meerschweinchen. *Arch Otorhinolaryngol* (1976) 214: 19-25
101. Scheibe F, Haupt H, Ising H: Preventive effect of magnesium supplement on noise-induced hearing loss in the guinea pig. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2000) 257: 10-16
102. Schleimer RP: An overview of glucocorticoid anti-inflammatory actions. *Eur J Clin Pharmacol* (1993) 45 (Suppl 1): S3-S7
103. Schmalzer EA, Chien S: Filterability of subpopulations of leukocytes: effect of pentoxifylline. *Blood* (1984) 64: 542-546
104. Schmid-Schönbein H, Gosen J van, Heinich L, Klose HJ, Volger E: A counter-rotating „rheoscope chamber“ for the study of the microrheology of blood cell aggregation by microscopic observation and microphotometry. *Microvasc Res* (1973) 6: 366-376
105. Schmid-Schönbein H, Weiss J, Ludwig H: A simple method for measuring red cell deformability in models of the microcirculation. *Blut* (1973) 26: 369-379
106. Schmidt PH: Altersnorm für die Hörschwelle. Zusammengestellt aus mehreren großen Statistiken. (1967)
107. Schmolke B, Hörmann K: Vaskuläre Risikofaktoren beim Hörsturz und ihre Häufigkeit in der Normalbevölkerung. *HNO* (1990) 38: 440-445
108. Schüßler G, Geishauser E, Rüger U: Psychosomatische Faktoren beim idiopathischen Hörsturz. *HNO* (1992) 40: 4-9
109. Schuknecht HF, Donavan ED: The pathology of sudden sensorineural hearing loss. *Arch Oto Rhino Laryngol* (1986) 243: 1-15

110. Schuknecht HF, Kimura RS, Naufal PM: The pathology of sudden deafness. *Acta Otolaryngol* (1973) 76: 75-97
111. Shambough jr. GE: Zinc for tinnitus, imbalance, and hearing loss in the elderly. *Am J Otol* (1986) 7: 476-477
112. Shattil SJ, Budzynski A, Scrutton MC: Epinephrine induces platelet fibrinogen receptor expression, fibrinogen binding, and aggregation in whole blood in the absence of other excitatory agonists. *Blood* (1989) 73: 150-158
113. Shiraishi T, Kubo T, Okumara S, Naramura H, Nishimura M, Okusa M, Matsunaga T: Hearing recovery in sudden deafness using a modified defibrinogation therapy. *Acta Otolaryngol* (Stockh) (1993) Suppl. 501: 46-50
114. Simchon S, Jan KM, Chien S: Influence of reduced red cell deformability on regional blood flow. *Am J Physiol* (1987) 253: H898-903
115. Simmons FB: Theory of membrane breaks in sudden hearing loss. *Arch Otolaryngol* (1968) 88: 41-48
116. Simmons FB: The double membrane break syndrome in sudden hearing loss. *Laryngoscope* (1979) 89: 59-66
117. Stange G, Neveling R: Hörsturz. In: Berendes, Link, Zöllner (Hrsg.) *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Klinik und Praxis*, Thieme Verlag Stuttgart (1980) 6: 45.1
118. Stefanovich V, Jarvis P, Grigoleit HG: Effekt von Pentoxifyllin auf das zyklische AMP-System in Thrombozyten. *Med. Welt* (1975) 26 (49): 2230-2233
119. Strohm M: Verletzungen der Membran des runden Fensters. *Laryngol Rhinol Otol* (1987) 66: 25-29
120. Strutz J: Stellenwert des Stennert-Schemas in der Hörsturztherapie. *HNO* (2000) 48: 165-169
121. Suckfüll M, Thiery J, Wimmer C, Mees K, Schorn K: Hypercholesterinämie und Hyperfibrinogenämie beim Hörsturz. *Laryngorhinootologie* (1997) 76: 453-457
122. Sun AH, Wang ZM, Xiao SZ, Li ZJ, Ding JC, Li JY, Kong LS: Idiopathic sudden hearing loss and disturbance or iron metabolism. *ORL* (1992) 54: 66-70
123. Suzuki M: The effect of artery ligation and asphyxia on auditory evoked brain stem response. *Auris Nasus Larynx* (1982): 119-131
124. Ullrich D, Aurbach G, Drobik C: A prospective study of hyperlipidemia as a pathogenic factor in sudden hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (1992) 249: 273-276
125. Usami S, Chien S, Bertles JF: Deformability of sickle cells as studied by microsieving. *J Lab Clin Med* (1975) 86(2): 274-279

126. Veldman JE, Hanada T, Meeuwse F: Diagnostic and therapeutic dilemmas in rapidly progressive sensorineural hearing loss and sudden deafness. *Acta Otolaryngol (Stockh)* (1993) 113: 303-306
127. Walch C, Anderhuber W, Walzl M: Die H.E.L.P.-Therapie (Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation) beim Hörsturz. *Laryngorhinootologie* (1996) 75: 641-645
128. Ward A, Clissold SP: Pentoxifyllin. Synopsis der Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Klinik. *Drugs* (1987) 34: 50-97
129. Weed RI, LaCelle PL, Merrill EW: Metabolic dependence of red cell deformability. *J Clin Invest* (1969) 48: 795-809
130. Weinaug P: Die Spontanremission beim Hörsturz. *HNO* (1984a) 32: 346-351
131. Weinaug P: Zur Vergleichbarkeit von Behandlungsergebnissen beim Hörsturz unter Beachtung der Spontanremissionsrate. *HNO-Praxis* (1984b) 9: 125-128
132. Weinaug P: Wie hoch ist die Spontanheilungsrate des Hörsturzes? *HNO* (2001) 49: 431-432
133. Weithmann KU: Reduced platelet aggregation by Pentoxifylline stimulated prostacyclin release. *VASA* (1981) 10: 249-252
134. Welkoborsky HJ, Wissen-Siebert I, Maurer J, Bernal-Sprekelsen M: Verlaufsuntersuchungen und prognostische Hinweise prä- und posttherapeutischer Tonschwellenaudiogramme und akustisch evozierter Potentiale beim Hörsturz. *Laryngo-Rhino-Otol.* (1991) 70: 5-9
135. Wenzel E, Rietkötter U, Otte B, Holzhüter H, Bahre G, Volkmer I, Kaminsky R: Einfluß von Pentoxifyllin auf charakteristische Thrombozytenaggregations- und fragmentierungsphänomene. *Med Welt* (1975) 26: 2100-2102
136. Wilhelm HJ, Jung F, Kiesewetter H, Recktenwald C: On heamodilution therapy for patients with sudden loss of hearing: clinical and rheological results. *Klinische Wschr.* (1986) 64: 1058-1061
137. Wilke H, Großgerge H, Haubold E, Kahlke W, Frahm H, Regler B: Häufigkeit und Verteilung von Risikofaktoren beim Hörsturz. *Fortschr Med* (1977) 95: 1757-1764
138. Wilmes E, Falser N, Wolf H: Zur viralen Genese postnatal erworbener Innenohrschäden. *Laryngo Rhino Otol* (1989) 68: 499-502
139. Wilmes E, Roggendorf M: Zur Virusätiologie des Hörsturzes. *Laryng Rhinol* (1979) 58: 817-821

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christoph Haremsa
Geburtsdatum: 17. März 1973
Geburtsort: Essen
Familienstand: verheiratet

Schulbildung

1979 – 1992 Abschluß Abitur, Gymnasium Essen-Werden

Zivildienst

07/92 – 09/93 Katholisches Krankenhaus St. Josef Essen-Werden,

Studium

10/93 – 04/96 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, vorklinischer Abschnitt
04/96 – 11/00 Fortsetzung des Studiums der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen, klinischer Abschnitt
1996 Ärztliche Vorprüfung
1997 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1999 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1999 – 2000 Praktisches Jahr im Kreiskrankenhaus Wetzlar (Chirurgie und Innere Medizin) und HNO-Uniklinik Gießen (Wahlfach HNO)
10/00 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit

12/00 – 05/02 Arzt im Praktikum, Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Marienhospital Gelsenkirchen, akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Essen, Leitender Arzt Dr. med. H.-G. Möller
Seit 06/02 Assistenzarzt, Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Marienhospital Gelsenkirchen

Danksagung

Mein Dank richtet sich zuerst an Frau Prof. Dr. med. H. Glanz, Direktorin der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen, für die großzügige Überlassung des Themas und die umfangreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Dissertation.

Des weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. W. Künzel, Direktor der Universitätsfrauenklinik Gießen, für die freundliche Überlassung des Labors und der Materialien in seiner Klinik bedanken.

Ein besonderer Dank richtet sich auch an Herrn Prof. Dr. rer. nat. J. Kießling, Leiter des Funktionsbereiches Audiologie an der HNO-Universitätsklinik Gießen, für die fachlichen Ratschläge zur Auswertung der Tonaudiogramme und die Hinweise auf die richtigen Literaturquellen.

Ebenso herzlich danken möchte ich Herrn Dr. med. T. Klimek für die stets sehr gute Betreuung und die fachlichen Ratschläge, so wie für die Motivation zu jedem Zeitpunkt der Arbeit.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Dr. med. B. Schauf für die ebenso sehr gute Betreuung und die Überlassung des Laserdiffraktoskopes.

Für die Untersuchungen der Gerinnungsparameter und die Einweisung in die Gerinnungsdiagnostik danke ich Fr. Dr. med. B. Kemkes-Matthes und ihren Mitarbeiterinnen aus dem Gerinnungslabor der Uni Gießen.

Herrn W. Pabst danke ich für die statistische Beratung und Auswertung der Daten am Institut für Medizinische Informatik der Uni Gießen (Leiter: Prof. Dr. Dudeck).

Einen besonderen Dank möchte ich allen Ärztinnen und Ärzten der HNO-Uniklinik Gießen aussprechen für die zusätzliche Arbeit und die Umstände, die durch diese Dissertation bei der täglichen Stationsarbeit entstanden sind. Dazu gehören die damaligen und auch z.T. noch jetzigen Assistenten Fr. Dr. med. C. Heineck, Fr. Dr. med. N. Siegel, Fr. Dr. med. E. Atai, Fr.

Dr. med. K. Malzahn, Hr. Dr. med. C. Arens, Hr. Dr. med. F. Höfken, Hr. Dr. med. A. Relic, Hr. Dr. med. H. Schmidt, Hr. Dr. med. L. Kunz, sowie Hr. Dr. med. D. Reußner.

Bei meiner Frau und meinen Eltern bedanke ich mich ganz besonders für die ständige und umfangreiche Unterstützung in allen Phasen der Arbeit und die Aufmunterungen über die gesamte Zeit.