

Übersetzung

7. Dezember 2002  
Vol. 360 No. 9348  
Seiten: 1811 - 1817

**THE LANCET**

**Fibrinogen-/LDL-Apherese zur  
Behandlung des Hörsturzes:  
Eine prospektive, randomisierte  
Multizenterstudie**

M. Suckfüll

---

für die Hörsturzstudiengruppe

---

## Fibrinogen-/LDL-Apherese zur Behandlung des Hörsturzes: Eine prospektive, randomisierte Multizenterstudie

M Suckfüll für die Hörsturzstudiengruppe\*

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Der Hörsturz wird auf viele verschiedene pathogenetische Faktoren zurückgeführt. Zu den am meisten diskutierten Ursachen des Hörsturzes zählen Störungen der Mikrozirkulation, immunpathologische Vorgänge und virale Infektionen. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob sich mit der akuten Absenkung des Plasmafibrinogens und der LDL-Serumkonzentration ein Hörsturz vermutlich vaskulären Ursprungs wirksam behandeln lässt.

**Methodik:** Zwischen 01/2000 und 06/2001 wurden an vier deutschen HNO-Universitätskliniken insgesamt 201 Hörsturzpatienten rekrutiert. Die Patienten wurden randomisiert entweder einer einzigen Fibrinogen-/LDL-Apherese oder der Standardtherapie (bestehend aus Prednisolon 250 mg, in Stufen von 25 mg/die absteigend dosiert, 500 ml Poly(O-2-hydroxyethyl)stärke 6% und Pentoxifyllin 400 mg/die) zugeführt. Als primäres Zielkriterium war die Verbesserung des mittleren Hörverlusts im Reintonaudiogramm 48 h nach Behandlungsbeginn festgelegt worden. Als sekundäre Zielkriterien waren neben der Verbesserung des mittleren Hörverlusts im Reintonaudiogramm 6 Wochen nach Behandlungsbeginn noch die (48 h und 6 Wochen nach Therapiebeginn erhobene) Verbesserung im Sprachaudiogramm, ferner die Verbesserung eines begleitenden Tinnitus sowie die Inzidenz von Nebenwirkungen definiert worden. Als Auswertungskollektiv wurde das Per-protocol-Kollektiv herangezogen.

**Ergebnisse:** Insgesamt war die Verbesserung des Reintonschwellenaudiogramms in der Apheresegruppe geringfügig, aber nicht statistisch signifikant besser als in der Standardtherapie-Gruppe (Unterschied 7,7%; 95%iger Vertrauensbereich -8,2% bis 23,6%). Allerdings war das im Freiburger Sprachtest 48 h nach Therapiebeginn ermittelte 50%ige Zahlenverstehen bei den einer einzigen Fibrinogen-/LDL-Apherese zugeführten Patienten mit einem Schalldruckpegel von lediglich  $21,6 \pm 20,8$  dB (MW  $\pm$  SD) signifikant ( $p=0,034$ ) besser als in der Standardtherapie-

Gruppe, in der 50% der vorgespielten Zahlwörter im Mittel erst bei einem Schallpegel von  $29,3 \pm 29,4$  dB verstanden wurden. Nach 6 Wochen war der für ein 50%iges Sprachverständnis erforderliche Schalldruckpegel in der Apheresegruppe mit  $13,6 \pm 14,3$  dB ebenfalls besser als in der Standardtherapie-Gruppe mit  $20,8 \pm 25,4$  dB ( $p=0,059$ ). Im Unterkollektiv der Patienten mit einem Plasmafibrinogenspiegel über 295 mg/dl wurde der für das Verstehen von 50% der angebotenen Zahlwörter erforderliche Schalldruckpegel in der Apheresegruppe um  $15,3 \pm 17,3$  dB beträchtlich und im Vergleich zur Standardtherapie-Gruppe ( $6,1 \pm 10,4$  dB) statistisch hochsignifikant ( $p<0,005$ ) stärker gesenkt.

**Interpretation:** Eine einzige zweistündige Fibrinogen-/LDL-Apherese bietet sich als Alternative zu einer zehntägigen konventionellen rheologischen Infusionstherapie mit Prednisolon an. Patienten mit einem Plasmafibrinogenspiegel über  $8,68 \mu\text{mol/l}$  werden insbesondere bei gleichzeitig erhöhter LDL-Serumkonzentration mit der Apherese deutlich wirksamer behandelt.

### Einleitung

Die geschätzte Inzidenz des Hörsturzes beträgt in den westlichen Industrienationen ungefähr 20 neue Fälle pro 100 000 Einwohner pro Jahr (1), könnte aber noch weit höher liegen (W. Elies, HNO Nachrichten, persönliche Mitteilung). Bei einseitiger Innenohrschwerhörigkeit kann das Sprachverständnis in geräuschvoller Umgebung stark vermindert sein. Obwohl es häufig zumindest zu einer Teilremission kommt, sind bleibender Hörverlust und Tinnitus in vielen Fällen belastende Folgeerscheinungen. Schätzungen zufolge leiden 8% aller Deutschen an chronischem Tinnitus, wobei 15% dieser Patienten durch den dauerhaften Verlust der Stille stark beeinträchtigt werden. Dennoch liegen zum Hörsturz nur wenige klinische Studien vor, und die daraus gewonnenen Erkenntnisse sind wegen des zumeist geringen Stichprobenumfangs begrenzt. Zurückzuführen ist dies darauf, dass sich in den meisten Kliniken nicht genügend Hörsturzpatienten frühzeitig vorstellen, weil sie entweder überhaupt nicht oder aber primär ambulant von niedergelassenen

\* Die Mitglieder der Hörsturzstudiengruppe sind am Ende der Arbeit aufgelistet.

Klinikum Großhadern, D-81377 München (Dr. med. M. Suckfüll)

Korrespondenzadresse: Dr. med. M. Suckfüll, Klinikum Großhadern, Marchioninistr. 15, D-81377 München  
(e-mail: suckfuell@hno.med.uni-muenchen.de)

(Fach)ärzten behandelt werden. Dazu kommt noch, dass ein monokausales Krankheitsgeschehen beim Hörsturz eher unwahrscheinlich ist. Zurückgeführt wird die Erkrankung u.a. auf Innenohrmikrozirkulationsstörungen, Virusinfektionen, immunpathologische Vorgänge oder eine Überlappung dieser Mechanismen (1). Bislang gibt es keine wissenschaftlich abgesicherte Grundlage für die Bildung von Untergruppen, die sich anhand klar abgrenzbarer Ätiologien und daher unterschiedlicher Anforderungen an die Behandlung des Hörsturzes definieren ließen.

Das klinische Erscheinungsbild des Hörsturzes mit plötzlichem Beginn und möglicher spontaner Remission innerhalb von Stunden oder Tagen deckt sich bei einseitiger Innenohrschwerhörigkeit gut mit den Kennzeichen einer vaskulären Störung. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die kochleäre Mikrozirkulation sehr störanfällig ist und dass selbst geringe Veränderungen des regionalen Blutflusses sofort zu einer Funktionseinbuße des Corti-Organ führen (2). Die Blutversorgung des Innenohrs erfolgt über eine einzige funktionelle Endarterie, die A. labyrinthi. Störungen des regionalen Blutflusses können daher nicht über peripheres Shunting kompensiert werden. Darüber hinaus entspringen aus der A. labyrinthi die A. vestibulocochlearis und die A. spiralis modioli, die die Cochlea und das Gleichgewichtsorgan versorgen. Gut in Einklang mit der Hypothese einer vaskulären Pathogenese des Hörsturzes steht daher der Befund, dass es bei 30% der Hörsturzpatienten auch zu Vestibularisstörungen kommt. In der Hörsturzbehandlung kommen häufig Plasmaexpander wie Hydroxyethylstärke oder Dextrane zum Einsatz, obwohl Dextrane in einer Studie von Probst und Mitarbeitern (3) in dieser Indikation nicht wirksamer waren als Kochsalzinfusionen. In einer bei Hörsturzpatienten mit Hyperfibrinogenämie oder Hypercholesterinämie durchgeführten Pilotstudie (4) konnten wir unter einer LDL-Apheresebehandlung bei mehr Patienten eine Wiederherstellung des Hörvermögens beobachten als unter einer rheologischen Infusionstherapie mit Prednisolon, Dextran und Pentoxifyllin. Durch die Fibrinogen-/LDL-Apherese wird über eine drastische Absenkung des Plasmafibrinogens ohne Hämodilution eine erhebliche Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes erreicht (5). Darüber hinaus wird durch die bei der Fibrinogen-/LDL-Apherese erzielte Absenkung des Serumcholesterins die Freisetzung von Stickstoffmonoxid, dem Hauptmediator der kochleären Vasomotion, erhöht und damit möglicherweise die Autoregulation der kochleären Durchblutung wiederhergestellt.

In den westlichen Industrienationen werden Steroide in der Hörsturzbehandlung trotz ihres bei diesem Krankheitsbild recht unvollständig aufgeklärten Wirkmechanismus häufig eingesetzt (6).

Histopathologische Untersuchungen des Schläfenbeins von kurz nach einem Hörsturz verstorbenen Patienten weisen auf eine virale Schädigung hin, und die beim Hörsturz beobachtete Wirksamkeit der Kortikosteroide könnte auf deren antiphlogistische Wirkung zurückzuführen sein. Mit Steroiden lässt sich die Wiederherstellung des Hörvermögens bei Hörsturzpatienten deutlich verbessern (7-9). Bei Patienten mit chronischer Innenohrschwerhörigkeit sind zirkulierende Antikörper gegen einen 68 kDa schweren Bestandteil eines bovinen Innenohrextrakts nachgewiesen worden. Das Vorliegen dieses Antikörpers korreliert sehr gut mit dem Ansprechen auf eine Kortisonbehandlung (10). Die günstige Wirkung von Steroiden beim Hörsturz könnte sich damit u.a. auch durch einen immunsuppressiven Effekt erklären lassen.

In der vorliegenden Studie überprüften wir, ob eine einzige Fibrinogen-/LDL-Apheresebehandlung, also eine ausschließlich vaskuläre Behandlungsstrategie (akute und drastische Absenkung von Plasmafibrinogen, Lipoprotein (a) und LDL-Cholesterin) mindestens ebenso wirksam ist wie eine antiphlogistisch-immunsupprimierende Infusionstherapie (bzw. wirksamer als letztere). Neben einem Direktvergleich dieser beiden Behandlungsstrategien waren wir auch daran interessiert, eventuell vorhandene Unterschiede zwischen denjenigen Patienten, die von der Fibrinogen-/LDL-Apherese profitieren, und den eher für die Prednisolon- und HES-Gabe in Frage kommenden Patienten, herauszuarbeiten.

## Methodik

### *Studienteilnehmer*

In die Studie aufgenommen wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 80 Jahren mit einseitigem Hörsturz und Therapiebeginn innerhalb von 7 Tagen nach dem Eintreten des Hörverlustes. Der im Vergleich zum Audiogramm der Gegenseite bzw. (sofern vorhanden) zu einem vor dem Hörsturz angefertigten Audiogramm erhobene Hörverlust musste in mindestens drei Frequenzen (zwischen 0,125 und 8,000 kHz) größer sein als 15 dB. Als Ausschlusskriterien galten bereits erfolgte Behandlung des Hörsturzes, subakuter Hörverlust, Schalleitungsschwerhörigkeit, Morbus Menière oder sonstige Innenohrstörungen bekannter Ursache, ferner retrokochleäre Störungen oder Mittelohrerkrankungen sowie psychogene Taubheit. Ebenfalls von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patienten mit Blutgerinnungsstörungen, malignen Erkrankungen, Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien III und IV), Herzrhythmusstörungen, Hämodialysepflicht, Hepatitis B oder C, HIV-1, HIV-2 oder Demenz. Neben einer allgemeinen HNO-ärztlichen Untersuchung wurden zur Diagnosestellung Laborwertbestimmungen und audiometrische Untersuchungen durchgeführt.

**Rahmenbedingungen und Prüforte**

Die Studie wurde an vier deutschen HNO-Universitätskliniken in München, Berlin, Hamburg und Bochum durchgeführt. Die Patientenrekrutierung erfolgte zwischen Januar 2000 und Juli 2001. Die Durchführung der Studie erfolgte in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki. Der Prüfplan wurde von den zuständigen Ethikkommissionen aller teilnehmenden Zentren vor Studienbeginn mit einem positiven Votum beschlossen. Von allen Patienten wurde nach erfolgreicher Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung eingeholt. Das neutrale Monitoring der Studie sowie die biometrische Auswertung erfolgten durch ein vom Auftraggeber der Studie unabhängiges Institut (MWI, München). Zur Beurteilung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurde ein aus vier Fachärzten bestehendes Safety Board gebildet.

	<b>Fibrinogen-/LDL-Apherese (n=134)</b>	<b>Standardtherapie (n=67)</b>
<b>Charakteristika</b>		
Mittl. Alter (SD), J.	49,7 (13,5)	52,2 (13,9)
Mittl. BMI (SD), kg/m <sup>2</sup>	25,7 (3,8)	26,0 (4,1)
Mittl. Blutdruck (SD), mmHg		
systolisch	129,0 (14,0)	134,0 (18,4)
diastolisch	79,8 (8,4)	80,6 (9,1)
Raucher	28 (21%)	15 (22%)
Anamnestisch bekannte		
Hyperlipidämie	14 (10%)	4 (6%)
Diabetes	6 (5%)	3 (5%)
KHK	2 (2%)	0

Angaben als Mittelwert (Standardabweichung) oder Anzahl Patienten (%).

Tab. 1: **Ausgangsbefunde klinischer Charakteristika in den beiden Behandlungsgruppen**

Patienten, die die Eingangskriterien erfüllten, wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer einzigen Fibrinogen-/LDL-Apherese (B. Braun, Melsungen) oder der auf Prednisolon und Plasmaexpanderinfusionen basierenden 10-tägigen Standardtherapie zugeführt. Die Zentren erhielten in verschlossenen Umschlägen enthaltene Karten mit dem jeweiligen Randomisierungscode, nach dem die Patienten einer der beiden geprüften Behandlungen zugeteilt wurden. Der Randomisierungscode wurde mit einem Zufallsgenerator zur Auswahl randomisiert permutierter Blöcke erstellt. Bei einer Blockgröße von 9 wurden 3 Patienten der Standardtherapie und 6 Patienten der Fibrinogen-/LDL-Apherese zugeordnet. Aufklärung und Einholung der Einverständniserklärung, Aufnahme der Patienten in die klinische Studie sowie Thera-

pieüberprüfung im Einzelfall erfolgten durch einen an der Studie nicht direkt beteiligten Arzt der HNO-Klinik.

Aufgrund der erheblichen Unterschiede zwischen den beiden geprüften Behandlungen war eine Verblindung von Patient und Prüfarzt nicht möglich. Allerdings war eine verblindete Beurteilung der Zielkriterien insofern gegeben, als die Hörprüfungen von Audiologen durchgeführt wurden, die hinsichtlich des Randomisierungsstatus der Studienteilnehmer verblindet waren.

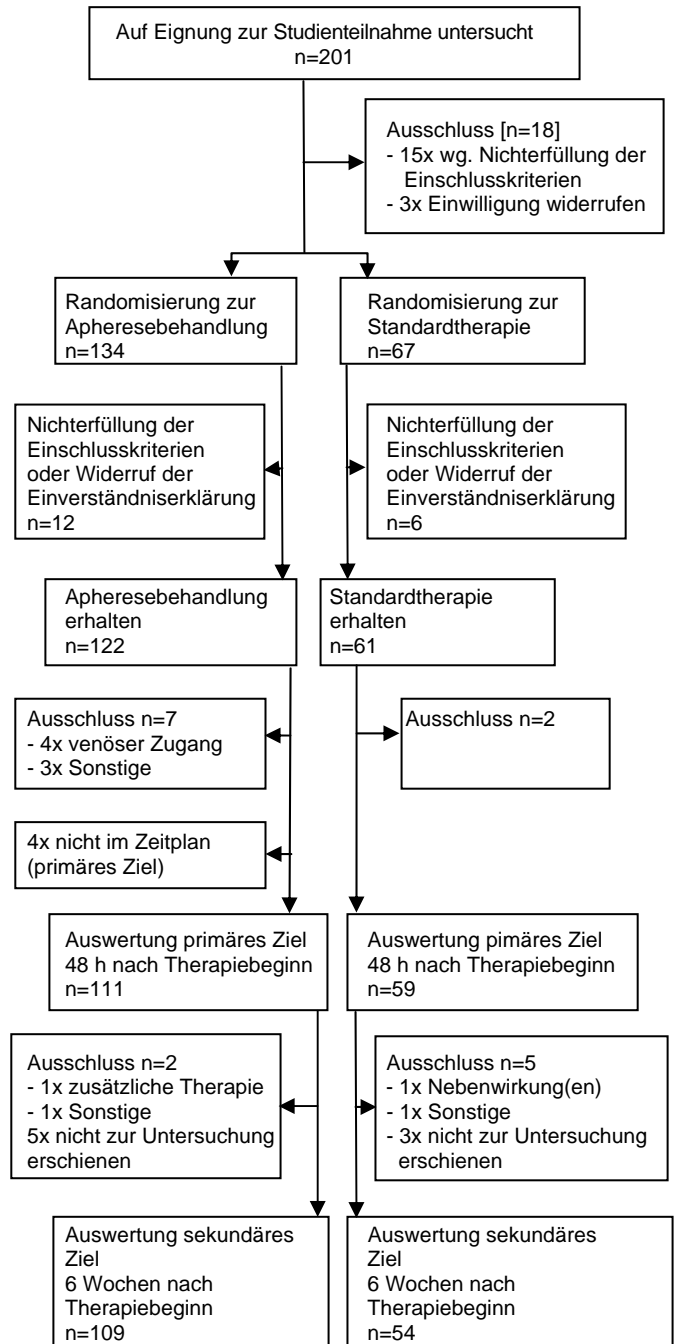


Abb. 1: **Ablaufschema der Studie**

	Vor Behandlung		Nach 48 h		Nach 6 Wochen	
	Apherese	Standard	Apherese	Standard	Apherese	Standard
Natrium (mmol/l)	140 (3)	140 (3,4)	141 (3)	142 (3,4)	140 (2,4)	141 (2,4)
Kalium (mmol/l)	4,2 (0,4)	4,2 (0,4)	4,3 (0,6)	3,8 (0,4)	4,3 (0,4)	4,3 (0,3)
Calcium (mmol/l)	2,4 (0,1)	2,4 (0,1)	2,4 (0,1)	2,3 (0,1)	2,4 (0,2)	2,4 (0,1)
Harnsäure (µmol/l)	321 (83)	333 (89)	315 (77)	286 (83)	333 (77,3)	345 (89)
Glukose (mmol/l)	5,94 (2,22)	5,78 (1,24)	5,67 (2,49)	6,34 (2,88)	5,56 (2,00)	6,22 (2,15)
Kreatinin (µmol/l)	79,56 (17,68)	79,56 (17,68)	79,56 (17,68)	79,56 (17,68)	79,56 (17,70)	77,79 (17,70)
Gesamteiweiß (g/l)	75 (5)	74 (6)	71 (4)	68 (6)	73 (5)	70 (5)
Harnstoff (mmol/l)	9,78 (0,33)	10,46 (0,43)	9,28 (0,32)	12,32 (0,51)	10,21 (0,33)	10,35 (0,36)
Gesamtbilirubin (µmol/l)	9,92 (6,84)	9,75 (5,13)	9,41 (6,84)	8,89 (3,42)	9,9 (6,84)	8,34 (5,13)
Gesamtcholesterin (mmol/l)*	5,66 (1,13)	5,74 (1,30)	4,22 (0,73)	5,48 (1,25)	5,46 (0,89)	5,35 (1,1)
HDL-Cholesterin (mmol/l)	1,49 (0,38)	1,40 (0,44)	1,35 (0,34)	1,43 (0,44)	1,43 (0,40)	1,38 (0,42)
LDL-Cholesterin (mmol/l)*	3,57 (1,00)	3,64 (1,09)	2,22 (0,60)	3,36 (0,99)	3,3 (0,82)	3,21 (0,97)
Triglyzeride (mmol/l)	1,48 (0,76)	1,75 (1,03)	1,64 (0,82)	1,77 (1,03)	1,81 (1,2)	2,05 (1,27)
Lipoprotein (a) (mg/l)	249 (307)	207 (287)	153 (206)	167 (270)	256 (352)	162 (246)
C-reaktives Protein (mg/l)	4,2 (6)	4,6 (4)	4,6 (12)	3,2 (2)	3,4 (3)	4,0 (3)
ALAT (IE/l)	13,7 (7,9)	16,3 (9,2)	14,6 (11,4)	18,7 (13,6)	13,5 (8,2)	14,0 (7,2)
ASAT (IE/l)	11,2 (3,5)	12,0 (4,0)	10,8 (3,5)	11,7 (6,6)	10,7 (3,4)	10,1 (2,5)
Alk. Phosphatase (IE/l)	105 (34)	114 (37)	99 (31)	98 (34)	103 (34)	111 (38,6)
Leukozyten (G/l)†	7,13 (2,0)	7,33 (2,6)	6,53 (1,7)	10,9 (2,9)	6,44 (1,70)	6,24 (1,6)
Erythrozyten (T/l)	4,84 (0,4)	4,82 (0,5)	4,77 (0,4)	4,49 (0,5)	4,76 (0,4)	4,70 (0,50)
Thrombozyten (G/l)	248 (60)	255 (47)	232 (62)	249 (46)	248 (56)	258 (58,9)
Hämoglobin (g/l)	148 (12)	146 (15)	146 (12)	137 (15)	146 (12)	143 (11)
Hämatokrit (Vol.-%)†	0,43 (0,03)	0,43 (0,04)	0,43 (0,03)	0,40 (0,04)	0,43 (0,03)	0,42 (0,03)
MCV (fl)	90,0 (4,1)	89,4 (6,6)	90,4 (4,0)	90,3 (6,8)	89,6 (6)	89,3 (6,6)
MCH (pg)	30,6 (1,4)	30,6 (2,5)	30,6 (1,5)	30,9 (2,6)	30,7 (1,6)	30,6 (2,5)
MCHC (g/l)	339 (14)	342 (11)	338 (12)	342 (13)	340 (12)	343 (11)
Fibrinogen (µmol/l)*	89,99 (22,32)	94,40 (23,26)	61,76 (17,18)	78,23 (18,59)	87,05 (19,6)	93,81 (19,9)
Thrombinzeit (%)	99,9 (11,6)	97,6 (8,0)	94,8 (11,1)	95,8 (9,9)	98,9 (13,5)	97,4 (9,3)
Part. Thrombinzeit (sec)	31,5 (3,4)	31,9 (4,0)	31,8 (3,2)	29,8 (4,2)	31,5 (3,1)	31,6 (3,4)
Plasmaviskosität (mPa/s)‡	1,23 (0,07)	1,25 (0,1)	1,15 (0,1)	1,20† (0,1)	1,21 (0,1)	1,20 (0,1)

Angaben als Mittelwert (Standardabweichung). \*p<0,0001 Vergleich 48 h nach Behandlung versus Vorwert in der Apherese-Gruppe. †p<0,0001 Vergleich 48 h nach Behandlungsbeginn versus Vorwert in der Standardtherapie-Gruppe. ‡p=0,0002 Vergleich 48 h nach Behandlung versus Vorwert in der Apherese-Gruppe.

Tab. 2: Laborwerte vor sowie 48 h und 6 Wochen nach Therapie(beginn)

### Behandlungen und Untersuchungen

Das Fibrinogen-/LDL-Apherese-Verfahren ist an anderer Stelle bereits ausführlich beschrieben worden (5) und soll daher hier nur kurz skizziert werden. Das durch Filtration von Vollblut über einen 0,55-µm-Filter abgetrennte Plasma wird kontinuierlich mit einem gleichen Volumen 0,2 M Natriumacetat-Puffer (pH 4,85), der 100 I.E./ml Heparin enthält, gemischt. Die Ausfällung erfolgt bei einem pH-Wert von 5,12. Das LDL/Heparin-Präzipitat wird kontinuierlich durch einen 0,4-µm-Polycarbonatfilter abgetrennt. Das LDL- und fibrinogenfreie Plasma wird zur Adsorption des Heparinüberschusses durch einen Anionenaustauschfilter geleitet. Schließlich wird der physiologische pH-Wert durch Bicarbonatdialyse und das Ausgangsvolumen des Plasmas durch Ultrafiltration (Entfernung überschüssiger Flüssigkeit) wiederhergestellt, bevor das Plasma zusammen mit den Blutzellen dem Patienten zurückgeführt wird. Innerhalb von 2 h wurde ein Gesamtvolumen von 3 l Plasma mit dem Plasmal Secur (Fa. B. Braun, Melsungen) ambulant behandelt. Mit dem Plasmal Secur wird die LDL-Apherese überwacht und gesteuert. Diese Behandlung führte zu einer akuten Absenkung

von Plasmacholesterin, -fibrinogen, -LDL und -Lipoprotein (a) um mehr als 50%.

Die Standardtherapie bestand aus 250 mg Prednisolon (Soludecortin H, Fa. Merck), in Stufen von 25 mg/die absteigend dosiert, 500 ml Poly(O-2-hydroxyethyl)stärke (HAES steril 6%, Fa. Fresenius, USA) und 400 mg Pentoxifyllin (Trental 400, Fa. Aventis). Die Infusionen wurden einmal täglich über 10 Tage verabreicht.

Die Hörprüfungen umfassten neben der Reintonaudiometrie (untersuchte Frequenzen: 125, 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 und 8000 Hz) nach ISO 7029 und der Tympanometrie auch Stapediusreflexmessungen sowie den Freiburger Sprachtest, bei dem das Sprachverständnis (bzw. der Hörverlust für Sprache) als derjenige Schalldruckpegel (in dB) definiert ist, bei dem 50% der vorgespielten Zahlen verstanden werden. Die Hirnstammaudiometrie und otoakustischen Emissionen wurden zur Diagnosesicherung herangezogen.

Der bei jeder Frequenz im Reintonaudiogramm erhobene Absolutwert des Hörverlusts in dB war definiert als Differenz zwischen dem ge-

schädigten und dem nicht geschädigten Ohr. Dazu musste vor dem Hörsturz ein symmetrisches Hörvermögen gegeben sein. War dies nicht der Fall, dann musste ein bereits vor dem Hörsturz angefertigtes Audiogramm vorhanden sein. In diesem Fall war der absolute Hörverlust dann definiert als Reintonschwellendifferenz zwischen dem aktuellen und dem vor dem Hörsturz aufgezeichneten Audiogramm des geschädigten Ohrs. Die absolute Hörverbesserung war definiert als Differenz zwischen der vor und 48 h bzw. 6 Wochen nach Therapie(beginn) gemessenen Reintonschwelle. Die relative Hörverbesserung wurde als Quotient aus absolutem Hörverlust und absoluter Hörverbesserung berechnet.

Die Laborwerte wurden mit Standardmethoden in den klinisch-chemischen Labors der vier teilnehmenden Universitätskliniken bestimmt. Die Blutuntersuchungen erfolgten vor sowie 48 h und 6 Wochen nach Therapiebeginn. Klinische Chemie: Natrium, Kalium, Calcium, Harnstoff, Glukose, Kreatinin, Gesamteiweiß, Bilirubin, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Lipoprotein (a), CRP, ALAT, ASAT. Hämatologie: Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC. Hämostase: Fibrinogen, INR, partielle Thrombinzeit. Hämorheologie: Plasmaviskosität und Erythrozytenaggregation. Die Plasmaviskosität wurde mit einem Plasmaviskosimeter (Fa. Fresenius, Bad Homburg) und die Erythrozytenaggregation mit einem Myrenne Erythrozytenaggregometer (Fa. Myrenne, Röttgen) gemessen.

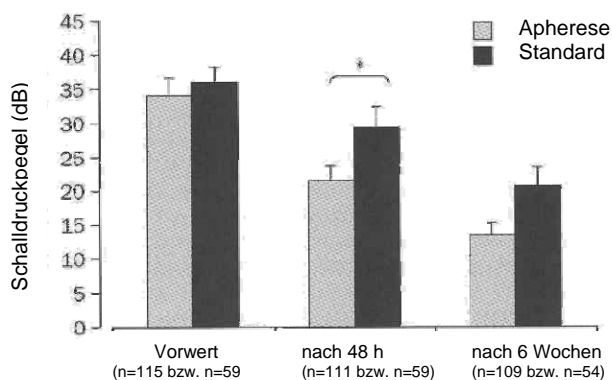


Abb 2: Schalldruckpegel (dB) im Freiburger Sprachtest bei Hörsturzpatienten vor sowie 48 h und 6 Wochen nach Therapie(beginn). Angaben als Mittelwert (Säulen) und Standardabweichung (Fehlerbalken). \* $p < 0,034$ .

### Biometrie

In der vorliegenden Studie wurde die Hypothese geprüft, dass eine einzige Fibrinogen-/LDL-Apherese mindestens ebenso wirksam ist wie

die Behandlung mit Prednisolon, HES und Pentoxifyllin (bzw. wirksamer als letztere). Als primäres Zielkriterium war die Verbesserung des mittleren Hörverlusts im Reintonaudiogramm 48 h nach Behandlungsbeginn festgelegt worden. Als sekundäre Zielkriterien waren neben der Verbesserung des mittleren Hörverlusts im Reintonaudiogramm 6 Wochen nach Behandlungsbeginn noch die (48 h und 6 Wochen nach Therapiebeginn erhobene) Verbesserung im Sprachaudiogramm, ferner die Verbesserung eines begleitenden Tinnitus sowie die Inzidenz von Nebenwirkungen definiert worden. Bei der Per-protocol-Analyse wurden als primäres Auswertungskollektiv ausschließlich diejenigen Patienten berücksichtigt, bei denen der Prüfplan hinsichtlich Eingangskriterien, Interventionen und Beurteilung der Zielgrößen vollumfänglich eingehalten worden waren. Eine zusätzliche Intention-to-treat-Analyse wurde ebenfalls durchgeführt.

Die Fallzahlabstimmung erfolgte anhand der Ergebnisse einer Pilotstudie (4) zur Verbesserung des Hörverlusts im Reintonaudiogramm innerhalb von 24 h. Auf der Grundlage eines Randomisierungsverhältnisses von 2:1 und einer Drop-out-Rate von 20% wurde die zum Nachweis eines 4,7%igen Behandlungsgruppenunterschieds bei der Verbesserung des mittleren Hörverlusts im Reintonaudiogramm 48 h nach Behandlungsbeginn mit einer Trennschärfe von 80% erforderliche Fallzahl auf  $n=134$  in der Fibrinogen-/LDL-Apherese-Gruppe und  $n=67$  in der Standardtherapie-Gruppe hochgerechnet.

Die deskriptiven und konfirmatorischen statistischen Auswertungen erfolgten mit Hilfe des SAS Systems für Windows, Version 6.12. Das Signifikanzniveau war auf  $p \leq 0,05$  (mit zweiseitiger Fragestellung) festgelegt worden. Zum Vergleich aller quantitativen Parameter und zur Beurteilung des Verlaufs der Gruppenunterschiede bei den Audiometrie- und Laborwerten wurde der t-Test nach Student herangezogen. Die Auswertung der qualitativen Variablen erfolgte mit dem  $\chi^2$ -Test.

### Einfluss des Sponsors

Das Studienmonitoring und die statistische Auswertung erfolgten durch die Fa. MWI, München.

### Ergebnisse

Die Ausgangswerte der Charakteristika der Studienteilnehmer sind in Tab. 1 übersichtlich zusammengestellt. Bei statistisch signifikant ( $p=0,006$ ) mehr Patienten in der Standard-

therapie-Gruppe (n=18, 30%) als in der Apherese-Gruppe (n=16, 14%) lag eine anamnestisch bekannte Hypertonie vor. Allerdings konnte weder beim systolischen noch beim diastolischen Blutdruckwert ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

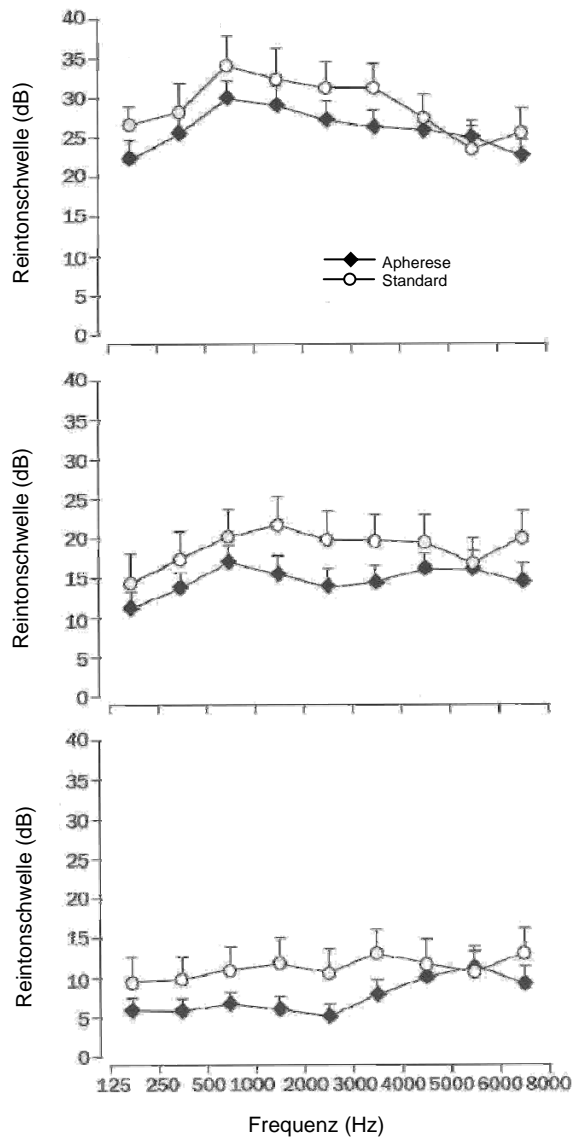


Abb. 3: Reintonschwellen (dB) bei Hörsturzpatienten vor (oben) und 48 h (Mitte) und 6 Wochen (unten) nach der Behandlung. Angaben als Mittelwert (Säulen) und Standardabweichung (Fehlerbalken).

134 Patienten wurden randomisiert der Apherese-Gruppe und 67 der Standardtherapie zugeteilt (Abb. 1). Das primäre Zielkriterium konnte bei 111 (83%) der 134 Patienten in der Apherese-Gruppe und bei 59 (88%) der 67 Patienten der Standardtherapie-Gruppe ausgewertet werden. 15 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht und mussten daher ausgeschlossen werden. Vier Patienten in der Apherese-Gruppe waren nicht im Zeitplan ( $\pm 6$  h) für die Auswertung des primären Ziel-

kriteriums 48 h nach Therapiebeginn und mussten daher aus dieser Analyse ausgeschlossen werden. Allerdings konnten diese vier Patienten bei der Auswertung des sekundären Ziels zum Zeitpunkt 6 Wochen nach Therapiebeginn wieder berücksichtigt werden. Da alle der Standardtherapie zugeführten Patienten stationär behandelt wurden, waren hier alle im Zeitplan der nach 48 h zur Erhebung des primären Zielkriteriums durchzuführenden Untersuchung. Bei der Auswertung der sekundären Zielgrößen konnten 109 Patienten in der Apherese-Gruppe und 54 in der Standardtherapie-Gruppe berücksichtigt werden. Ein Patient der Apherese-Gruppe verlangte vier Tage nach der LDL-Apherese eine zusätzliche Behandlung mit Prednisolon, und bei einem weiteren Patienten wurde die Standardinfusionstherapie am 5. Tag nach einem epileptischen Anfall abgesetzt. Das Ablaufschema der Studie ist in Abb. 1 dargestellt. Die Audiometrie- und Laborwerte waren fast identisch. Daher ist eine Verfälschung der Befunde durch nicht zufälliges Ausscheiden von Studienteilnehmern aus den beiden Behandlungsgruppen unwahrscheinlich.

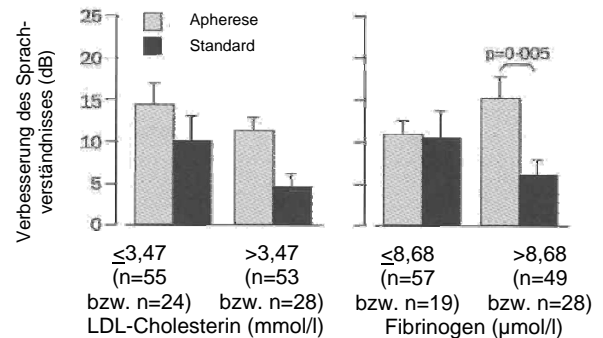


Abb. 4: Hörverbesserung im Freiburger Sprachtest (angegeben ist der für ein 50%iges Sprachverständnis erforderliche Schalldruckpegel in dB) bei Patienten mit niedrigem bzw. hohem Serum-LDL-Cholesterin (links) und niedrigem bzw. hohem Plasmafibrinogen 48 h nach Therapie(beginn) (rechts). Angaben als Mittelwert (Säulen) und Standardabweichung (Fehlerbalken).

Die vor sowie 48 h und 6 Wochen nach der Fibrinogen-/LDL-Apherese bzw. dem Beginn der Standardtherapie erhobenen Laborwerte sind in Tab. 2 übersichtlich zusammengestellt. Bei den der Apherese zugeführten Patienten kam es zu akuten, ausgeprägten Absenkungen der Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Lipoprotein (a)- und Fibrinogenspiegel sowie der Blut- und Plasmaviskosität. In den 48 h nach der Apherese blieben die Plasmakonzentrationen der genannten Substanzen 20-35% unterhalb der vor der Apherese gemessenen Werte. In der Standardtherapie-Gruppe führte die Hämodilution zwar zu einer signifikanten Absenkung des Fibrinogens, doch war diese weniger stark ausgeprägt als in der Apherese-

gruppe. Hämoglobin, Hämatokrit und Plasma-viskosität nahmen unter der Standardtherapie zwar ab, jedoch nicht in statistisch signifikantem Umfang, während für Harnstoff und Leukozyten Anstiege beobachtet wurden (Tab. 2). Daher konnten auch noch 48 h nach der Apheresebehandlung für Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Plasmafibrinogen signifikante Gruppenunterschiede verzeichnet werden, wobei die niedrigeren Werte durchweg in der Apheresegruppe anzutreffen waren. Sechs Wochen nach Therapie(beginn) wurden bei allen Patienten für alle erhobenen blutchemischen Werte wieder die Ausgangswerte verzeichnet (Tab. 2).

In Abb. 2 sind die gemittelten Reintonaudiogramme der Patienten dargestellt. Vor der Behandlung unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich des Hörverlusts nicht. In beiden Behandlungsgruppen konnten 48 h nach Therapie(beginn) Verbesserungen im Reintonschwellenaudiogramm verzeichnet werden. Die mittlere relative Hörverbesserung lag in der Apheresegruppe bei  $50,3\% \pm 50,0\%$  gegenüber  $42,6\% \pm 50,4\%$  in der Standardtherapie-Gruppe; dieser Gruppenunterschied von  $7,7\%$  (95%iger Vertrauensbereich  $-8,2\%$  bis  $23,6\%$ ) ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,34$ ). Nach 6 Wochen fand sich sowohl in der Apheresegruppe (relative Verbesserung:  $67,4\% \pm 57\%$ ) als auch in der Standardtherapie-Gruppe (relative Verbesserung:  $61,8\% \pm 52\%$ ) eine weitere Hörverbesserung. Der Gruppenunterschied war mit  $p=0,53$  wiederum nicht signifikant. Der für ein 50%iges Sprachverständnis (Zahlwörter) erforderliche Schalldruckpegel (Freiburger Sprachtest) betrug nach 48 h in der Apheresegruppe  $21,6 \pm 20,8$  dB und in der Standardtherapie-Gruppe  $29,3 \pm 29,4$  dB. Dieser Unterschied ist signifikant ( $p=0,034$ ). Sechs Wochen nach Therapie(beginn) war das Sprachverständnis nach der Fibrinogen-/LDL-Apherese mit einem Schallpegel von  $13,7 \pm 14,3$  dB immer noch besser als nach der Standardtherapie ( $20,8 \pm 25,4$  dB), auch wenn zu diesem Zeitpunkt das Signifikanzniveau mit  $p=0,059$  knapp verfehlt wurde (Abb. 3).

Für eine Subgruppenanalyse bildeten wir anhand der vor Therapiebeginn für LDL-Cholesterin und Fibrinogen gemessenen Plasmakonzentrationen Untergruppen. Dazu wurde das Untersuchungskollektiv anhand der für LDL-Cholesterin ( $3,47$  mmol/l) und Fibrinogen ( $8,68$   $\mu$ mol/l) ermittelten Medianwerte in Subgruppen mit niedrigen und hohen Werten unterteilt. Bei den Patienten mit niedrigem Serum-LDL-Cholesterin konnte im Freiburger Sprachtest bei den einer Apheresebehandlung zugeführten Patienten mit  $14,4 \pm 2,3$  dB zwar

eine deutlichere Hörverbesserung als unter der Standardtherapie ( $10,1 \pm 3,0$  dB) erhoben werden, doch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Im Unterkollektiv der Patienten mit einer LDL-Cholesterin-Ausgangskonzentration  $> 3,47$  mmol/l konnte bei den mit der Fibrinogen-/LDL-Apherese behandelten Patienten eine mit  $11,2 \pm 1,7$  dB signifikant stärker ausgeprägte Verbesserung des Sprachverständnisses verzeichnet werden als unter der Standardtherapie ( $4,6 \pm 1,6$  dB) (Abb. 4). Im Unterkollektiv der Patienten mit niedrigem Plasmafibrinogen ( $< 8,68$   $\mu$ mol/l) wurden unter beiden Behandlungen vergleichbare Wirkungen festgestellt. Im Unterkollektiv mit hohem Plasmafibrinogenspiegel ( $> 8,68$   $\mu$ mol/l) profitierten die einer Apherese zugeführten Patienten mit einer Hörverbesserung um  $15,3 \pm 2,5$  dB allerdings signifikant ( $p=0,005$ ) mehr von ihrer Hörsturzbehandlung als die der Standardtherapie zugeordneten Patienten ( $6,1 \pm 2,0$  dB).

## Diskussion

Nach unseren Ergebnissen konnte bei Hörsturzpatienten unter einer Fibrinogen-/LDL-Apherese zwar eine stärker ausgeprägte Hörverbesserung im Reintonaudiogramm erzielt werden als unter der in Deutschland als Standardtherapie geltenden Behandlung mit einem Plasmaexpander und Prednisolon, doch war der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant. Bei der Remissionsrate des Sprachverständnisses war die Apheresebehandlung hingegen signifikant wirksamer als die Standardtherapie. Wird die Auswertung auf das Unterkollektiv der Patienten mit höheren (d.h. über dem Medianwert liegenden) Plasmafibrinogen- ( $> 8,68$   $\mu$ mol/l) und LDL-Cholesterin-Werten ( $> 3,47$  mmol/l) beschränkt, dann fällt das Therapieergebnis bei den einer Apherese zugeführten Patienten im Vergleich zu den mit einem Plasmaexpander und Prednisolon behandelten Patienten deutlich besser aus.

Über die Pathogenese des Hörsturzes ist wenig bekannt. Durchblutungsstörungen, immunpathologische Vorgänge und virale Infektionen zählen zu den am meisten diskutierten Ursachen. Allgemein anerkannt ist, dass es sich beim Hörsturz eher um ein Symptom als um eine eigenständige Krankheit mit verschiedenen Ursachen handelt. Bei einem erheblichen Teil der Patienten ist das klinische Erscheinungsbild des Hörsturzes dem anderer vaskulärer Erkrankungen wie Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Retinaischämie ähnlich. Tierexperimentell ist belegt, dass die Funktion der Cochlea selbst auf geringe Veränderungen

des regionalen Blutflusses empfindlich reagiert (2). Die Vergesellschaftung von Hörsturz und vaskulären Risikofaktoren wird kontrovers diskutiert (11,12). Zumindest für chronische Innenohrschwerhörigkeiten besteht ein Zusammenhang zwischen hämorrheologischen Parametern und der Ausprägung des Hörverlusts (13). Zudem hat sich gezeigt, dass ein erhöhtes Serumcholesterin die Ausprägung der Lärmschwerhörigkeit verstärkt (14). Zum Hörsturz liegen allerdings nur wenige Studien mit geringen Stichprobenumfängen vor. Beim Menschen gelten erhöhte Plasmaviskosität und verminderte Filtrierbarkeit der Erythrozyten als Ursachen eines Hörsturzes (15,16). Als großes Glykoprotein (340 kDa), das die rheologischen Eigenschaften des Blutes über eine Erhöhung der Plasmaviskosität und eine Induktion der Aggregationsneigung von Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten maßgeblich mitbestimmt, wird das Plasmafibrinogen als Faktor in der Pathogenese des Hörsturzes diskutiert (17). Bei vaskulären Erkrankungen wie Schlaganfall, Hirninfarkt oder Myokardinfarkt ist das Plasmafibrinogen bereits ein gut etablierter Risikofaktor (18).

In tierexperimentellen Untersuchungen führt die durch Defibrinogenierung erzielte Absenkung des Plasmafibrinogens zur Verbesserung des lokalen Blutflusses in der Cochlea (19); daher ist die Defibrinogenierung auch bereits bei Hörsturzpatienten erprobt worden. In einer prospektiven Studie haben Kubo et al. (20) bei 169 Hörsturzpatienten die Wirksamkeit der Defibrinogenierung mit dem thrombinähnlichen Schlangengift Batroxobin mit der Wirksamkeit einer Steroidtherapie verglichen. Die Wiederherstellung des Hörvermögens war unter der Gabe von Batroxobin signifikant besser. Kubo et al. schlossen in ihrer Studie auch schwerere Hörstürze ein; dies erklärt möglicherweise die im Vergleich zu unseren Ergebnissen größere absolute Hörverbesserung (durchschnittlicher Zugewinn bei Kubo 30 dB, bei uns hingegen lediglich 14 dB). Die Kriterien für eine Gesamtverbesserung sind recht streng, so dass die Remissionsraten trotz des großen durchschnittlichen absoluten Zugewinns an Hörvermögen bei lediglich 57% bzw. 39% liegen (20). Die sprachaudiometrischen Ergebnisse unserer Studie fallen eindeutig zugunsten der Apherese aus; dies steht in Einklang mit der Tatsache, dass von Kubo et al. weniger Frequenzen als von uns geprüft wurden, doch sind diese beinahe alle im Sprachbereich. Das bei Kubo et al. sehr eindeutige Ergebnis zugunsten der Defibrinogenierung lässt sich möglicherweise auch damit erklären, dass die in der Kontrollgruppe verabreichte Betamethasondosierung relativ niedrig war und der hohen in unserer Kontrollgruppe eingesetzten Predni-

solondosierung bei weitem nicht entsprach. Somit lassen sich die zwischen den Ergebnissen der Studie von Kubo et al. und unseren Befunden beobachteten Unterschiede wohl auf Unterschiede im Studiendesign zurückführen.

Das Stickstoffmonoxid (NO)-System gilt als ein wesentliches Regulationssystem der Zellphysiologie und der Homöostase der Gewebe. In der Cochlea reguliert die NO-Produktion der Gefäße aktiv den regionalen Blutfluss (21). Die Freisetzung von NO ist abhängig von der Integrität der endothelialen Funktion. Bei Patienten mit erhöhten LDL- bzw. Lipoprotein (a)-Spiegeln kann eine beeinträchtigte Endothelfunktion im koronaren und peripheren arteriellen Gefäßgebiet vorliegen (22). Eine erhöhte Lipidperoxidation in der Gefäßwand und in der Folge eine reduzierte NO-Synthese scheinen die zugrundeliegende Ursache zu sein. Eine sechsmonatige Behandlung mit Cholesterinsenker verbessert bei Patienten mit KHK und erhöhten LDL-Cholesterin-Spiegeln die Wiederherstellung der beeinträchtigten Endothelfunktion (23).

Die Fibrinogen-/LDL-Apherese ist ein klinisch gut eingeführtes Verfahren zur Sekundärprophylaxe bei KHK-Patienten, deren LDL-Konzentration trotz Ausschöpfen diätetischer und medikamentöser Therapiemöglichkeiten weit über den empfohlenen Richtwerten liegt. Eine Reduktion der Serumkonzentrationen von LDL-Cholesterin und Lipoprotein (a) auf 60% und des Plasmafibrinogens auf 65% des jeweiligen Ausgangswerts kann durch eine einzige zweistündige Apherese erreicht werden. Das Absenken des Plasmafibrinogens verbessert die Fließeigenschaften des Bluts. Die Verbesserung der rheologischen Eigenschaften des Bluts wird einer signifikanten Absenkung der Plasmaviskosität um fast 20% zugeschrieben. Dieser Effekt der Apherese ist gut bekannt und kann beispielsweise anhand der im Skelettmuskel des Patienten polarographisch gemessenen Zunahme der Gewebeoxygenierung nachgewiesen werden (5,24). Darüber hinaus führte die akute und drastische Absenkung des Plasma-LDL-Cholesterins durch eine einzige Apherese zu einer deutlichen Verbesserung der endothelialen Funktion in peripheren und Koronararterien (25), wie von Mellwig et al. (26) positronenemissionstomographisch nachgewiesen werden konnte. Somit führt eine einzige LDL-Apherese zu einer substantiellen Verbesserung der Hämorheologie und der Endothelfunktion.

Neben den vaskulären und hämorrheologischen Wirkungen der Apherese kann sich der direkte Effekt auf die Plasmacholesterinkonzentrationen auch auf die Perilymphe und

die Zusammensetzung der Membran der äußeren Haarzelle, insbesondere das Cholesterin/Phospholipid-Verhältnis, auswirken und damit die dem Hörsturz zugrundeliegenden Mechanismen beeinflussen. Nach Beobachtungen von Nguyen et al. (27) findet sich an der äußeren Haarzelle der Cochlea eine signifikant höhere Steifheit der seitlichen Wand, wenn diese Zellen in cholesterinreichem Medium inkubiert werden, als wenn die Inkubation in cholesterinfreiem Medium erfolgt. Die Elektromotilität der äußeren Haarzelle ist abhängig von Längenänderungen, die mit extrem hoher Geschwindigkeit (mehr als 10 kHz) ablaufen. Diese Längenänderungen sind sowohl ein wesentlicher Schlüsselschritt in der mechanoelektrischen Transduktion als auch ein ausgesprochen empfindlicher Vorgang. Eine Verarmung an Cholesterin könnte daher die Fähigkeit der äußeren Haarzelle zur Längenveränderung beeinflussen und damit zu einer verbesserten Feinabstimmung der Cochleamembran und letztendlich zu einer Verbesserung der kochleären Funktion führen. Diese Hypothese wurde an Patienten mit Hilfe von otoakustischen Emissionen, die von den äußeren Haarzellen der Cochlea generiert werden, überprüft. Nach den Befunden von Preyer et al. (28) sind bei Patienten mit Hypercholesterinämie nichtlineare mechanische Vorgänge in der Cochlea gestört. Vieles spricht dafür, dass die vaskuläre Wirkung im Zusammenspiel mit der durch die Apherese induzierten akuten Reduktion des Serumcholesterins unmittelbar die kochleäre Verstärkerfunktion und damit mittelbar die Wiederherstellung des Hörvermögens beim Hörsturz im Vergleich zur Standardtherapie verbessert.

Zu einer Spontanremission kommt es beim Hörsturz Schätzungen zufolge bei ca. 65% der Patienten (29). In unserer Studie liegt die Remissionsrate bei 78% in der Standardtherapie-Gruppe und bei 84% in der Apherese-Gruppe. Damit ist ein über die reine Spontanremission hinausgehender Therapieeffekt sehr wahrscheinlich. Da die Kriterien für die Remission eines Hörsturzes nicht exakt definiert sind, ist der Vergleich von unterschiedlichen Studien in seiner Aussage eingeschränkt.

Die hohe Rate zumeist partieller Remissionen findet in aller Regel innerhalb der ersten beiden Wochen statt und überlagert den Effekt jeder Hörsturzbehandlung. Da die Wirkung von Prednisolon bzw. der Fibrinogen-/LDL-Apherese bereits innerhalb weniger Minuten bis zwei Stunden nach Therapiebeginn einsetzt, ist unter beiden Behandlungsformen mit einem sofortigen Effekt auf die Wiederherstellung des Hörvermögens zu rechnen. Deshalb und weil die Frühspontanremissionsrate gering

ist, entschieden wir uns, die Hörprüfungen für den primären Endpunkt bereits 48 h nach Therapiebeginn anzusetzen.

Die bei unseren Patienten erhobenen mittleren Reintonschwellen scheinen niedrig zu sein, aber diese können nicht direkt mit den Audiogrammen eines einzelnen Patienten verglichen werden, weil vom Hörsturz in aller Regel nicht alle Frequenzen betroffen sind und die Mittelwerte des Hörverlusts bei jeder Einzelfrequenz aus 30-50% der Reintonschwellennormalwerte bestehen. Bei der Mehrzahl der Patienten in unserer Studie war es zu einem stärkeren Hörverlust gekommen. In zwei kleineren kontrollierten Doppelblindstudien (7,8) konnte bei prednisolonbehandelten Patienten nach Hörsturz ein besserer Therapieerfolg als bei vergleichbaren Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, verzeichnet werden. Zwei größere retrospektive Studien (9,30) bestätigen den Therapieeffekt der Glukokortikoide beim Hörsturz.

Dass Patienten mit LDL-Konzentrationen über 3,49 mmol/l und/oder Fibrinogenkonzentrationen über 8,68  $\mu$ mol/l von der Apheresebehandlung signifikant mehr profitieren als vergleichbare Patienten mit niedrigeren LDL- bzw. Fibrinogenwerten, scheint die Vorstellung zu bestätigen, dass der Hörsturz nicht ausschließlich auf vaskuläre Störungen zurückzuführen ist, sondern in der Tat kein monokausales Geschehen darstellt. Wir nehmen an, dass bei Hörsturzpatienten mit hohen Plasmafibrinogen- bzw. LDL-Cholesterinkonzentrationen vaskuläre Ereignisse als Ursache im Vordergrund stehen, so dass die Apheresebehandlung bei diesem Patientenkreis besonders wirksam ist. Für diese Annahme spricht die klinische Beobachtung, dass sich der Hörsturz bei etlichen unserer Patienten innerhalb weniger Stunden nach der Absenkung des Plasmafibrinogens und LDL-Cholesterins umkehren ließ.

Künftige Strategien zur individuellen Behandlung des ischämischen Hörsturzes sollten sich u.U. auf neue diagnostische Kriterien wie LDL-Cholesterin, Fibrinogen, CRP, Hämostaseologie etc. konzentrieren, damit für die verschiedenen Formen des Hörsturzes gezieltere Therapien angeboten werden können. Wie die Ergebnisse unserer Studie zeigen, stellen Fibrinogen und LDL-Cholesterin wichtige Ansatzpunkte für die Hörsturzdiagnostik und -therapie dar. Außerdem bietet sich die Apherese nunmehr durchaus als wirksame Behandlungsmöglichkeit in der Hörsturztherapie an.

*Folgende Personen haben einen wesentlichen Beitrag zu dieser Studie geleistet:*

M. Suckfüll war bei der Konzeption der Studie, der Erstellung des Prüfplans, der Überwachung der Datenerhebung, -überwachung und -auswertung sowie bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit federführend. D. Seidel und J. Thiery haben zur Initiierung der klinischen Prüfung, zum Studienaufbau, zur Datenauswertung und zur Redigierung dieser Arbeit einen wesentlichen Beitrag geleistet. B. Mazurek, M. Jaehne, J. Gronemeyer, O. Reichel, J. Sasama, S.K. Kichigina und M. Möller haben bei der Patientenrekrutierung, Therapie-durchführung und Datenerhebung tatkräftig mitgearbeitet. A. Schrameyer-Wernecke, F. Biel, U. Kassner, M. Koch und B. Jaeger haben die Apherese überwacht. K. Osterkorn war für die biometrische Auswertung, D. Osterkorn für das Monitoring zuständig.

*Teilnehmende Zentren*

*Ludwig-Maximilians-Universität München:* M. Suckfüll, O. Reichel (HNO-Klinik), D. [Seidel], B. Jaeger (Institut für Klinische Chemie).

*Universität Berlin:* B. Mazurek, J. Sasama (HNO-Klinik), U. Kassner (Medizinische Klinik).  
*Universität Hamburg:* M. Jaehne, M. Möller (HNO-Klinik), A. Schrameyer-Wernecke, F. Biel (Medizinische Klinik).  
*Universität Bochum:* J. Gronemeyer, S.K. Kichigina (HNO-Klinik).  
*Therapiezentrum Witten:* M. Koch.  
*MWI, München:* D. Osterkorn.  
*Universität Leipzig:* J. Thiery (Institut für Labormedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik).

*Angaben zu möglichen Interessenskonflikten*  
 Die Position von M. Möller, J. Sasama, K. Kichigina und O. Reichel wurde von der Fa. B. Braun Medizintechnologie (mit-)finanziert. M. Suckfüll war auf Kongressen, die von der Fa. B. Braun Medizintechnologie finanziell unterstützt wurden, als Referent tätig.

## Literatur

- 1 Byl FM Jr. Sudden hearing loss: eight years experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope* 1984; 94: 647-61.
- 2 Müller J, Dengerink H. Control of inner ear blood flow. *Am J Otolaryngol* 1988; 9: 302-16.
- 3 Probst R, Tschopp K, Lüdin E, Kellerhals B, Podvinec M, Pfaltz R. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol* 1992; 112: 435-43.
- 4 Suckfüll M, Thiery J, Schorn K, Kastenbauer E, Seidel D. Clinical utility of LDL-apheresis in the treatment of sudden hearing loss: a prospective, randomized study. *Acta Otolaryngol* 1999; 119: 763-66.
- 5 Schuff-Werner P, Schütz E, Seyde WC, et al. Improved haemorrhology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Euro J Clin Invest* 1989; 19: 30-37.
- 6 Meghian D, Savastano M, Salvador L, Frigo A, Bolzan M. Audiometric and epidemiological analysis of elderly in the Veneto region. *Gerontology* 2000; 46: 199-204.
- 7 Wilson W, Byl F, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss: a double blind clinical study. *Arch Otolaryngol* 1980; 106: 772-76.
- 8 Moskowitz D, Lee K, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1984; 94: 664-66.
- 9 Alexiou C, Arnold W, Fauser C, et al. Sudden sensorineural hearing loss: does application of glucocorticoids make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 253-58.
- 10 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: 105-08.
- 11 Pyykkö I, Koskimies K, Starck J, Pekkarinen J, Inaba R. Evaluation of factors affecting sensory neural hearing loss. *Acta Otolaryngol* 1988; 449: 155-58.
- 12 Gates G, Cobb J, D'Agostino R, Wolf P. The relation of hearing in the elderly to the presence of cardiovascular disease and cardiovascular risk factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 156-61.
- 13 Gatehouse S, Gallacher J, Lowe G, Yarnell J, Hutton R, Ising I. Blood viscosity and hearing levels in the Caerphilly Collaborative Heart Disease Study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 1227-30.
- 14 Axelsson A, Lindgren F. Is there a relationship between hypercholesterolemia and noise-induced hearing loss? *Acta Otolaryngol* 1985; 100: 379-86.
- 15 Ciuffetti G, Scardazza A, Serafini G, Lombardini R, Mannarino E, Simoncelli C. Whole-blood filterability in sudden deafness. *Laryngoscope* 1991; 101: 65-67.
- 16 Ohinata Y, Makimoto K, Kawakami M, Haginomori S, Araki M, Takahashi H. Blood viscosity and plasma viscosity in patients with sudden deafness. *Acta Otolaryngol* 1994; 114: 601-07.
- 17 Suzuki K, Kaneko M, Murai K. Influence of serum lipids on auditory function. *Laryngoscope* 2000; 110: 1736-38.
- 18 Ernst E, Resch K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-63.
- 19 Kawakami M, Makimoto K, Yamamoto H, Takahashi H. The effect of Batroxobin on cochlear blood flow. *Acta Otolaryngol* 1992; 112: 991-97.
- 20 Shiraishi T, Kubo T, Okumura S, et al. Hearing recovery in sudden deafness patients using a modified defibrinogenation therapy. *Acta Otolaryngol* 1993; 501 (suppl): 46-50.
- 21 Fessenden J, Schacht J. The nitric oxide/cyclic GMP pathway: A potential major regulator of cochlear physiology. *Hear Res* 1998; 118: 168-76.
- 22 Zeiher A, Drexler H, Saurbier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* 1993; 92: 652-62.
- 23 John S, Schlaich M, Langenfeld M, et al. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1997; 98: 211-16.
- 24 Seidel D. HELP apheresis therapy in the treatment of severe hypercholesterolemia: 10 years of clinical experience. *Artif Organs* 1996; 20: 303-10.
- 25 Pfeifferkorn TK, Knuppel HP, Jaeger BR, Thiery J, Hamann GF. Increased cerebral CO(2) reactivity after heparin-mediated extracorporeal LDL precipitation (HELP) in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia. *Stroke* 1999; 30: 1802-06.
- 26 Mellwig K, Baller D, Gleichmann U, et al. Improvement of coronary vasodilatation capacity through single LDL apheresis. *Atherosclerosis* 1998; 139: 173-78.
- 27 Nguyen T, Brownell W. Contribution of membrane cholesterol to outer hair cell lateral wall stiffness. *Hear Res* 1998; 119: 14-20.
- 28 Saito T, Aran JM. Comparative ototoxicity of cisplatin during acute and chronic treatment. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1994; 56: 315-20.
- 29 Mattox D, Simmons F. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977; 86: 463-80.
- 30 Fetterman B, Saunders E, Luxford W. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otolaryngol* 1996; 17: 529-36.