

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
des Klinikums Ernst von Bergmann Potsdam
Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Stellen Thrombophiliefaktoren ein besonderes Risiko für
die Hörsturzerkrankung dar?**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Karsten Reschke
aus Torgau

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Jungehülsing
 2. Priv.-Doz. Dr. med. M. Hölzl
 3. Priv.-Doz. Dr. med. Th. Schromm

Datum der Promotion: 08.04.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Hintergrund, Gegenstand und Arbeitshypothese der Studie	1
1.2. Übersicht über die Thrombophilie-Risikoparameter	2
1.2.1. hereditäre Risikofaktoren	3
1.2.2. erworbene Risikofaktoren	9
2. Material und Methode	11
2.1. Auswahl der Thrombophilieparameter	11
2.2. Auswahl der Hörsturzpatientengruppe	12
2.3. Auswahl der Kontrollgruppe	13
2.4. Erhebung allgemeiner klinischer Daten und kardiovaskulärer Risikofaktoren	13
2.5. Audiogrammerstellung	14
2.6. Untersuchungsmaterial und Laboranalyseverfahren	14
2.6.1. Protein-C-Aktivitätsbestimmung	14
2.6.2. Protein-S-Aktivitätsbestimmung	15
2.6.3. Bestimmung der Prothrombinmutation G20210A	15
2.6.4. Bestimmung der APC-Resistenz/Faktor-V-Leiden-Mutation (G1691)	15
2.6.5. Homocystein-Bestimmung	16
2.7. Statistische Auswertung	17
3. Ergebnisse	18
3.1. Hörsturzanalyse anhand des Audiogramms	18
3.1.1. Ausprägungsgrad der Hörsturzereignisse	18
3.1.2. Frequenzanalyse der Hörsturzereignisse	19
3.2. Stichprobenbeschreibung	20
3.2.1. Hörsturzgruppe	20
3.2.2. Kontrollgruppe	24
3.3. Vergleich zwischen Hörsturz- und Kontrollgruppe	24
3.3.1. Besonderheiten in der Alters- und Geschlechtsverteilung	24
3.3.2. Verteilung der Thrombophilieparameter - referenzwertabhängig und absolut	26
3.3.3. Die Thrombophilieparameter unter Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren	30

4. Diskussion	35
4.1. Definition und Pathogenese des Hörsturzes	35
4.2. Studiengegenstand	39
4.3. Der Einfluss vaskulärer Risikofaktoren auf die Hörsturzerkrankung und die thrombembolischen Parameter	40
4.4. Die Bedeutung der fünf Thrombophilieparameter für die Hörsturzerkrankung	43
4.4.1. Protein C und Protein S	43
4.4.2. Prothrombinmutation (G20210A)	44
4.4.3. APC-Resistenz und Faktor-V-Leiden-Mutation (G1691A)	46
4.4.4. Homocysteinämie	49
4.5. Kritischer Überblick über die Referenzstudien hinsichtlich Studiengestaltung, -design und Ergebnissen	51
4.6. Erkenntnisse und Schlussfolgerungen	56
5. Zusammenfassung	58
6. Verzeichnisse	60
6.1. Abkürzungsverzeichnis	60
6.2. Literaturverzeichnis	62
7. Anhang	70
Selbständigkeitserklärung	70
Danksagung	71
Lebenslauf	72

1. Einleitung

Die Hörsturzerkrankung ist bisher nicht vollständig erklärt, jedoch wird eine multifaktorielle Genese mit unterschiedlichen zugrunde liegenden Ätiologien angenommen [1]. Neben viral-entzündlichen Ursachen sowie retrokochleären Störungen (degenerativ-neurale Erkrankungen, Kleinhirnbrückenwinkeltumoren, Akustikusneurinome) werden autoimmune Mechanismen und vor allem kochleäre Mikrozirkulationsstörungen dafür verantwortlich gemacht. Dabei diskutiert man sowohl temporär-vaskuläre Veränderungen wie Vasospasmus und Endothelschwellung als auch hämorheologische, arteriosklerotische sowie thrombembolische Verschlüsse im Endstromgebiet der Arteria labyrinthi. Arteriosklerotische Gefäßveränderungen entziehen sich der näheren Untersuchbarkeit, sodass lediglich durch die klinische und radiologische Untersuchung der großen Halsgefäße indirekte Rückschlüsse auf die hirn- und ohrversorgenden Gefäße möglich sind. Während die hämorheologischen Parameter wie Hyperfibrinogenämie, Erythrozytenaggregation und Plasmaviskosität in Analogie zur Risikobewertung des akuten Myokardinfarkts oder apoplektischen Insultes in den letzten Jahren im Mittelpunkt des Interesses standen [91], gab es nur wenige Untersuchungen zur thrombembolischen Pathogenese.

1.1. Hintergrund, Gegenstand und Arbeitshypothese der Studie

Bei venösen Thrombosen sind Faktor-V-Leiden-, MTHFR- und Prothrombinmutation gut etablierte hereditäre Risikoparameter. In Kollektiven tiefer Beinvenenthrombosen, bei denen ca. 60 % der Patienten positive Thrombophilieparameter aufweisen [53], treten auch gehäuft Hörstürze koinzident auf [60]. Diese Parameter scheinen also nicht nur für venöse, sondern auch für arterielle Thrombosen mitverantwortlich zu sein [67] und könnten demnach einen pathogenetischen Einfluss auf die Hörsturzerkrankung haben.

Unter dieser Annahme wurde im Rahmen der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie ein Thrombophilie-Screening an Hörsturzpazienten und an einer Kontrollgruppe aus ohrgesunden Probanden durchgeführt. Dabei wurden nur die fünf häufigsten Thromboseparameter (APC-Resistenz, Homocysteinämie, Prothrombinmutation, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel) unter Berücksichtigung ihres relativen Risikos für klinisch evidente Thrombosen einbezogen (siehe **Tab. 1**,

S. 12). Bei Häufung positiver Thromboseparameter in der Gruppe der Hörsturzpationen wäre dies ein Hinweis auf eine thrombembolische Pathogenese.

Konkret sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Lässt sich die eng an die Thrombophilieparameter gekoppelte Pathogenese thrombembolischer Erkrankung auch auf die Hörsturzerkrankung übertragen? Ist demnach auch ein Thrombophilie-Screening von Hörsturzpationen zur Abschätzung des Rezidivrisikos und möglicher therapeutischer Empfehlungen sinnvoll?
2. Bestehen hinsichtlich der Pathogenese der Hörsturzerkrankung Interaktionen durch kardiovaskuläre Risikofaktoren oder ist deren Einfluss vollständig zu vernachlässigen?
3. Sind Studiendesign und der Studenumfang ausreichend, um die Bedeutung von Thrombophilieparametern für die Pathogenese des Hörsturzes abzuschätzen?

1.2. Übersicht über die Thrombophilie-Risikoparameter

Angeborene Thrombophilieformen werden bei familiärer Häufung, rezidivierenden Thrombembolien, einer Manifestation vor dem 45. Lebensalter und bei ungewöhnlicher Lokalisation vermutet [46,85]. Ihnen liegen im Wesentlichen genetische Varianten zugrunde, sogenannte „single nucleotide polymorphisms“, aber auch kombinatorische Effekte mit hereditärer Hyperkoagulabilität, die die Aktivität des hämostatischen Systems direkt oder indirekt beeinflussen und damit arterielle und/oder venöse Thrombembolien begünstigen [42].

Erworbene oder exogene Risikofaktoren, die auf der Grundlage der Virchow-Trias beruhen, können allein oder in Interaktion mit den angeborenen Risikofaktoren vorkommen und deren Wirkung potenzieren. Die Unterscheidung zwischen hereditären und erworbenen Formen ist letztlich nur formal zu sehen, da die entsprechenden Risikofaktoren in beiden Gruppen und mit unterschiedlicher Wichtung vorkommen können.

1.2.1. Hereditäre Risikofaktoren

1. Protein-C-, Protein-S- und Antithrombin-III-Mangel:

Protein C und S zählen neben Antithrombin III zu den physiologischen Inhibitoren der Gerinnung und werden in der Leber synthetisiert. Die antithrombotische Wirkung von (aktiviertem) Protein C in der Komplexbildung mit Protein S als Kofaktor beruht auf der proteolytischen Inaktivierung von Faktor Va und VIIIa. Dadurch wird die Faktor-X-Aktivierung und die Spaltung von Prothrombin zu Thrombin gehemmt und damit der weitere Gerinnungsprozess limitiert. Ein hereditärer Protein-C-/S-Mangel ist sehr selten und wird meist autosomal-dominant vererbt. Das Protein-C-Gen kann dabei oft zahlreiche (Punkt-)Mutationen und Polymorphismen aufweisen; bisher sind ca. 160 verschiedene Mutationen bekannt [3,85]. Die Protein-C- bzw. -S-Aktivität ist dann um ca. 50 % gemindert, wobei verschiedene Subtypen unterschieden werden: Typ I mit verminderter Antigenkonzentration, Typ II mit normaler Antigenkonzentration und der Typ III (nur bei Protein S) mit Reduktion des freien Protein S [101]. Die heterozygoten Formen zeigen nur geringe bis moderate Symptome. Homozygote und compound-Heterozygote werden dagegen mit eher schweren Symptomen unmittelbar nach der Geburt (Purpura fulminans) [43] oder rezidivierende Thrombembolien im frühen Erwachsenenalter mit ungewöhnlicher Lokalisation [46] auffällig, wobei auch [arterielle Thrombosen](#) beschrieben werden.

Die pathogenetische Bedeutung eines Protein-C-/S-Mangels im Zusammenhang mit familiär gehäuft auftretenden Thromboembolien wurde erst in den 80er Jahren entdeckt [21,35,82]; die Folgen des kongenitalen Antithrombin-III-Mangels sind dagegen schon seit den 60er Jahren bekannt [28,73]. Der Mangel von Antithrombin führt zu einer erhöhten Konzentration an Thrombin und damit zu einer vermehrten Fibrinfreisetzung, was frühzeitig einsetzende, rezidivierende Thrombosen vor allem im Zusammenhang mit exogenen Risikofaktoren zur Folge hat. Bisher sind ca. 130 verschiedene Antithrombin-III-Mutationen bekannt [85]. Deutlich häufiger als die hereditären Formen ist ein passagerer oder erworbener Protein-C-, -S- oder Antithrombin-III-Mangel. Dieser ist meist Folge einer Grundkrankheit (z.B. schwere Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom) oder einer medikamentösen Therapie (z.B. Antikoagulation mit Kumarinderivaten, Chemotherapie) [53]. Die Prävalenzen eines Protein-C-, -S- und Antithrombin-III-Mangels in der Bevölkerung sind zum Teil äußerst gering (0,4 %, 0,7-2,3 % und 0,16 %), wobei sie bei Patienten mit manifesten Thrombosen mindestens 10mal höher sind [53].

2. Prothrombinmutation (G20210A)

Die Punktmutation durch Substitution von Guanin durch Adenin am Nukleotid 20210 im nicht-translatierten Bereich des Prothrombingens ist erst seit den 90er Jahren bekannt [69] und führt zu einer vermehrten Synthese sowie Aktivität von Prothrombin und damit zu einem moderat erhöhten Thromboserisiko (relatives Risiko ca. 2,8) [43,46,53,69]. Die Prävalenz der Prothrombinmutation wird mit 2 % angegeben [46,53], bei Süd-Europäern ist sie deutlich höher (3,9 %) als bei Nordeuropäern (1,7 %) und vergleichsweise sehr gering bei Asiaten und der schwarzen Bevölkerung [43,46]. Heterozygote Träger sind bei Thrombosen relativ häufig vertreten und stellen bei Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen mit ca. 6-7 % die **zweithäufigste Thrombophilie** dar [43,46,53,101]. Sie besitzen ein ca. 3- bis 4-fach erhöhtes Thromboserisiko gegenüber Normalpersonen. Homozygote werden oft frühzeitig durch schwerere Thromboseformen auffällig, die aber in der Regel nicht so schwerwiegend sind wie die genannte die Purpura fulminans bei homozygotem Protein-C-/S-Mangel [43]. Nicht selten besteht neben der Prothrombinmutation eine Koinzidenz mit der Faktor-V-Leiden-Mutation, was ähnlich zur gleichzeitigen Einnahme von Kontrazeptiva das Thromboserisiko deutlich erhöht [43,101].

3. APC-Resistenz / Faktor-V-Leiden-Mutation (G1691A)

Bei der APC-Resistenz bleibt die Verlängerung der aktivierten Thromboplastinzeit nach Anreichern von Plasma mit aktiviertem Protein C (APC) aus, was einer Resistenz von Faktor V gegenüber der Inaktivierung durch APC entspricht. 1993 wurde die gehäuft auftretende APC-Resistenz bei Patienten mit familiärer Thromboseeigung erstmals beschrieben [22]. Ihr liegt zu 90-95 % eine Punktmutation im Faktor-V-Gen mit Transition von Guanin zu Arginin an der Nukleotidposition 1691 zugrunde, die ein Aminosäureaustausch von Arginin gegen Glutamin in Position 506 des Faktor-V-Proteins hervorruft [6,109]. Dadurch kommt es zu einer etwa zehnmal langsameren Spaltung und Inaktivierung des mutierten Faktor Va (in Position 506) und VIIIa durch aktiviertes Protein C als beim Faktor-V-Wildtyp, was eine gesteigerte Thrombingenerierung zur Folge hat. Nach dem Ort der Entdeckung wird diese Mutation als Faktor-V-*Leiden*-Mutation bezeichnet. Mit einem Vorkommen von 20-60 % bei Patienten mit venösen Thrombosen zählt sie zu **den häufigsten thrombophilen Gerinnungsstörungen**. Sie wird autosomal-dominant vererbt [22] und weist eine relativ hohe Prävalenz für heterozygote Träger von ca. 2-7 % der kaukasischen Normalbevölkerung auf [80]. Besonders hoch wird sie für Südschweden mit 15 % und den mittleren Osten angegeben; in der nichtkaukasischen Bevölkerung ist die Mutation

dagegen eine Rarität [43]. Heterozygote Merkmalsträger haben ein 5- bis 10-fach erhöhtes Thromboserisiko, bei Homozygoten (Prävalenz: 0,05-0,5 %) ist es um das 50- bis 100-fache erhöht [53].

Klinisch ist die Trägerschaft mehr mit venösen als mit arteriellen Thrombosen assoziiert und zeigt eine besondere Häufung bei Patienten mit Sinusvenenthrombosen [43]. Heterozygote erkranken bereits zwischen dem 15. und 20. Lebensjahr, Homozygote noch eher, wobei deren Thromboserisiko deutlich geringer einzuschätzen ist als das der Carrier anderer homozygoter Inhibitordefekte von Protein C, S oder Antithrombin III [102]. Das gleichzeitige Vorkommen mit anderen hereditären Defekten wie Prothrombinmutation, Protein-S-, -C-, Antithrombin-III-Mangel hat ein erhöhtes Thromboserisiko zur Folge, was sich auch in einer höheren Doppelmutationsrate bei Thrombosepatienten und einem früheren Manifestationsalter widerspiegelt [43,102,108]. Im Zusammenhang mit den klassischen prädisponierenden exogenen Faktoren einer Thrombose wie Immobilität, chirurgische Maßnahmen, Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva, Alter und Übergewicht, sowie auch nach oberen Atemwegsinfekten sind die Auswirkungen des Mutationseffekts besonders deutlich [33,71,93] und führen dann auch häufiger zu [arteriellen Thrombosen](#) [46].

Weitere Ursachen für eine APC-Resistenz mit vergleichbarer klinischer Auswirkung sind seltenere andere Faktor-V-Mutationen (FV-Cambridge-Mutation: FV Arg306Thr; HR2 Haplo-
typ: FV A4070G) [46,85], die EPCR-Mutation - eine 23-bp Insertion am endothelialen Protein-C-Rezeptor-Gen, welche die Protein-C-Aktivierung verlangsamt [29,59,96], ein Protein-S-Mangel /-Dysfunktion, ein erhöhter Faktor-VIII-Spiegel, das Vorliegen eines Lupus Antikoagulans bzw. anderer Antiphospholipid-Antikörper [102], die Einnahme von Kontrazeptiva und eine Schwangerschaft [101].

4. Homocysteinämie

1969 vermutete McCully [58] bereits einen pathogenetischen Zusammenhang zwischen Homocysteinämie und der arteriellen Verschlusskrankheit, was in zahlreichen Studien der Folgejahre bestätigt wurde. Heute gilt ein moderat erhöhter Homocysteinspiegel (15-30 $\mu\text{mol/l}$) als ein gut etablierter unabhängiger Risikofaktor sowohl für eine Arteriosklerose wie für arterielle und venöse Thrombosen [23]. Die Prävalenz in der Normalbevölkerung wird mit etwa 5-15 % angegeben, 13 - 50 % bei manifesten thrombembolischen Erkrankungen [31].

Gründe für die Homocysteinämie liegen in einem gestörten Homocysteinestoffwechsel, der insbesondere von den Kofaktoren Folat, Vitamin B₆ und B₁₂ abhängig ist [7]. Homocystein ist ein Metabolit der essentiellen Aminosäure Methionin, die vor allem über tierische Proteine zugeführt werden muss. Der Homocystein-Abbau erfolgt zum einen durch Remethylierung via 5-Methyl-Tetrahydrofolat als Methylgruppendonator zu Methionin durch die Vitamin B₁₂-abhängige Methionin-Synthase (= Homocystein-Methyl-Transferase (MTR)) oder durch Transsulfuration mit Serin zu Cystein bzw. Glutathion durch die Vitamin B₆-abhängige Cystathionin- β -Synthase (CBS). Eine Schlüsselrolle im Homocystein-Metabolismus kommt der Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) zu, die durch die Reduktion von 5,10-Methylen-tetrahydrofolat den Methylgruppendonator 5-Methyl-Tetrahydrofolat zur Remethylierung von Homocystein bereitstellt. Erhöhte Homocysteinspiegel resultieren demnach entweder aus einem Mangel oder der Malabsorption an Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure oder aus genetischen Defekten der direkt oder indirekt am Homocystein-Abbau beteiligten Enzyme (MTR, CBS, MTHFR).

Die Plasma-Homocystein-Konzentration ist jedoch auch von zellulären Mechanismen wie der Homocysteinproduktion und Plasmafreigabe durch die Endothelzellen abhängig, außerdem von der renalen Clearancefunktion [7,55]. Bei eingeschränkter Leistung der am Homocystein-Metabolismus beteiligten Enzyme kommt es zur intrazellulären Akkumulation von unmetabolisiertem Homocystein, das nach extrazellulär transportiert wird und zu einer funktionellen Beeinträchtigung der Endothelzellen und glattmuskulären Zellen sowie der extrazellulären Matrix führt. Das erhöht einerseits die Koagulabilität und behindert andererseits die Fibrinolyse als wichtigste Faktoren in der Thrombogenese [19]. Die Thrombogenität der Homocystein-Stoffwechselresiduen wird andererseits in der Fähigkeit zur Modifikation der Endothelzellresistenz gegenüber Thrombosen gesehen. Dabei sind die Gewebsfaktorexpression auf Endothelzellen durch oxidativen Stress, die Erhöhung der Thromboxanproduktion und die Förderung des fibrinolytischen Effektes durch Lipoprotein(a) von entscheidender Bedeutung [56].

Der **MTHFR**-Polymorphismus, insbesondere dessen häufigste Mutationen C677T und A1298C führen zu thermolabilen Enzymvarianten mit eingeschränkter enzymatischer Aktivität mit ca. 30 % bei Heterozygoten und 60 % bei Homozygoten für MTHFR C677T [95] und einer daraus resultierenden Homocysteinämie sowie niedrigen Folatspiegeln im Plasma. Diese Mutationen und ihre Auswirkungen auf den Homocystein-Metabolismus werden mit venösen und arteriellen Embolien [38], koronarer Herzkrankheit und spontanen Aborten in Verbindung gebracht [18]. Dabei sind die homozygoten Formen und Doppelmutationen mit ca. 25 % höheren Homo-

cysteinspiegeln belastet als Heterozygote oder Träger des Wildtyps [57]. Die heterozygote Allelfrequenz C677T kommt auch gehäuft bei gesunden Personen vor [2] und wird für westliche Länder mit einer Prävalenz von bis zu 50 % angegeben; bei Afrikanern fehlt sie fast völlig. Homozygote Carrier kommen zu 5-16 % vor [40]. Die MTHFR C677T-Mutation gilt als bedeutendster genetischer Einflussfaktor auf die Homocysteinhomöostase. Andere Autoren dagegen halten nicht das Homocystein, sondern eher die zirkulierende Form der Folsäure, das 5-Methyl-Tetrahydrofolat, für das eigentliche Target des MTHFR-Polymorphismus [19,95].

Aufgrund der relativ hohen Prävalenz der Faktor-V-Leiden-(G1691A)- und der Prothrombinmutation (G20210A) ist das gleichzeitige Auftreten mit einer MTHFR-Mutation nicht selten. Bei derartigen Kombinationsdefekten potenziert sich das Thromboserisiko, dessen Ausmaß in verschiedenen Studien jedoch unterschiedlich bewertet wird [43].

Auch der Polymorphismus des an der Remethylierung zu Methionin beteiligten Enzyms **MTR** A2756G soll zusammen mit dem genannten MTHFR-Polymorphismus ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen haben [36]. Die verminderte MTR-Enzymaktivität hat zwar eine erhöhte Beladung der roten Blutkörperchen mit 5-Methyl-Tetrahydrofolat (sogenanntes „Methyl-Trapping“) zur Folge, führt jedoch nicht zwangsläufig zu einem erhöhten Homocysteinspiegel [36]. Ein genetischer Cystathionin- β -Synthase-Defekt ist sehr selten und vielfältig (am häufigsten **CBS** I278T, G307S, A1224-2C). Er führt ähnlich einem Vitamin B₆-Mangel und nur bei homozygoten Carriern zu einer massiven Homocystein- / Methioninämie sowie Homocystinurie. Personen mit diesem Enzymdefekt werden frühzeitig auffällig durch Linsenektopie, Oligophrenie, Skelettfehlbildungen, Osteoporose, vorzeitige Arteriosklerose und schwere thrombembolische Ereignisse.

Da sich Folat- und Homocysteinspiegel im Plasma invers verhalten und Folat das Risiko für vaskuläre Erkrankungen reduziert, wird eine Folsäuresubstitution ggf. zusammen mit Vitamin B₆- und B₁₂-Gaben zur Prophylaxe risikobehafteter Erkrankungen bzw. zur Absenkung erhöhter Homocysteinspiegel empfohlen. Inwieweit das thrombembolische Risiko dadurch wirklich beeinflusst werden kann, ist noch unklar [84].

5. Persistierend erhöhter Faktor VIII

Auch ein persistierend erhöhter Faktor VIII führt zu einer Hyperkoagulabilität. Im Blut ist der Faktor VIII an den von Willebrand Faktor gebunden und führt nach Aktivierung durch Thrombin

zu einer vielfach beschleunigten Aktivierung von Faktor X durch den Faktor IXa und wirkt damit prokoagulatorisch. Ein persistierend erhöhter Faktor VIII geht mit einem ca. 5-fach erhöhten Risiko für Erst-Thrombosen einher; für Rezidivthrombosen wird sogar ein 7-faches Risiko angegeben. Die persistierende Faktor VIII-Erhöhung ist angeboren und kommt familiär gehäuft vor, jedoch ist noch kein genetisches Korrelat dafür gefunden worden [101]. Die Prävalenz in der Normalbevölkerung liegt bei ca. 11 %, wobei hier ein Faktor-VIII-Spiegel von über 150 % in 3-monatigen Vergleichsmessungen vorliegen muss [53,101]. Davon sind passagere z.B. post-thrombotische Erhöhungen abzugrenzen, bei denen der Faktor VIII noch bis zu zwei Monate im Sinne einer Akute-Phase-Reaktion erhöht bleibt. Andererseits sind erhöhte Spiegel im höheren Lebensalter und bei Frauen gegenüber Männern in Betracht zu ziehen [101]. Bei Patienten mit manifesten venösen Thrombosen wird ein persistierend erhöhter Faktor VIII in ca. 20-30 % der Fälle vorgefunden [53].

6. Glykoproteine und Lipoprotein(a)

Glykoprotein-Polymorphismen werden mit retinalen Venenthrombosen und arteriellen thromboembolischen Ereignissen wie einem akuten Myokardinfarkt oder einem Schlaganfall in Verbindung gebracht [74]. Der Glykoproteinkomplex Ia-IIa (ähnlich dem Glycoproteinkomplex GPIIb/IIIa) stellt an der Thrombozytenoberfläche den Hauptrezeptor zur Kollagenbindung dar und ist in die Adhäsion verschiedener aktivierter Plättchen an die subendotheliale Matrix involviert. Die Expression des Rezeptors und seine Aktivierung stellen den finalen Schritt auf dem gemeinsamen Weg der Plättchenaktivierung dar, der via Fibrinogenbindung zur Plättchenaggregation führt. Die Punktmutation C807T im Glykoprotein-Ia-Gen oder auch die C196T-Substitution im Exon 2 des GPIIIa-Gens hat eine erhöhte Kollagenrezeptordichte auf den Thrombozytenoberfläche zur Folge und bewirkt eine verstärkte Adhäsion aktivierter Plättchen gegenüber Kollagen Typ I und III [19,75]. Der Plättchen-GPIIb/IIIa-Rezeptor-Polymorphismus hat in der Normalbevölkerung eine Prävalenz von 1-2 %, bei heterozygoten KHK-Risikopatienten 24 % [16]. Die Mutationen im Glykoprotein-Ia- und IIIa-Gen stellen nicht nur etablierte Risikofaktoren eines akuten Myokardinfarkts junger Patienten dar, sondern fanden sich auch gehäuft bei Hörsturzpatienten wieder [19,74].

Lipoprotein(a) besteht als Dimer aus einem LDL-Molekül, das via Disulfid-Brückenbindung an das Apolipoprotein(a) gekoppelt ist. So erreicht es eine ausgesprochene Strukturhomologie zum fibrinolytisch wirkenden Plasminogen und kann so die Fibrinolyse inhibieren. Erhöhte Lipo-

protein(a)-Werte sind angeboren und durch diätetische oder medikamentöse Maßnahmen kaum beeinflussbar. Lipoprotein(a) wirkt vor allem zusammen mit LDL-Cholesterol atherogen und stellt einen etablierten unabhängigen Risikoparameter für die koronare Herzkrankheit und den thrombotischen Verschluss aortokoronarer Bypässe dar [5].

1.2.2. Erworbene Risikofaktoren

1. Antiphospholipid-Antikörper

Antiphospholipid-Antikörper bestehen aus einer heterogenen Gruppe erworbener Auto-Antikörper (IgG, IgM, IgA), die sich gegen negativ geladene Phospholipid-Protein-Komplexe richten [53]. Zu den bedeutendsten zählen das **Lupus-Antikoagulans**, die Anti-Cardiolipin- und die β_2 -Glycoprotein-I-Antikörper. Die wiederholte Nachweisbarkeit in zwei Screeningtests und zwei Bestätigungstests sowie das klinische Bild mit rezidivierenden arteriellen oder venösen thrombotischen Ereignissen und Aborten (nach der 10. Schwangerschaftswoche oder einem Abortus praematurus vor der 34. Schwangerschaftswoche infolge Plazentainsuffizienz, HELLP-Syndrom oder (Prä-) Eklampsie) führen nach den Sapporo-Kriterien [62] zur Diagnose eines Antiphospholipid-Syndroms. Unabhängig von **primären, idiopathischen Formen** ohne autoimmune Grunderkrankung können verschiedenste Krankheiten mit einem **sekundären, erworbenen** Antiphospholipid-Syndrom einhergehen. Dazu zählen rheumatische Erkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematodes, M. Sjögren, Arteriitis temporalis, rheumatoide Arthritis), Malignome, Infektionserkrankungen (z.B. HIV, Hepatitis C) oder medikamentös induzierte Formen (z.B. durch Chlorpromazin oder Phenytoin). In vitro führt das Lupus-Antikoagulans namensgebend zur Verlängerung der phospholipidähnlichen Gerinnungstests (aPTT), was in vivo jedoch eine thrombogene Wirkung besitzt. Die Bestimmung von Antiphospholipid-Antikörpern ist bei rezidivierenden Thrombosen insbesondere bei jungen Patienten, bei wiederholten Aborten, venösen oder arteriellen Thrombosen aber auch bei ungewöhnlicher Lokalisation (z.B. axillär, portal, renal, retinal), Autoimmunerkrankungen, verlängerter aPTT und Thrombozytopenie angezeigt. Antiphospholipid-Antikörper haben in der Normalbevölkerung eine Prävalenz von 1-2 % mit einem etwa 9-fach erhöhtem Thromboserisiko; in Kollektiven mit venösen Thromboembolien sind sie in 5-15 % nachweisbar [53]. Aufgrund des auch nur passageren Vorkommens der Antiphospholipid-Antikörper bedarf es mehrerer Bestätigungstests im Mindestabstand von 12 Wochen.

2. Fibrinogen, Cholesterol

Hyperfibrinogenämie und Hypercholesterolämie sind anerkannte Risikofaktoren kardiovaskulärer und atherothrombotischer Erkrankungen [75]. **Fibrinogen** ist eine essentielle Komponente der Blutgerinnung und von besonderer Bedeutung für die rheologischen Eigenschaften des Blutflusses und die Thrombozytenaggregation. Eine erhöhte Plasmakonzentration führt zu einer gesteigerten Blut-/ Plasmaviskosität und erhöht die Erythrozytenaggregationsneigung [65,88,91]. Für Fibrinogen sind auch einige Polymorphismen bekannt (z.B. A α 312, BclI, Dusart, HAEIII), die eine prothrombotische und hyperkoagulable Wirkung über die Erhöhung der Gerinnungsstabilität haben sowie zu erhöhten Fibrinogenspiegeln mit einem höheren kardiovaskulären Risiko führen [75].

Erhöhtes LDL- und niedriges HDL-**Cholesterol** zählt zu den prädiktivsten Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen. So steigert eine Hypercholesterolämie das Thrombozytenaggregationspotential und hemmt die NO-Freisetzung an den Endothelzellen, was die arteriellen Autoregulationsmechnismen auf lokale Mediatoren stört und damit den Blutfluss beeinträchtigt [88,90]. Neben diesen passageren Effekten hat die Hypercholesterolämie zusammen mit der Hyperfibrinogenämie auch Langzeiteffekte auf die Gefäßwände, so auf die Plaquesbildung und -stabilisierung sowie das Koagulationssystem [75].

2. Material und Methode

2.1. Auswahl der Thrombophilieparameter

Manifeste venöse Thrombembolien kommen zu 60 % in Assoziation mit erworbenen oder hereditären Thrombophilieparametern vor [53]. Dazu zählen - geordnet nach ihrer Prävalenz - die APC-Resistenz, die in der Regel durch die Faktor-V-Leiden-Mutation hervorgerufen wird, eine persistierend erhöhte Faktor-VIII-Aktivität, die alimentäre oder kongenitale Homocysteinämie, die Prothrombinmutation G20210A, die Antiphospholipid-Antikörper im Rahmen eines Antiphospholipid-Syndroms sowie der Mangel an Protein C, S oder Antithrombin III [53].

Da eine erhöhte Inzidenz von Hörstürzen in Kollektiven tiefer Beinvenenthrombosen bekannt ist [60], sollten die Thrombophilieparameter in Analogie zur Thrombophiliediagnostik nun auch bei Hörsturzpatienten im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie untersucht werden. Dazu wurden von den genannten 8 häufigsten Thrombophilieparametern unter Berücksichtigung ihrer **Prävalenzen bei Thrombosepatienten**, ihres relativen Risikos und der Verfügbarkeit im Routinelabor die folgenden **5 Parameter für ein Thrombophilie-Screening** ausgewählt (**Tab. 1**):

- **APC-Resistenz,**
- **Homocysteinämie,**
- **Prothrombinmutation**
- **Protein-C-Mangel**
- **Protein-S-Mangel**

Bei der Parameterauswahl wurde auf die Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität und die Antiphospholipid-Antikörper aufgrund ihres redundanten Bestätigungsbedarfs sowie auf Antithrombin III wegen seiner geringen Prävalenz verzichtet.

Thrombophilieparameter	Prävalenz in Normalbevölkerung (%)	Prävalenz bei venösen Thrombosen (%)	relatives Thromboserisiko
APC-Resistenz/ F-V-Leiden	7	10-64	5-10
persistierend erhöhter F VIII	11	20-30	5
Homocysteinämie	6	18-25	2,5
Prothrombinmutation	2	6-18	3
Antiphospholipid-Antikörper	1-2	5-15	9
Protein-C-Mangel	0,4	2-5	7-10
Protein-S-Mangel	0,7-2,3	1-7	5-11,5
Antithrombin-III-Mangel	0,16	1	20-50

Tab. 1: Die Prävalenzen der bedeutendsten Thrombophilieparameter in der Normalbevölkerung und bei venösen Thrombosen sowie deren relatives Thromboserisiko [53]; Die Angaben zur Faktor-V-Leiden- und Prothrombinmutation beziehen sich nur auf heterozygote Merkmalsträger.

2.2. Auswahl der Hörsturzpatientengruppe

In die Hörsturzpatientengruppe konnten genau 100 Patienten der HNO-Klinik Potsdam eingebunden werden, die unabhängig vom Ausprägungsgrad des Hörsturzes eine stationäre Infusionstherapie erhalten haben. Dabei wurden sowohl Erstereignisse als auch Rezidivhörstürze berücksichtigt, beidseitige Formen jedoch nicht. Einbezogen wurden ausschließlich idiopathische Hörstürze; symptomatische Formen wie bei Neuroborreliose, multipler Sklerose, Akustikusneurinome, infektiös-toxische, psychogene oder postoperative/posttraumatische Formen, Rupturen der Rundfenstermembran, Morbus Ménière oder Otosklerose, Patienten mit Neoplasien und ein Fall eines Morbus Fabry wurden von der Studie ausgeschlossen. Patienten, die im Sichtszeitraum erneut wegen eines Hörsturzes behandelt wurden, fanden in der Studie dann keine Berücksichtigung mehr. Des Weiteren konnten Patienten mit laufender Antikoagulantientherapie wegen der Auswirkung auf die Protein-C- und S-Aktivitätsbestimmung ebenfalls nicht mit einbezogen werden.

2.3. Auswahl der Kontrollgruppe

Als Vergleichsgruppe dienten 84 freiwillige ohrgesunde Patienten, die zu Standardoperationen wie z.B. Nasenseptumkorrekturen, Nasennebenhöhlen-Operationen, Tonsillektomien, diagnostischen Lymphknotenentfernungen etc. in der HNO-Klinik Potsdam aufgenommen wurden. Diese rekrutierten sich aus dem gleichen territorialen Einzugsgebiet der Klinik wie auch die Hörsturzpatienten. Für die Klientel der Vergleichsgruppe galten die gleichen Ausschlusskriterien wie für die Hörsturzpatientengruppe. Außerdem wurden hier Patienten mit Zustand nach ein oder mehreren Hörsturzereignissen, rasch progredienten Schwerhörigkeiten, vorbestehende chronische Schwerhörigkeiten unklarer oder kongenitaler Genese sowie vestibuläre Störungen jeglicher Art ausgeschlossen. Personen mit malignen Tumoren in der Jetzt- oder Eigenanamnese wurden wegen möglicher paraneoplastischer Phänomene ebenfalls nicht berücksichtigt. Ausgeschlossen wurden außerdem Patienten mit manifesten arteriellen und venösen Thombosen oder Embolien in der Krankengeschichte, sowie solche mit einer Dauermedikation mit Antikoagulantien infolge prädisponierender Erkrankungen.

2.4. Auswahl klinischer Daten und kardiovaskulärer Risikofaktoren

Bei allen Patienten wurden allgemeine Daten wie **Alter** und **Geschlecht** erfasst. Außerdem sind anamnestische Daten einbezogen worden, die der Abschätzung des vaskulären Risikoprofils dienen sollten. Dazu zählten:

- ein medikamentös behandelter **Hypertonus** und **Diabetes mellitus**,
- das **Rauchverhalten**,
- manifeste **arteriosklerotische Erkrankungen** (z.B. peripher-arterielle Verschlusskrankheit, Angina pectoris bzw. abgelaufener Myokardinfarkt oder Zustand nach aortokoronarem Bypass),
- ein besonderes **arteriosklerotisches Risiko** (mehrere vaskuläre Risikofaktoren gleichzeitig, unter Berücksichtigung pathologischer Doppler- oder MRT-Befunde) ohne eine manifeste Erkrankung
- **thrombembolische Ereignisse** (z.B. Lungenarterienembolie, tiefe Beinvenenthrombose) in der Eigenanamnese

- ein besonderes **Thromboserisiko** (maligne Erkrankung, Varikosis, Kontrazeptivaeinnahme bei Raucherinnen, Zustand nach Herzklappenersatz oder manifeste Thrombose).

Die Hörsturzpationen wurden zusätzlich nach den Begleitsymptomen, der betroffenen Seite, einem Primär- oder Rezidivereignis und nach der Zeit zwischen Symptom- und Behandlungsbeginn analysiert.

2.5. Audiogramm

Alle Reintonaudiogramme wurden am Aufnahmetag durch examinierte Audiometristen aufgezeichnet. Zur Einschätzung des Hörsturzausmaßes erfolgte ein frequenzbezogener Vergleich mit der kontralateralen Seite bzw. bei einem Vorschaden ipsilateral nach Abschluss der Behandlung.

2.6. Untersuchungsmaterial und Laboranalyseverfahren

Die Blutentnahme zur Bestimmung der benannten 5 thrombembolischen Parameter erfolgte bei beiden Patientengruppen nüchtern am nächsten Morgen nach stationärer Aufnahme durch Venenpunktion. Die Blutproben wurden unmittelbar nach Entnahme dem Labor zur weiteren Thrombophiliediagnostik übergeben.

2.6.1. Protein-C-Aktivitätsbestimmung

Prinzip: Protein C der Patientenprobe wird mit einem spezifischen Protein-C-Aktivator gemischt und inkubiert. Die so gebildete Enzymmenge wirkt auf ein chromogenes Substrat ein. In einem **kinetischen Test** wird anschließend die Extinktionszunahme bei 405 nm im 60 Sekundenabstand zweimal abgelesen und gemittelt. Die Protein-C-Aktivität ergibt sich dabei aus dem Extinktionsquotienten von Proben- zu Bezugsplasma multipliziert mit der Sollaktivität des Bezugsplasmas.

Bestimmung: mit Hilfe des Berichrom® -Kits der Firma Dade Behring GmbH, Marburg, Deutschland

Referenzbereich: 60-130 % der Norm

2.6.2. Protein-S-Aktivitätsbestimmung

Prinzip: Protein S steigert als Kofaktor des aktivierten Protein C dessen gerinnungshemmende Wirkung. Dabei ist die verlängerte Gerinnungszeit eines mit Faktor Va angereicherten Systems proportional zur Aktivität von Protein S (**Clotting-Test**). Ist die Aktivität erniedrigt, kann die Protein S-Konzentration mit einem **immunologischen Test** (ELISA oder Immun-Turbidimetrie) zur Differenzierung zwischen Typ I- (Synthesestörung) und Typ II- (Funktionsstörung) bzw. Typ III-Mangel (vermindertes freies Protein S) bestimmt werden.

Bestimmung: mit Hilfe des Testbestecks der Firma Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland

Referenzbereich: für Frauen: 50-120 % der Norm; für Männer: 65-145 % der Norm

2.6.3. Bestimmung der Prothrombinmutation G20210A

Das Prinzip beruht auf einer Genotypisierung mittels **Polymerasekettenreaktion** (PCR), womit sicher zwischen heterozygoten und homozygoten Merkmalsträgern unterschieden werden kann. Dazu werden zunächst nach Isolierung der DNA aus Patientenblut die zu genotypisierenden Allele einer Probe in einem Reaktionsansatz vervielfältigt. Die Ergebnisse der Reaktion können durch eine Agarose-Gelelektrophorese ausgewertet werden: beim Wildtyp mit beiden Allelen (homozygoter Wildtyp) entsteht die Bande 140 bp, bei je einem mutierten und einem Wildtyp-Allel (heterozygote Konstellation) eine Doppelbande (140 bp/180 bp), bei zwei mutierten Allelen (homozygote Konstellation) die 180 bp-Bande. Zur zweifelsfreien Zuordnung der Banden wird eine heterozygote Probe als Positivkontrolle mitgeführt.

Bestimmung: mit Hilfe des attomol[®] Faktor II Quicktype Testkits der Firma Molekulare Diagnostika GmbH, Bronkow, Deutschland.

2.6.4. Bestimmung der APC-Resistenz / Faktor-V-Mutation

Prinzip: Die APC-Resistenz erfolgt zunächst **phänotypisch** durch einen funktionellen Test, bei dem das Verhältnis aus der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) im Plasma mit und ohne Zugabe von aktiviertem Protein C (APC) ermittelt wird. Der Quotient (APC-Ratio) beschreibt das Ausmaß der APC-induzierten aPTT-Verlängerung. Bei Vorliegen einer APC-Resistenz kommt es unter Zugabe von APC nicht zu einer Verlängerung der Gerinnungszeit auf mehr

als das Doppelte, sodass die erwartete Ratio von über 2,2 auf Werte zwischen 1,5 und 2,2 (heterozygote Faktor-V-Mutation) oder sogar unter 1,5 (homozygote Faktor-V-Mutation) fällt. Ist die APC-Resistenz im funktionellen Test auffällig, erfolgt im Anschluss daran der **genanalytische** Nachweis der Faktor-V-Mutation (G1691A) unter Verwendung einer PCR, wodurch sich heterozygote von homozygoten Defekträgern unterscheiden lassen.

Referenzbereich: 2,2 – 3,5 (Ratio)

2.6.5. Homocystein-Bestimmung

Prinzip: Homocystein liegt in freier und proteingebundener Form vor. Um das Gesamt-Homocystein zu bestimmen, wird zunächst in der Probenvorbereitung der albumingebundene Anteil (ca. 70 %) durch einen Reduktionsschritt aus seiner Proteinbindung freigesetzt und nach einem Fällungsschritt einer Vorsäulenderivatisierung unterzogen. Anschließend wird das (Gesamt-) Homocystein in ein fluoreszierendes Produkt umgesetzt und dann mittels einer isokratischen HPLC (Hochdruckflüssigkeitschromatographie) mit Fluoreszenzdetektion quantitativ bestimmt. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in der hochspezifischen Bestimmung des Homocysteins, was aufgrund der großen strukturellen Ähnlichkeit z.B. gegenüber Cystein in herkömmlichen Immunoassays (infolge Kreuzreaktion) nicht gelingt. Von besonderer Bedeutung ist bei der Homocystein-Bestimmung die Präanalytik, da längere Standzeiten nach der Blutentnahme zu einem Anstieg der Homocystein-Konzentration führen.

Referenzbereich: 5 - 15 $\mu\text{mol/l}$

2.7. Statistische Auswertung

Im Rahmen der **deskriptiven Analyse** von Stichprobenmerkmalen und thrombembolischen Parametern wurden bei qualitativen Merkmalen absolute Häufigkeits- bzw. Prozentangaben gemacht, bei quantitativen Merkmalen Mittel-/Medianwerte und Standardabweichungen angegeben.

X²-Tests dienen dazu, die Verteilung von dichotomen Stichprobenmerkmalen wie z.B. Raucher und Nicht-Raucher, Diabetiker und Nicht-Diabetiker sowie die thrombembolischen Parameter (pathologisch oder nicht pathologisch) in Hörsturz- und Kontrollgruppe zu vergleichen. Bei den metrisch-skalierten, normalverteilten Merkmalen wie Alter und Protein C- bzw. -S-Aktivitäten konnten mit **t-Tests** Mittelwertdifferenzvergleiche zwischen den unabhängigen Stichproben (Hörsturz- und Kontrollgruppe) durchgeführt werden. Mit Hilfe von **U-Tests** sollte gezeigt werden, ob sich die gleichverteilten und voneinander unabhängigen APC-Ratios oder die Homocysteinspiegel von Hörsturz- und Kontrollgruppe signifikant voneinander unterscheiden.

Partielle Korrelationen für Protein C und S sowie APC-Ratio wurden angewandt, um eventuelle Scheinkorrelationen durch Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsverteilung aufzudecken. **Multivariate logistische Regressionsanalysen** wurden unter Adjustierung nach arteriosklerotischen Risikoparametern, manifesten Erkrankungen und den einzelnen thrombembolischen Risikoparametern durchgeführt, um unabhängige Risikoparameter für die Hörsturzerkrankung zu ermitteln. Dabei bemisst der **Regressionskoeffizient β** als Steigungswert (positiv oder negativ) den jeweiligen Einfluss des untersuchten Parameters auf die Hörsturzerkrankung unter Konstanthalten aller anderen konkurrierenden Parameter. Die **Odds Ratios** wurden mit einem 95%igen Konfidenzintervall für alle prothrombotischen Parameter sowie die arteriosklerotischen Parameter und deren Erkrankungen angegeben. Für die Hörsturz-Subgruppen (jünger als 40 Jahre oder Hörverlust ≥ 60 dB) sind gleiche Analyseverfahren angewandt worden.

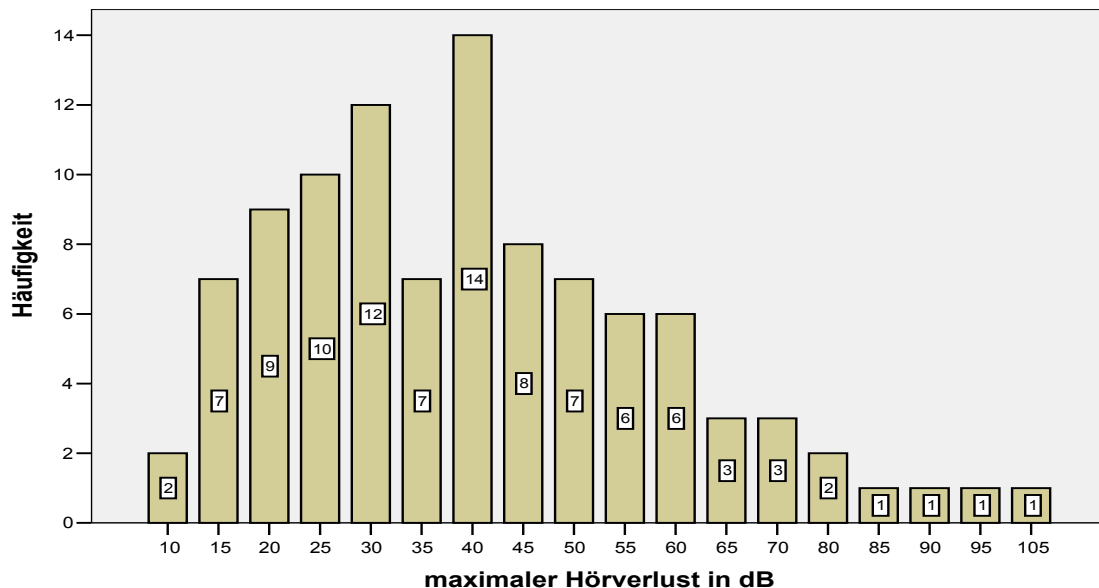
Alle Wahrscheinlichkeiten wurden 2-seitig ausgegeben und bei $p < 0,05$ **statistische Signifikanz** angenommen. Die statistische Analyse ist mit der Software von Statistical Package for Social Sciences für Windows Version 13 (SPSS 13 - student version) und die partiellen Korrelationen mit der Vollversion 15 durchgeführt worden.

3. Ergebnisse

3.1. Die Hörsturzanalyse anhand des Audiogramms

3.1.1. Ausprägungsgrad der Hörsturzergebnisse

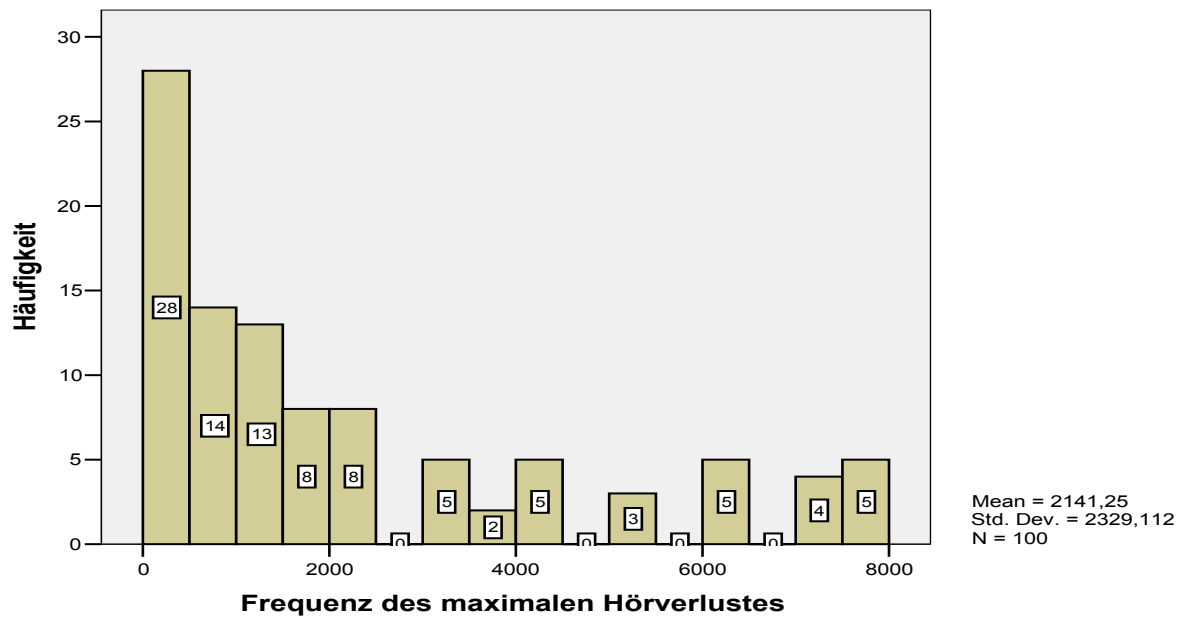
Der bei den Hörsturzpacienten erlittene maximale Hörverlust für bestimmte Frequenzen lag durchschnittlich bei ca. 40 dB ($40,55 \text{ dB} \pm 19,513$) und reichte von 10 dB (zwei Patienten) bis zum völligen Verlust des Hörempfindens in einigen Frequenzen bei vorbestehender Normakusis. Die in der nachfolgenden **Grafik 1** aufgeführten **maximalen** Hörverluste ergeben sich aus der größten Differenz der Knochenleitungsschwellen bzw. Fühlwerte beider Seiten. Bei offensichtlichem Vorschaden oder bereits ertaubter Gegenseite wurden als Referenz die Knochenleitungsschwellen nach Therapieabschluss oder - sofern vorhanden - aus Voraudiogrammen herangezogen.



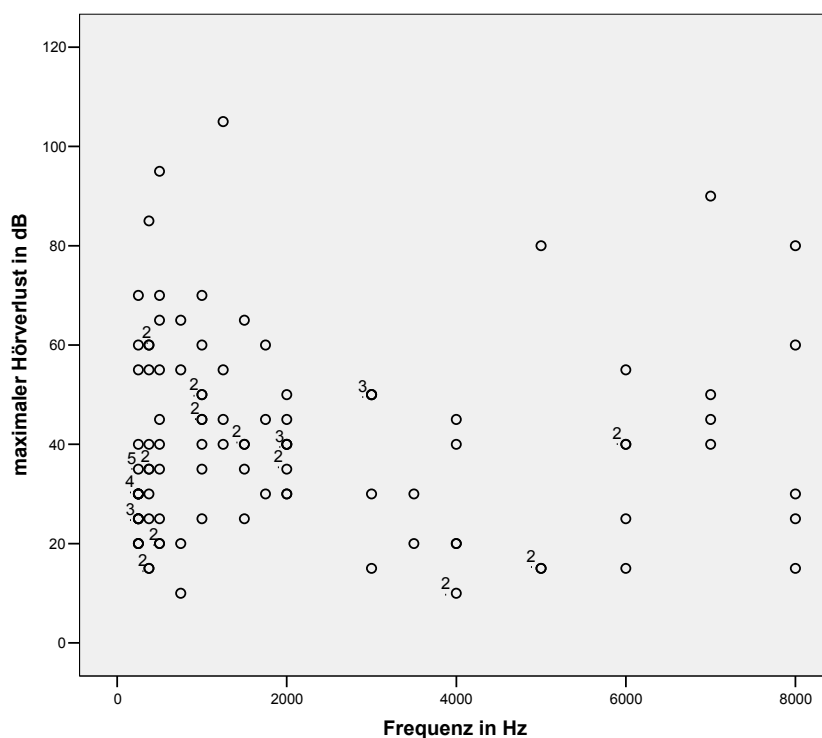
Grafik 1: Die Häufigkeitsverteilung der Hörsturzgrade zeigt, dass mehrheitlich Hörstürze mit einem maximalen Hörverlust von 30-40 dB Eingang in die Studie fanden.

3.1.2. Frequenzanalyse der Hörsturzereignisse

In der Frequenzanalyse wurden diejenigen Frequenzen ermittelt, bei denen der stärkste Hörverlust zu verzeichnen war. Auch bei pantonalen Hörstürzen konnte jeweils eine Frequenz festgelegt werden, die am stärksten betroffen war. Die in der Studie eingeschlossenen Hörstürze hatten ihr punctum maximum am häufigsten zwischen 250 und 2000 Hz (siehe **Grafik 2**) und betrug dabei mehrheitlich 30-40 dB (siehe **Grafik 1** und **3**).



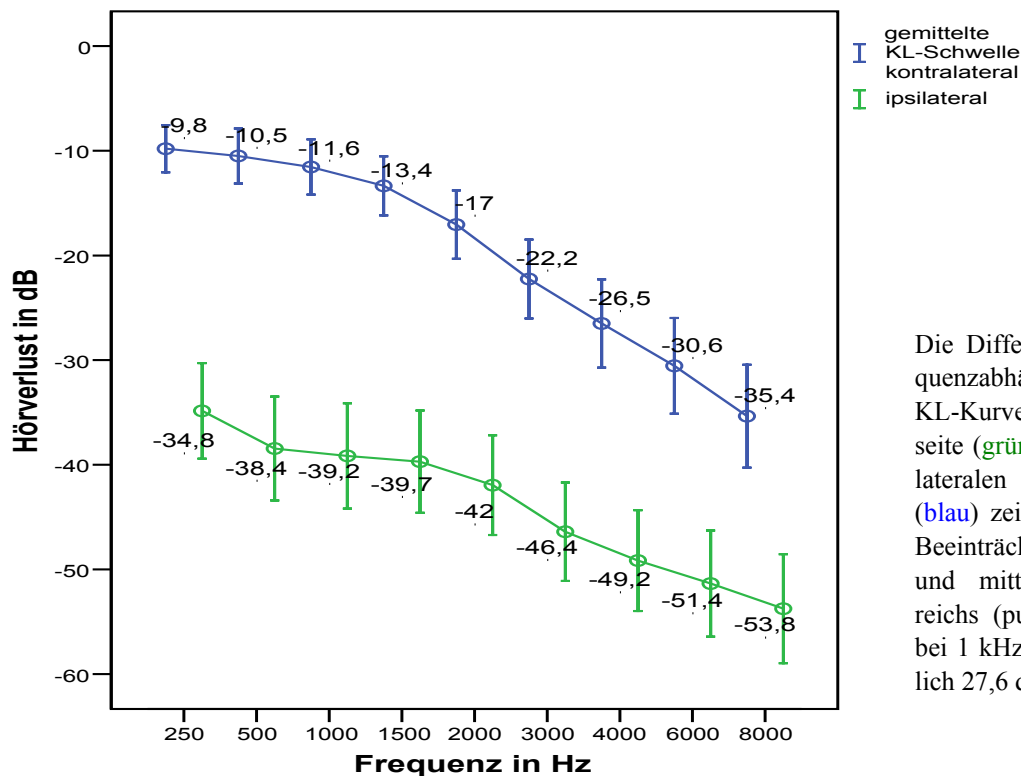
Grafik 2: Die Häufigkeitsverteilung der am stärksten betroffenen Frequenzen zeigt eine besondere Häufung vor allem im tief- und im mittelfrequenten Bereich.



Grafik 3: Die frequenzbezogene Häufigkeitsverteilung maximaler Hörverluste:

Der jeweils stärkste Hörverlust ist am häufigsten im tief- und mittelfrequenten Bereich von 500 - 2000 Hz angesiedelt und beträgt meistens zwischen 30 und 40 dB maximal. Die Anzahl der Patienten mit gleicher Frequenz-Hörverlust-Kombination wurden im Diagramm entsprechend gekennzeichnet (2-5).

Nach Auftragen der frequenzbezogenen Durchschnitts-Knochenleitungsschwellen der gesunden Gegenseite (blau) zusammen mit den gemittelten Schwellen der Hörsturzseite (grün) widerspiegelt der Abstand der beiden Kurven das frequenzspezifische mittlere Ausmaß des eingetretenen Hörverlustes. Auch hier wird die stärkere Beeinträchtigung des tief- und mittelfrequenten Bereichs (500 bis 2000 Hz mit punctum maximum bei 1000 Hz: durchschnittlich 27,6 dB Hörverlust) deutlich.



Die Differenz aus den frequenzabhängig gemittelten KL-Kurven der Hörsturzseite (grün) und der kontralateralen (Referenz-)Seite (blau) zeigt eine besondere Beeinträchtigung des tief- und mittelfrequenten Bereichs (punctum maximum bei 1 kHz mit durchschnittlich 27,6 dB).

Grafik 4: Darstellung des frequenzbezogenen mittleren Hörsturzausmaßes aller einbezogenen Patienten

3.2. Allgemeine Stichprobenbeschreibung

3.2.1. Hörsturzgruppe

Die Hörsturzgruppe umfasste 100 Patienten mit 79 Erstereignissen und 21 Rezidivhörstürzen, bei denen jeweils alle 5 Thrombophiliefaktoren untersucht wurden. Der **Alters**durchschnitt betrug $55,34 \pm 16,105$ Jahre; die **Geschlechtsverteilung** war bei geringem Frauenüberhang mit 54 % einigermaßen ausgewogen. Beide **Seiten** waren etwa gleich häufig betroffen: 47 Patienten

erlitten den Hörsturz rechts, 53 Patienten links. Mehr als die Hälfte der Hörsturzpazienten (57) wurde innerhalb von 48 Stunden nach **Symptombeginn** stationär aufgenommen. Die Blutentnahme zur Thrombophiliediagnostik erfolgte bei zwei Drittel der Patienten (65) innerhalb von 72 Stunden, durchschnittlich $4,63 \pm 7,318$ Tage nach dem angegebenen Hörsturzereignis.

Bei einem Drittel der Hörsturzpazienten war die Hörminderung das einzige Symptom des Hörsturzes. Als häufigstes **Begleitsymptom** wurde Tinnitus angegeben (65/100 Patienten), 9 davon hatten zusätzlichen Schwindelbeschwerden. Bei nur zwei Patienten war Schwindel das einzige Begleitsymptom. In der bei allen Hörsturzpazienten zur Abgrenzung von anderen Krankheitsbildern durchgeführten Vestibularisdiagnostik zeigte sich bei den 11 Patienten mit Schwindelbeschwerden nur in einem Fall ein gleichzeitiger ipsilateraler Vestibularisausfall und bei drei weiteren Patienten eine am ehesten vorbestehende, kompensierte vestibuläre Untererregbarkeit der gleichen Seite. Unter den Hörsturzpazienten ohne Schwindelbeschwerden konnten 13 symptomlose Untererregbarkeiten ipsi- oder kontralateral festgestellt werden und zwei zentral-vestibuläre Störungen.

Begleitsymptome	Vestibularisprüfung					Σ
	unauffällig	kompensierte Untererregbarkeit ipsilateral	kompensierte Untererregbarkeit kontralateral	zentrale Vestibularisstörung	Vestibularisausfall ipsilateral	
keine	27	4	2	0	0	33
Tinnitus	47	1	6	2	0	56
Tinnitus + Schwindel	6	2	0	0	1	9
Schwindel	1	1	0	0	0	2
Σ	81	8	8	2	1	100

Tab. 2: Die Analyse der Begleitsymptome in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Vestibularisdiagnostik:

3/11 Patienten mit gleichzeitig angegebenem Schwindel hatten eine kurzfristige Irritation bei einem kompensierten peripher-vestibulären Vorschaden und bei 1/11 Patienten ließ sich ein zeitgleicher ipsilateraler Vestibularisausfall nachweisen.

Doppler-Sonographien der großen Halsgefäße wiesen in 8 Fällen Pathologien auf: 3 mit Zeichen einer generalisierten Arteriosklerose, drei mit umschriebenen Plaques und zwei mit lokalisierten Stenosen (A. carotis interna bzw. vertebralis).

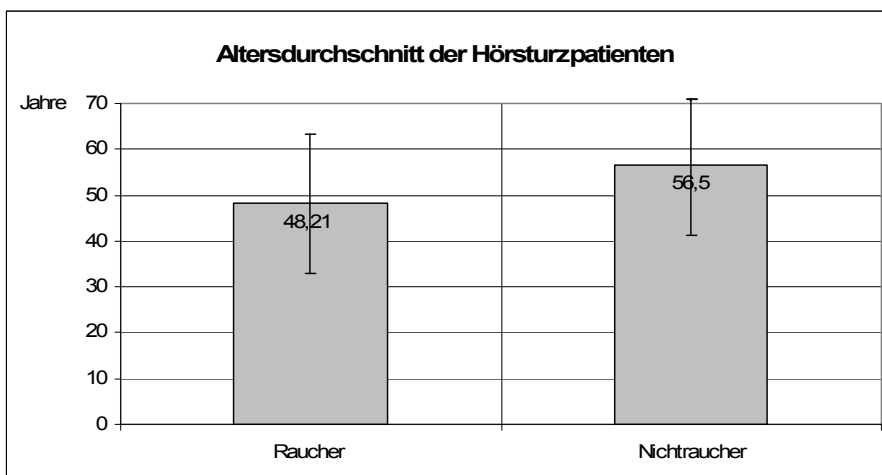
Um insbesondere Akustikusneurinome auszuschließen, ist bei 60 Hörsturzpazienten eine **MRT**-Untersuchung veranlasst worden, wovon 13 (21,7 %) arteriosklerotische zerebrale Veränderungen aufwiesen (7 Mikroangiopathien, 5 lakunäre Defekte, 1 Marklagergliose).

Tab. 3:

Häufigkeitsanalysen in der Hörsturzgruppe: Geschlecht, Seitenverteilung, Begleitsymptome, Vestibularis – Störung, pathologische Doppler- und MRT-Befunde

klinische Analyse der Hörsturzgruppe		100 % (n=100)
Geschlecht	männlich	46 % (46)
	weiblich	54 % (54)
Seite	rechts	47 % (47)
	links	53 % (53)
Begleitsymptom	alleiniger Tinnitus	56 % (56)
	alleiniger Schwindel	2 % (2)
	Tinnitus + Schwindel	9 % (9)
Vestibularisstörung	alt/neu/zentral	19 % (19)
Doppler	pathologisch	8 % (8)
MRT	durchgeführt	60 % (60)
	mit Mikroangiopathien	21,7 % (13/60)

Unter den Hörsturzpatienten befanden sich 14 Raucher mit einem Durchschnittsalter von 48,21 Jahren ($\pm 14,316$), wovon zwei nur gelegentlich rauchten. Demgegenüber lag das Manifestationsalter bei den Nichtrauchern mit durchschnittlich 56,50 Jahren ($\pm 16,156$) deutlich höher ($p = 0,074$ im 2-seitigen t-Test für unabhängige Stichproben gleicher Varianz).

**Grafik 5:**

Vergleich des Hörsturz-Manifestationsalters in Abhängigkeit vom Raucher- / Nichtraucher-Status:

Bei Rauchern besteht der Trend, deutlich früher einen Hörsturz zu erleiden als bei Nichtrauchern.

Im Vergleich von Rauchern (14) und Nichtrauchern (86) war der Rezidivhörsturzteil bei Rauchern größer (4/14; 28,6 %) als bei Nichtrauchern (17/86; 19,8 %) ($p = 0,485$ im 2-seitigen χ^2 -Test).

	Hörsturzpazienten		Σ
	Erstereignis	Rezidive	
Nichtraucher	69 (80,2 %)	17 (19,8 %)	86
Raucher	10 (71,4 %)	4 (28,6 %)	14
Σ	79	21	100

Tab. 4:

Die Verteilung von Hörsturz-Rezidiven und -Erstereignissen unter Rauchern und Nichtrauchern: Der Rezidiv-Hörsturzteil ist bei Rauchern höher (28,6 %) als bei Nichtrauchern (19,8 %).

Bei 53 % der Patienten bestanden anamnestisch manifeste **arteriosklerotische Erkrankungen** und / oder zumindest **Risikofaktoren** wie Diabetes mellitus, Hypertonus oder Zigarettenkonsum. Bezieht man die pathologischen Doppler- und MRT-Befunde mit ein, erhöht sich das auf 64 % der Hörsturzpazienten. Manifeste arteriosklerotische Erkrankungen (12) reichten von einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (1) über eine koronare Herzkrankheit (5), Zustand nach akutem Myokardinfarkt (5) bis zum Zustand nach ischämischem Schlaganfall (1). Ein erhöhtes arteriosklerotisches Risiko (mehr als ein positiver Risikofaktor ohne manifeste Erkrankung) wiesen 16 Hörsturzpazienten auf. Bei 38 % der Patienten bestand ein Hypertonus, bei 12 % ein insulinabhängiger und bei 7 % ein diätetisch eingestellter Diabetes mellitus.

Ein Patient berichtete über eine bereits stattgehabte Lungenembolie, 7 weitere Patienten wiesen ein erhöhtes **Thromboserisiko** auf: Zustand nach maligner Erkrankung (4), Zustand nach Herzklappenersatz (1), bestehende Varikosis (1), Raucherin mit gleichzeitiger Einnahme von Kontrazeptiva (1).

Stichprobenmerkmale	Hörsturzgruppe 100 % (n = 100)	Kontrollgruppe 100 % (n = 84)	χ^2 -Test p (2-seitig)
Hypertonus	38 % (38)	21,4 % (18)	0,016
Diabetes mellitus	19 % (19)	3,6 % (3)	0,001
Raucher	14 % (14)	41,7 % (35)	< 0,001
manifeste Atherosklerose	12 % (12)	6 % (5)	0,204
Arterioskleroserisiko \uparrow (d.h.>1 Risikofaktor)	16 % (16)	7,2 % (6)	0,072
Thrombose/Embolie in Eigenanamnese	1 % (1)	0 % (0)	1
erhöhtes Thromboserisiko	8 % (8)	10,7% (9)	0,613

Tab. 5: Die Verteilung vaskulärer Risikofaktoren im Hörsturz-/Kontrollgruppenvergleich: Die Hörsturzpazienten wiesen jeweils häufigere atherosklerotische Risikofaktoren oder Erkrankungen auf, nur nicht in den Rauchgewohnheiten.

3.2.2. Kontrollgruppe

Für die Kontrollgruppe konnten insgesamt 84 Personen (22 männliche (26,2 %) und 62 weibliche (73,8 %), Durchschnittsalter $40 \pm 16,4$ Jahre) gewonnen werden, bei denen ebenfalls alle 5 Thrombophilie-Risikoparameter bestimmt wurden. Bei 18 Patienten (21,4 %) bestand ein medikationsbedürftiger **Hypertonus**; 3 Patienten (3,6 %) litten an einem **Diabetes mellitus**, der nur bei einem Patienten insulinpflichtig war. Hinsichtlich des **Rauchens** gaben 30 Personen (35,7%) an, regelmäßig Zigaretten zu rauchen, weitere 5 rauchten gelegentlich (6 %) (siehe **Tab. 5**).

Über manifeste chronisch-ischämische Erkrankungen auf der Basis einer **Arteriosklerose** berichteten 5 Personen (6 %) (4 mit einer koronaren Herzkrankheit unterschiedlichen Schweregrades und 1 mit einer bekannten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit). 6 weitere Patienten (7,2 %) hatten aufgrund ihrer Begleiterkrankungen (3 Raucher mit Hypertonus, 3 Diabetiker mit Hypertonus) ein erhöhtes **Arterioskleroserisiko**, jedoch noch keine evidente Erkrankung.

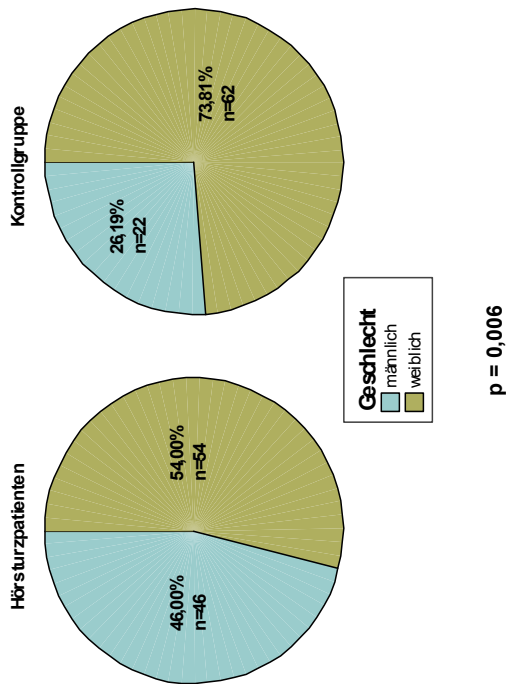
Bei 9 (10,7 %) Raucherinnen bestand aufgrund ihrer gleichzeitigen Einnahme von Kontrazeptiva ein erhöhtes **Thromboserisiko**, wobei anamnestisch aber bisher keine klinisch manifesten **Thrombosen** eruiert werden konnten. Das führte deshalb auch nicht zum Ausschluss aus der Vergleichsgruppe.

3.3. Vergleich zwischen Hörsturz- und Kontrollgruppe

3.3.1. Besonderheiten in der Alters- und Geschlechtsverteilung

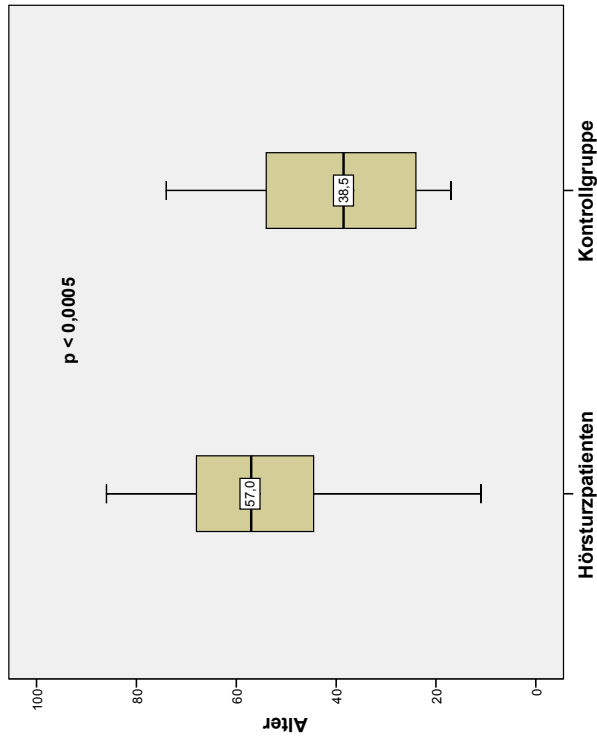
Infolge der Patienten-Rekrutierung der Kontrollgruppe aus jüngeren ohrgesunden Patienten zu anstehenden Elektiveingriffen wie Nasenseptumplastik, Tonsillektomie etc. ergab sich in dieser Gruppe auch ein signifikant niedrigeres Alter als in der Hörsturzpatientengruppe (t-Test, 2-seitig, $p < 0,0005$, siehe **Grafik 7**). Das war jedoch nicht auf die signifikanten Unterschiede in der Geschlechtsverteilung (χ^2 -Test, 2-seitig, $p = 0,006$, siehe **Grafik 6**) beider Gruppen zurückzuführen, da sich der Altersdurchschnitt von Männern ($56,46 \pm 15,821$) und Frauen ($54,39 \pm 16,430$) in der Hörsturzpatientengruppe nicht signifikant von dem der Kontrollgruppe (Altersdurchschnitt Männer: $42,64 \pm 15,029$; Frauen: $39,06 \pm 16,838$) unterschied (t-Test (2-seitig): $p = 0,525$ bzw. $p = 0,393$).

Geschlechtsverteilung in der Hörsturz- und Kontrollgruppe



Grafik 6: Die Kontrollgruppe hatte im Vergleich zur Hörsturzgruppe einen signifikant höheren Frauenanteil aufzuweisen.

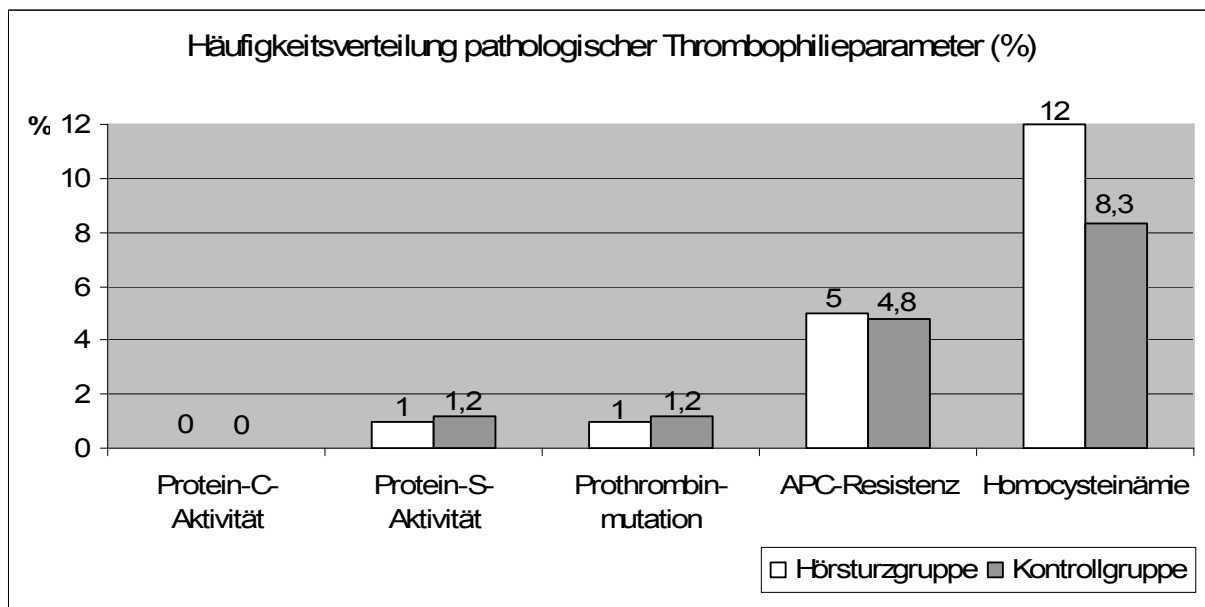
Altersverteilung in der Hörsturz- und Patientengruppe



Grafik 7: Im Vergleich zwischen Hörsturz- und Kontrollgruppe hatten die Hörsturzpatienten ein signifikant höheres Durchschnittsalter

3.3.2. Verteilung der Thrombophilieparameter – referenzwertabhängig und absolut

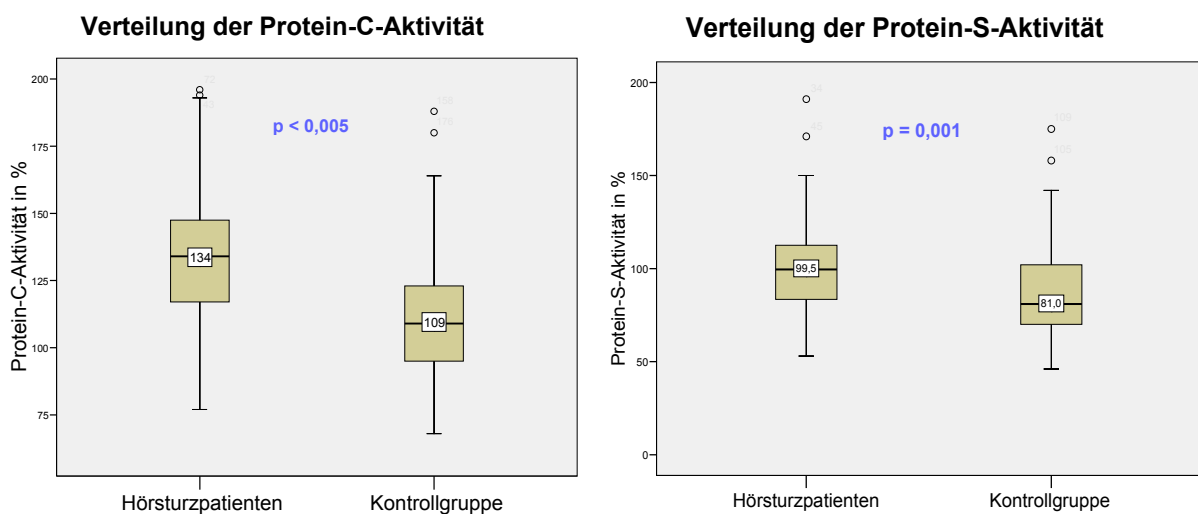
Unter der Annahme der Konstanz und Gleichverteilung eventueller Störgrößen ergaben sich die nachfolgenden Häufigkeitsverteilungen der 5 thrombembolischen Parameter in der Hörsturz- bzw. Kontrollgruppe.



Grafik 8: Häufigkeitsvergleich pathologischer Thrombophilieparameter in Hörsturz-/Kontrollgruppe: Pathologische Protein-C/-S-Aktivitäten, Prothrombinmutationen oder APC-Resistenzen traten in beiden Gruppen nahezu gleich häufig auf; nur für die Homocysteinämie zeichneten sich deutliche Unterschiede (nicht signifikant; $p = 0,473$) ab

Protein C: Sowohl in der Hörsturz- als auch in der Kontrollgruppe konnten keine pathologischen Protein-C-Aktivitäten ($< 60\%$), festgestellt werden (siehe **Grafik 8**). Unter Betrachtung der Absolutwerte für Protein-C-Aktivitäten fand sich in der Kontrollgruppe - entgegen der Erwartung - eine signifikant niedrigere mittlere Protein-C-Aktivität als in der Hörsturzpatientengruppe ($110,5\% \pm 22,092$ versus $133,98 \pm 23,799$; $p < 0,005$ im 2-seitigen t-Test) (siehe **Grafik 9**; **Tab. 6**, S. 29).

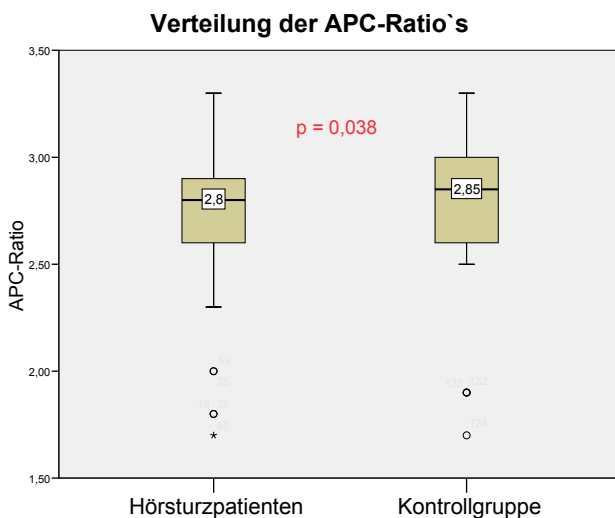
Protein S: Eine pathologisch niedrige Protein-S-Aktivität ließ sich in der beiden Gruppen in je einem Fall nachweisen und liegt damit jeweils im 1%-Bereich (X^2 -Test; $p = 1$) (siehe **Grafik 8**). Im Vergleich der Protein-S-Aktivitätswerte beider Gruppen war auch hier - entgegen der Erwartung - eine signifikant niedrigere mittlere Protein-S-Aktivität in der Kontrollgruppe zu verzeichnen ($86,76 \pm 25,109$ versus $98,91 \pm 24,027$; $p = 0,001$ im 2-seitigen t-Test) (siehe **Grafik 10**; **Tab. 6**, S. 29).



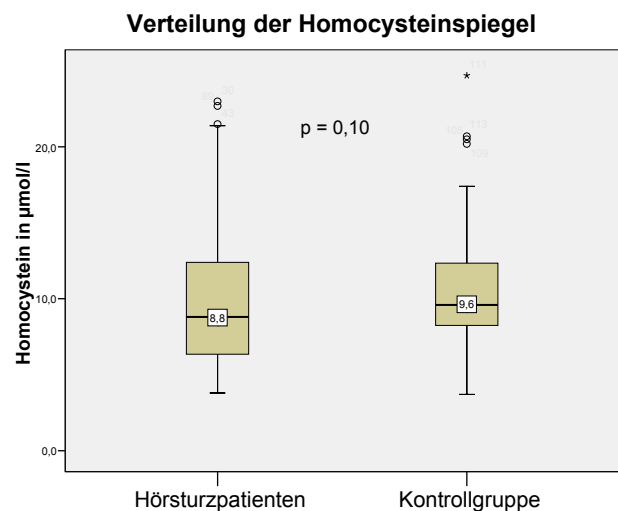
Grafik 9, 10: Im Vergleich von Hörsturz- und Kontrollgruppe haben Hörsturzpatienten - entgegen der Erwartung - signifikant höhere Protein-C- und Protein-S-Aktivitäten aufzuweisen.

APC: In der Hörsturz- wie in der Kontrollgruppe waren pathologische APC-Ratios ($< 2,2$) nahezu gleich häufig verteilt (4,8 bzw. 5 %; χ^2 -Test; $p = 1$) (siehe **Grafik 8**). Bei allen diesen Fällen konnte genanalytisch die heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation (G1691A) nachgewiesen werden. Bei Betrachtung der mittleren APC-Ratios waren in der Hörsturzgruppe signifikant niedrigere Werte zu verzeichnen ($2,726 \pm 0,2880$ gegenüber $2,794 \pm 0,289$; U-Test: $p = 0,038$) (siehe **Grafik 11**; **Tab. 6**, S. 29).

Homocystein: Pathologische Ereignisse im Sinne einer Homocysteinämie ließen sich erwartungsgemäß besonders häufig - aber nicht signifikant - in der Hörsturzpatientengruppe feststellen (12 % versus 8,3 %; χ^2 ; $p = 0,473$) (siehe **Grafik 8**). Eine ähnliche, nicht signifikante Konstellation zeigte sich im Vergleich der mittleren Homocysteinwerte beider Gruppen ($10,446 \pm 7,643$ versus $10,407 \pm 3,651$; U-Test; $p = 0,1$) (siehe **Grafik 12**; **Tab. 6**, S. 29).



Grafik 11: Im Vergleich der APC-Ratios haben Hörsturzpatienten signifikant niedrigere Werte aufzuweisen.



Grafik 12: Die Verteilung der Homocysteinwerte in beiden Gruppen zeigt keine signifikanten Unterschiede

Prothrombinmutation: Jeweils 1 heterozygoter Merkmalsträger der Punktmutation G20210A ließ sich in den beiden Gruppen finden, was augenfällig nicht zu signifikanten Unterschieden im χ^2 -Test führte ($p = 1$) (siehe **Grafik 8**; **Tab. 6**, S. 29).

Parameter (patholog. Bereich)	Hörsturzgruppe 100 % (n = 100)	Kontrollgruppe 100 % (n = 84)	t ² -od. U-Test p	χ ² - Test p
Protein-C - Aktivität (< 60 %)	pathologisch mean, ±SD, median min / quartiles / max	0 % (0) 110,5 ±22,082 109 88 / 94,5 - 109 - 129,5 / 188	- <0,001*	1 -
Protein-S - Aktivität (♂ < 65 %, ♀ < 50 %)	pathologisch mean, ±SD, median min / quartiles / max	1 % (1) 88,91 ±24,027 89,5 53 / 83,25 - 89,5 - 112,75 / 191	- 0,001*	1 -
Prothrombinmutation	pathologisch	1,2 % (1)	-	1
APC-Ratio / FV Leiden (< 2,2)	pathologisch mean, ±SD, median min / quartiles / max	4,8 % (4) 2,794 ±0,288 2,86 1,7 / 2,8 - 2,8 - 2,9 / 3,9	- 0,038	1 -
Homocysteinspiegel (> 15,0 µmol/l)	pathologisch mean, ±SD, median min / quartiles / max	8,3 % (7) 10,446 ± 7,843 8,8 9,8 / 8,9 - 8,8 - 12,4 / 24,7	- 0,1	0,473 -

Tab. 6: Übersicht zum Hörsturz- / Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der fünf untersuchten Thrombophilieparameter:

- Häufigkeiten (%) referenzwertabhängiger pathologischer Werte (**Fettdruck**) - keine signifikanten Unterschiede
- Vergleich anhand der Messwertanalyse – signifikant **höhere** Protein-C- / -S-Aktivitäten (= **unerwartet**) und signifikant **niedrigere** APC-Ratios bei Hörsturzpatienten (= **erwartet**), keine signifikanten Unterschiede bei den mittleren Homocysteinwerten

3.3.3. Die Thrombophilieparameter unter Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren

Wie in der Beschreibung der Hörsturzpatienten (3.2.1.) und dem Gruppenvergleich (3.3.1.) gezeigt, bestehen diverse Unterschiede zwischen Hörsturz- und Kontrollgruppe hinsichtlich Alter und Geschlecht, die bei Anwendung üblicher Matchingverfahren zu erheblichen Datenverlusten geführt hätten. Unter Anwendung der **partiellen Korrelation** lassen sich Störgrößen konstant halten, sodass ein möglicher Zusammenhang zwischen der Verteilung der Thromboseparameter und der Hörsturzerkrankung aufgedeckt werden kann. Adjustiert man z.B. nur nach Alter und Geschlecht, lässt sich eine signifikante Korrelation zwischen höheren Protein-C-Aktivitäten (Korrelationskoeffizient: $-0,354$; $p < 0,001$) als auch niedrigeren APC-Ratios (Korrelationskoeffizient: $+0,164$; $p < 0,026$) und der Hörsturzpatientengruppe aufzeigen. Für die Verteilung der Protein-S-Aktivitäten (Korrelationskoeffizient $r = -0,140$; $p = 0,059$) und Homocysteinwerte (Korrelationskoeffizient: $r = 0,025$; $p = 0,740$) besteht dagegen keine signifikante Korrelation zur Hörsturzgruppe. Um Scheinkorrelationen zu vermeiden und partielle Korrelationen mit diversen Einflussgrößen konstant zu halten, bedarf es der Anwendung eines multivariaten Settings.

Mit Hilfe der **multivariaten logistischen Regressionsanalyse** soll gezeigt werden, ob die Zugehörigkeit zur Hörsturz- oder Kontrollgruppe durch die thrombembolischen Parameter erklärt werden kann bzw. ob thrombembolische Parameter unabhängige Risikofaktoren für eine Hörstürzerkrankung darstellen. Daneben wurden pathogenetisch konkurrierende Einflussfaktoren wie manifeste arteriosklerotische Erkrankungen und deren Risikofaktoren (Hypertonus, Diabetes mellitus, Zigarettenkonsum) in die Betrachtung eingeschlossen, um deren eventuell beitragenden bzw. dominierenden Effekt konstant zu halten oder auszuschließen. Dazu erfolgten logistische Analysen sowohl mit den **pathologischen Ereignissen** (siehe **Tab. 7**) als auch mit den Absolutwerten (siehe **Tab. 8**) der fünf thrombembolischen Parameter. Die Durchführung mit den erstgenannten nominal skalierten unabhängigen Variablen (*pathologische* Thrombophilieparameter) führte zu keinen signifikanten Ergebnissen im Hörsturz-/ Kontrollgruppen-Vergleich und wurde deshalb nicht weiter verfolgt.

R ² = 0,338 p < 0,001	Hörsturzgruppe	Kontrollgruppe	multivariate logist. Regressionsanalyse			
	n = 100	n = 84	β	p	OR	95%-KI (OR)
Protein-C-Aktivität (pathol.)	0 %	0 %	-	-	-	- -
Protein-S-Aktivität (pathol.)	1 %	1,20 %	0,291	0,868	1,338	0,043 - 41,6
FII-Mutation (Häufigkeit)	1 %	1,20 %	0,014	0,992	1,014	0,057 - 18,11
APC-Ratio (pathol.) = FVL	5 %	4,80 %	0,668	0,420	1,951	0,385 - 9,897
Homocysteinämie	12 %	8,30 %	0,142	0,810	1,153	0,361 - 3,675
mittleres Alter (Jahre)	55,34 ±16,105	40 ±16,371	-0,047	<0,001	0,954	0,930 - 0,978
Geschlechtsverteilung ♂ : ♀	46 % : 54 %	26,19% : 73,81 %	-1,030	0,007	0,357	0,168 - 0,758
Raucher	14 %	41,67 %	-1,241	0,004	0,289	0,124 - 0,674
Hypertonus	38 %	21,40 %	-0,201	0,643	0,818	0,350 - 1,912
Diabetes mellitus	19 %	3,57 %	1,044	0,140	2,841	0,709 - 11,39
arteriosklerot. Erkrankung	12 %	7,14 %	-0,648	0,325	0,523	0,144 - 1,901
erhöhtes Thromboserisiko	8 %	10,71 %	0,642	0,325	1,901	0,529 - 6,830

Tab. 7: Multivariate logistische Regressionsanalyse mit den Häufigkeiten pathologischer Thrombophilieparameter und diversen möglichen Einflussgrößen als unabhängige Variablen:

Bei den Thrombophilieparametern bestehen keine signifikanten Korrelationen zwischen Hörsturz- und Kontrollgruppe. Höheres Alter, Frauen und Rauchen stellen unabhängige Risikofaktoren der Hörstürzerkrankung dar.

Unter **Verwendung der Absolutwerte** (siehe **Tab. 8**) zeichnen sich im Hörsturz- und Kontrollgruppenvergleich signifikante Unterschiede mit negativen Abhängigkeiten bzw. Regressionskoeffizienten (β) für die Protein-C-Aktivität, Alter, Geschlecht und Rauchverhalten und positive Koeffizienten für die APC-Ratio ab. Demnach haben - entgegen den Erwartungen - Patienten der Hörsturzgruppe signifikant höhere Protein-C-Aktivitäten als die der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Neben höheren Protein-C-Aktivitäten und niedrigeren APC-Ratios stellen auch Rauchen, höheres Lebensalter und das weibliche Geschlecht unabhängige Risikofaktoren für die Hörsturz-erkrankung dar. Die APC-Ratio hat eine 6,6-fach höhere Chance (OR = 6,600; 95%-KI 1,757 bis 24,799) auf niedrigere Werte in der Hörsturzgruppe gegenüber der Kontrollgruppe.

R ² = 0,481 p < 0,001	Hörsturzgruppe n = 100	Kontrollgruppe n = 84	multivariate logist.Regressionsanalyse			
			β	p	OR	95%-KI (OR)
mittl. Protein-C-Aktivität (%)	133,98 ±23,799	110,5 ±25,109	-0,370	<0,001	0,964	0,946 - 0,983
mittl. Protein-S-Aktivität (%)	98,91 ±24,027	86,76 ±25,109	-0,012	0,185	0,988	0,972 - 1,006
FII-Mutation (Häufigkeit; %)	1,0	1,20	0,080	0,967	1,083	0,026 - 45,902
mittlere APC-Ratio	2,726 ±0,288	2,794 ±0,289	1,887	0,005	6,600	1,757 - 24,799
mittl. HCY-spiegel (μmol/l)	10,446 ±7,643	10,407 ±3,651	-0,002	0,934	0,998	0,946 - 1,053
mittleres Alter (Jahre)	55,34 ±16,105	40 ±16,371	-0,037	0,009	0,964	0,937 - 0,991
Geschlechtsverteilung ♂ : ♀	46 % : 54 %	26,19 % : 73,81 %	-0,930	0,032	0,394	0,168 - 0,924
Raucher	14 %	41,67 %	-1,081	0,026	0,339	0,131 - 0,881
Hypertonus	38 %	21,40 %	-0,316	0,509	0,729	0,285 - 1,863
Diabetes mellitus	19 %	3,57 %	1,348	0,078	3,850	0,861 - 17,218
arteriosklerot. Erkrankung	12 %	7,14 %	-0,345	0,627	0,708	0,176 - 2,849
erhöhtes Thromboserisiko	8 %	10,71 %	1,123	0,133	3,073	0,711 - 13,277

Tab. 8: Die Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse unter Verwendung der Thrombophilieparameter (Absolutwerte) und diverser Einflussgrößen zeigen, dass höhere Protein-C-Aktivitäten, niedrigere APC-Ratios, ein höheres Alter, Frauen und Rauchen unabhängige Risikofaktoren der Hörsturz-erkrankung darstellen.

In Anlehnung an die Betrachtung von **Hörsturz-Subgruppen** [55,67] haben wir in einer Folgeuntersuchung nur die Hörsturzpatienten eingeschlossen, deren **Manifestationsalter ≤ 40** Jahre betrug (nur 16 Hörsturzpatienten gegenüber 44 Personen der Kontrollgruppe). Das berücksichtigt die Tatsache, dass sich Thrombosen bei genetisch determinierten Thrombophilieformen frühzeitiger manifestieren als üblich [46,67,102]. In Anlehnung an die statistischen Verfahren in **Tab. 6** ließen sich bei dieser Patientenauswahl nur für die Protein-C- und die Protein-S-Aktivität signifikante Unterschiede *im Mittelwertvergleich* ermitteln (t-Test für unabhängige Stichproben $p < 0,001$ bzw. $p = 0,005$), jedoch wiederum - **in unerwarteter Richtung** - für höhere Werte in der Hörsturzpatientengruppe. *Im multivariaten Setting* einer logistischen Regressionsanalyse verblieb dagegen nur die erhöhte Protein-C-Aktivität als unabhängiger Risikofaktor der Hörsturzerkrankung bei Patienten unter dem 40. Lebensjahr (siehe **Tab. 9**).

Auswahl: unter 40 Jahre $R^2 = 0,585$ $p = 0,001$	Hörsturzgruppe n = 16	Kontrollgruppe n = 44	multivariate logist. Regressionsanalyse			
			β	p	OR	95%-KI (OR)
mittl. Protein-C-Aktivität (%)	136,25 \pm 4,142	104,8 \pm 3,029	-0,092	0,005	0,912	0,855 - 0,972
mittl. Protein-S-Aktivität (%)	106,94 \pm 8,985	83,80 \pm 3,536	0,001	0,975	1,001	0,947 - 1,057
FII-Mutation (Häufigkeit; %)	6,25	0	20,138	1	-	- -
mittl. APC-Ratio	2,738 \pm 0,091	2,75 \pm 0,051	0,805	0,478	2,237	0,242 - 20,694
mittl. HCY-Spiegel ($\mu\text{mol/l}$)	10,906 \pm 1,2649	10,434 \pm 0,4569	0,042	0,731	1,043	0,819 - 1,329
mittleres Alter (Jahre)	28,44 \pm 1,823	26,39 \pm 1,115	0,043	0,516	1,043	0,918 - 1,187
Geschlechtsverteilung ♂ : ♀	43,75 % : 56,25 %	25 % : 75 %	-0,641	0,591	0,527	0,051 - 5,45
Raucher	25,00 %	52,27 %	-0,268	0,795	0,765	0,102 - 5,747
Hypertonus	12,50 %	2,27 %	3,399	0,051	29,936	0,990 - 905,2
Diabetes mellitus	0 %	0 %	-	-	-	- -
arteriosklerot. Erkrankung	0 %	0 %	-	-	-	- -
erhöhtes Thromboserisiko	6,25 %	20,45 %	-0,904	0,546	0,405	0,022 - 7,597

Tab. 9: Im Ergebnis der multivariaten logistischen Regressionsanalyse bei Patienten unter 40 Jahren und unter Berücksichtigung möglicher Einflussgrößen gehen höhere Protein-C-Aktivitäten als unabhängiger Risikofaktor der Hörsturzerkrankung hervor ($p = 0,005$).

Wie aus tierexperimentellen Studien bekannt ist, führen Obstruktionen der A. labyrinthi bzw. der Modiolus-Arterien zu einem Verlust der Haarzellen und damit zu einem pankochleären Hörverlust [78,83]. In Analogie dazu kann auch der thrombembolische Pathomechanismus des Hörsturzes gesehen werden, sodass in Anlehnung an 3 Referenzstudien [60,74,76] nur jene Patienten berücksichtigt wurden, die schwerere Hörstürze (≥ 60 dB pantonal) erlitten haben (19/100). Auch bei dieser Auswahl lassen sich in Anlehnung an die statistischen Verfahren in **Tab. 6** signifikante Unterschiede nur für die Protein-C- und Protein-S-Aktivität *im Mittelwertvergleich* beider Gruppen finden (t-Test für unabhängige Stichproben $p = 0,026$ bzw. $p = 0,043$). Die beiden Parameter nehmen dabei wiederum entgegen der Erwartung höhere Werte in der Hörsturzpatientengruppe an. Im Ergebnis der *multivariaten logistischen Regressionsanalyse* erwiesen sich neben höheren Protein-C- und Homocysteinwerten auch Frauen und Nicht-Diabetiker als weitere unabhängige Risikofaktoren für schwerere Hörsturzereignisse (siehe **Tab. 10**). Somit wird ein Diabetes mellitus im Rahmen dieser Patientenauswahl mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht als Risikofaktor der Hörsturzerkrankung ausgewiesen.

Auswahl Hörverlust ≥ 60 dB $R^2 = 0,609$ $p < 0,001$	Hörsturzgruppe	Kontrollgruppe	multivariate logist. Regressionsanalyse			
	n = 19	n = 84	β	p	OR	95%-KI (OR)
mittl. Protein-C-Aktivität (%)	123,26 \pm 20,322	110,5 \pm 25,109	-0,034	0,046	0,966	0,934 - 0,999
mittl. Protein-S-Aktivität (%)	99,05 \pm 17,768	86,76 \pm 25,109	0,004	0,816	1,004	0,967 - 1,043
FII-Mutation (Häufigkeit; %)	0	1,20	-17,195	1	0	- -
mittl. APC-Ratio	2,8 \pm 0,2285	2,794 \pm 0,289	2,686	0,087	14,667	0,676 - 318,421
mittl. HCY-Spiegel (μ mol/l)	12,526 \pm 5,5830	10,407 \pm 3,651	-0,232	0,040	0,793	0,635 - 0,989
mittleres Alter (Jahre)	60,26 \pm 20,240	40 \pm 16,371	-0,046	0,139	0,955	0,900 - 1,015
Geschlechtsverteilung ♂ : ♀	47,4 % : 52,6 %	26,19 % : 73,81 %	-2,58	0,020	0,076	0,009 - 0,671
Raucher	15,79 %	41,67 %	-1,503	0,207	0,222	0,022 - 2,297
Hypertonus	68,42 %	21,40 %	0,63	0,475	1,878	0,333 - 10,591
Diabetes mellitus	47,37 %	3,57 %	3,884	0,001	48,637	5,216 - 453,557
arteriosklerot. Erkrankung	47,37 %	7,14 %	-3,113	0,080	0,044	0,001 - 1,447
erhöhtes Thromboserisiko	5,26 %	10,71 %	2,948	0,067	19,077	0,815 - 446,732

Tab. 10: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse bei Patienten mit pantonalem Hörsturz (≥ 60 dB): Höhere Protein-C- und Homocysteinwerte sowie Frauen und Nicht-Diabetiker stellen unabhängige Risikofaktoren schwererer Hörsturzereignisse dar.

4. Diskussion

4.1. Definition und Pathogenese des Hörsturzes

Eine international einheitliche **Definition** für den Hörsturz gibt es bislang nicht. In der im Juni 2010 zuletzt überarbeiteten AWMF-Leitlinie „Hörsturz“ der Deutschen Gesellschaft für HNO und Kopf- und Hals-Chirurgie [1] wird er als „eine ohne erkennbare Ursache plötzlich auftretende, in der Regel einseitige Schallempfindungsschwerhörigkeit cochleärer Genese von unterschiedlichem Schweregrad bis hin zur Ertaubung“ beschrieben. „Schwindel und/oder Ohrgeräusche können zusätzlich auftreten“. Demgegenüber wird der Hörsturz im angloamerikanischen Sprachraum und der Literatur mehrheitlich als eine einseitige sensorineurale Schwerhörigkeit von mindestens 30 dB in 3 aufeinanderfolgenden Frequenzen angesehen, die innerhalb eines Zeitraums von maximal 3 Tagen entsteht [10,105].

Die **Inzidenz** des Hörsturzes wurde in einer früheren AWMF-Leitlinie (Stand: Januar 2004) noch mit 5-20 Fällen pro 100 000 Einwohner pro Jahr angegeben; jüngste epidemiologische Untersuchungen in Deutschland und Japan konnten übereinstimmend einen deutlichen Anstieg auf das 7-10-fache in den letzten 20 Jahren feststellen [44,66,94]. Mit einer Inzidenz für Deutschland von 160 - 400 /100 000 pro Jahr [1] handelt es sich damit nicht mehr um eine seltene Erkrankung, die nach EU-Kriterien mit ≤ 50 Erkrankungsfällen pro 100 000 Einwohner angesiedelt ist [44].

Anhand der Reintonaudiometrie werden 5 unterschiedliche **Hörsturz-Typen** unterschieden. Beim ascendierenden Typ ist der Hörverlust im Tieftonbereich angesiedelt, beim deszendierenden im Hochtonbereich, beim wannenförmigen im Mitteltonbereich und beim pankochleären Typ betrifft er alle Frequenzen gleichermaßen in unterschiedlicher Ausprägung bis hin zur Taubheit oder an Taubheit grenzenden Schwerhörigkeit. Die Spontanremissionsrate ist relativ hoch und beläuft sich in Metaanalysen auf etwa 50 % [39]. In einzelnen placebo-kontrollierten Studien wurden Teilremissionsraten zwischen 51 und 58 % ermittelt [1].

Die **Ätiologie und Pathogenese** des Hörsturzes ist bis heute nicht geklärt. Lediglich 10-15 % der Fälle können auf konkrete Ursachen zurückgeführt werden; alle anderen bleiben jedoch unklar und werden unter die idiopathischen Formen subsummiert [12]. Zur Ätiologie des idiopathischen Hörsturzes existieren die verschiedensten Erklärungsmodelle, wobei unterschiedliche pathogenetische Mechanismen diskutiert werden [12]. Am meisten akzeptiert sind insbesondere vaskuläre Veränderungen, aber auch virale Infektionen und autoimmune Erkrankungen, was eine multi-kausale Genese nahelegt [17].

Schon von de Kleyn et al. 1944 [25] wurden Durchblutungsstörungen als Ursache für Hörstürze angesehen und auch Hallberg 1956 [37] hielt bei 50 % seiner Hörsturzpazienten vaskuläre Veränderungen für ursächlich. Schuknecht et al. 1973 [81] beobachtete, dass insbesondere Störungen in der kochleären Mikrozirkulation Hörstürze verursachen können. Bis heute wird **die vaskuläre Genese als zugrunde liegender Pathomechanismus am meisten favorisiert**, da die Symptomatik des Hörsturzes mit seinem plötzlichen Beginn, der Einseitigkeit und der möglichen spontanen Remission dem **klinischen Bild** des akuten Myokardinfarkts, des Apoplex oder des retinalen Zentralvenen-/arterienverschluss ähnelt [5,13]. In Analogie dazu konnte in verschiedenen epidemiologischen und klinischen Studien eine Korrelation zwischen Hörsturz und (kardio-)vaskulären Risikofaktoren wie Hyperlipoproteinämie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Übergewicht, Hypertonus, Rauchen und Stress gezeigt werden [79], die ein zugrundeliegendes ischämisches bzw. **thrombotisches** Ereignis in der kochleären Durchblutung wahrscheinlich machen. Jedoch gibt es dazu auch Studien mit gegenteiligen Aussagen [97,106].

Histopathologische Studien an humanen Felsenbeinen unterstützen die vaskuläre Genese des Hörsturzes und legen Mechanismen wie eine Blutung, **Thrombose**, Embolie, Vasospasmus und Hyperkoagulabilität als Hörsturzursache nahe [14]. Andere Untersuchungen dagegen halten die strukturellen Veränderungen wie die Degeneration des Ligamentum spirale, der Stria vascularis, der Haarzellen, Dendriten und apikalen Spiralganglienzellen für eher virusassoziiert [99]. Blutungsereignisse lassen sich dagegen kaum nachweisen. So finden sich in der Literatur nur vereinzelte Berichte über labyrinthäre Einblutungen im MRT mit sogenannten FLAIR-Sequenzen, die in einen kausalen Zusammenhang mit der Hörsturzerkrankung gebracht werden [14,45,95]. Auch werden häufigere Gefäßanomalien des Circulus Willisii wie funktionell insuffiziente Aa. communicantes posteriores für eine gewisse Hörsturzd disposition verantwortlich gemacht [24]. Im vertebrobasilären System lässt sich mit der MRT und transkraniellen Dopplersonographie ein

verminderter Blutfluss bei Hörsturzpationen feststellen [34,103], was die favorisierte vaskuläre Genese der Hörsturzerkrankung weiter stützt.

Neben dem klinischen Aspekt legen **anatomische Besonderheiten der kochleären Blutversorgung** die vaskuläre Genese ebenso nahe. Die Gefäßversorgung erfolgt durch eine Endarterie, die A. labyrinthi, wodurch die kochleäre Funktion im besonderen Maße durch arteriosklerotische, **thrombotische** aber auch rheologische sowie neuromyogen-vasokonstriktorische Einflüsse gefährdet ist. Außerdem scheint die kochleäre Durchblutung sehr vulnerabel zu sein, sodass sich schon geringe Beeinträchtigungen des Blutflusses unmittelbar funktionell auswirken [61,63,83]. Der **Blutfluss** in der A. labyrinthi wird nicht wie bei anderen Hirngefäßen durch zentrale Autoregulation, sondern nur durch adrenerge Rezeptoren gesteuert. Das geschieht vor allem in den glattmuskulären Zellen um die Gefäße des Modiolus. Weiter distal ist der Blutfluss nur noch von der Plasmaviskosität und den lokal-regulatorischen Mechanismen der Endothelzellen, Peri- und Erythrozyten abhängig [74]. Studien konnten zeigen, dass hämostasiologische und hämorheologische Mikrozirkulationsstörungen okklusive **thrombotische Ereignisse** begünstigen und insbesondere bei Hörsturzpationen für die Obstruktion kochleärer Gefäße verantwortlich zu machen sind [9,20,54,65].

Eine Hyperfibrinogenämie bedingt im Wesentlichen die erhöhte Blut-/Plasmaviskosität, die ihrerseits mit dem Grad des Hörverlustes assoziiert zu sein scheint [65]. So führt sie zu einer Erythrozyten-, Thrombozyten- und Leukozytenaggregation und über einen dadurch verminderten Blutfluss zu einer hypoxischen Schädigung der Endothelzellen, sodass deren NO-Synthese und damit ihre vasodilatatorische Regulation gestört wird [91]. Einen potenzierenden Effekt haben die Blutfettwerte, wobei die Triglycerid-Metaboliten und oxidiertes LDL die Endothelzellfunktion zusätzlich schädigen [15,52] und eine Hypercholesterolämie die kochleäre Vasomotion negativ beeinflusst [89]. Aphereseverfahren zur Separation von Fibrinogen (und LDL-Cholesterol) bei Hörsturzpationen konnten über eine Verringerung der Plasmaviskosität und verbesserten kochleären Perfusion schließlich beachtliche Remissionsraten (53-100 %) erzielen [15,87,98]. Somit haben hämorheologische Faktoren in der Diskussion um die Pathogenese des Hörsturzes einen hohen Stellenwert.

Unabhängig von der hämorheologischen Seite wurde jedoch immer wieder die **Thrombose** als möglicher Bestandteil der multifaktoriellen Pathogenese des Hörsturzes angesehen. So vermutete man bei Erkrankungen wie Hörsturz, Schwindel, Morbus Ménière und Fazialisparese, dass eine

erhöhte Koagulabilität des Blutes mit erhöhter Thrombozytenzahl sowie mit einem pathologischen Thrombin- und Antithrombinspiegel einhergehen könnte [4]. Die Ergebnisse aus verschiedenen Studien sind dahingehend jedoch weniger überzeugend: nur in zwei Studien ließ sich ein Zusammenhang herstellen [4,100], in 5 anderen dagegen nicht [5,11,14,30,91]. Für Krankheitsbilder, die klinisch dem Hörsturz ähneln, wie akuter Myokardinfarkt, Apoplex oder retinaler Zentralvenen-/arterienverschluss, wurde neben der hämorrhologischen und ischämischen auch eine thrombembolische Genese vermutet [5,41]. In tierexperimentellen Untersuchungen [78,83,92] ließen sich thrombogene Hörstürze durch Injektion ferromagnetischer Partikel via magnetischer Induktion simulieren, die zu einer Ischämie der Kochlea mit typischen durchblutungsabhängigen DPOAE-Ab-/Ausfällen bzw. auditorischen Antwortpotentialen (CM, CAP, ABR) führten [83]. Autoren, die auf mikrovaskulärer Ebene der lokalen Ischämie die entscheidende pathogenetische Rolle zuschreiben und eine kochleäre Minderperfusion durch eine erhöhte Blutviskosität ähnlich den myeloproliferativen Erkrankungen annehmen, räumen jedoch auch einen damit verbundenen prothrombotischen / hyperkoagulablen Zustand bzw. eine mikrovaskuläre Thrombose ein [20,52,75,91]. Einen begünstigenden Einfluss darauf können neben den hämorrhologischen Faktoren sowohl die thrombembolischen als auch arteriosklerotischen Risikofaktoren haben, die ihrerseits zahlreiche Assoziationen und Überlappungen miteinander aufweisen [70].

Die thrombembolischen Risikofaktoren können allgemein in erworbene und angeborene unterteilt werden. Als **erworbenen** Faktoren werden höheres Alter, maligne und myeloproliferative Erkrankungen, Antiphospholipid-Antikörper, längere Immobilisation und Lähmungen der Extremitäten, Gefäß-Implantate, chirurgische Eingriffe, Traumata, eine bereits stattgehabte Thrombose, geringe bis moderate Homocysteinämie, APC-Resistenz (ohne Faktor-V-Leiden-Mutation), Schwangerschaft und deren postpartale Phase sowie die Einnahme von Kontrazeptiva und eine Hormonersatztherapie angesehen [85]. Etablierte **angeborene** Faktoren beschränken sich im Wesentlichen auf Gen-Polymorphismen von verschiedenen Gerinnungsfaktoren, die direkt oder indirekt die Aktivität des hämostatischen Systems modulieren können. Dazu zählen die häufigeren Einzel-Nukleotid-Polymorphismen wie Faktor V Leiden, Prothrombin- und MTHFR-C677T-Mutation, die seltenen Formen eines Protein-C-, Protein-S- und Anithrombin-III-Mangels und die sehr seltenen Dysfibrinogenämien und homozygoten Homocysteinurien [85]. Multiple Interaktionen zwischen erworbenen und angeborenen Faktoren tragen zur Entstehung einer Thrombose bei, können aber in ihrer Gesamtheit die familiäre Häufung thrombotischer Ereignisse nicht vollständig erklären [14,85].

Inwieweit **hereditäre thrombembolische Parameter** bei gestörter Hämostasiologie zur Ausbildung mikrovaskulärer Thrombosen beitragen oder sogar selbst einen unabhängigen pathogenetischen Faktor in der Genese des Hörsturzes darstellen, ist noch ungeklärt. Leider gibt es bisher nur wenige Studien mit zum Teil nur geringen Patientenzahlen und uneinheitlichen Aussagen, bei denen Thromboseparameter im Rahmen von Hörstürzerkrankungen untersucht worden sind.

4.2. Studiengegenstand

Gegenstand der vorliegenden Studie ist, anhand einer Fall-Kontrollstudie einen möglichen Zusammenhang zwischen der Hörstürzerkrankung und den häufigsten thrombembolischen Risikoparametern wie Protein-C- und Protein S-Mangel, Prothrombinmutation, APC-Resistenz und Homocysteinämie aufzuzeigen. Diese Thromboseparameter sind leicht und kostengünstig zu bestimmende Parameter, die im Routinelabor verfügbar sind. Ihnen liegen im Wesentlichen hereditäre Störungen zugrunde: eine Protein-C- bzw. -S-Mutation bei Protein-C- / -S-Mangel, eine Faktor-V-Leiden-Mutation bei APC-Resistenz, eine MTHFR-C677T-Mutation bei Homocysteinämie und die Prothrombinmutation selbst.

Der konkurrierende bzw. interagierende Einfluss atherogener Risikofaktoren wie Hypertonus, Diabetes mellitus, Rauchverhalten und manifeste arteriosklerotische Erkrankungen muss durch statistische Verfahren ebenfalls berücksichtigt werden, damit die Thromboseparameter letztlich als unabhängige Risikofaktoren der Hörstürzerkrankung ausgewiesen werden können. Ließe sich das für die genannten 5 häufigsten thrombembolischen Risikoparameter zeigen, könnte das die vielzitierte, aber wenig untersuchte thrombembolische Pathogenese des Hörsturzes erklären helfen und andererseits zeigen, inwieweit die Hörstürzerkrankung als genetisch determiniert anzusehen ist.

4.3. Der Einfluss vaskulärer Risikofaktoren auf die Hörsturzerkrankung und die thrombembolischen Parameter

Um die vaskuläre Genese der Hörsturzerkrankung zu belegen, wurden in vielen Fall-Kontroll-Studien kardiovaskuläre Risikofaktoren herangezogen, die auch zahlreiche Überschneidungen zu Risikofaktoren atherothrombotischer Erkrankungen aufweisen. Dabei fanden neben den besonders etablierten Risikofaktoren wie Hypercholesterolämie und Hyperfibrinogenämie auch Alter, Geschlecht, Hypertonus, Diabetes mellitus, Rauchen und manifeste arteriosklerotische Erkrankungen Berücksichtigung. Hinsichtlich des pathogenetischen Zusammenhangs zur Hörsturzerkrankung kamen die Studien nur zu uneinheitlichen Ergebnissen [12,13,41].

Durch eine **Hypercholesterolämie** wird die Stickoxidfreisetzung der vaskulären Endothelzellen empfindlich gestört und damit die Autoregulation des Blutflusses behindert [13,89]. Außerdem beeinträchtigt Cholesterol die Erythrozytenflexibilität und Sauerstoffbeladung und potenziert zusammen mit den durch Triglyceridmetaboliten und oxidiertes LDL vorgeschädigten Endothelzellen die Hypoxie und Thrombosegeneration im kochleären Endstromgebiet [52]. Die Hypercholesterolämie als etablierter Risikofaktor der Arteriosklerose führte in Studien an Hörsturzerpatienten zu kontroversen Ergebnissen. Dabei konnte in 4 Arbeiten ein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden [13,19,52,55], in 4 weiteren dagegen nicht [11,75,89,91]. Andererseits stellte bei Cadoni et al. 2007 [13] die Hypercholesterolämie sogar einen unabhängigen Risikofaktor der Hörsturzerkrankung dar. **Hyperlipidämien** zeigten in verschiedenen Studien ebenfalls uneinheitliche Bewertungen [5,48,52,64]. Eine **Hyperfibrinogenämie** wird wesentlich für eine erhöhte Blut- und Plasmaviskosität verantwortlich gemacht und fördert die Erythrozyten- und Plättchenaggregation [65,75,89]. Die daraus resultierende Mikrozirkulationsstörung hat schließlich eine hypoxische Schädigung der endothelialen Zellen zur Folge, die ihrerseits die Aktivierung einer mikrovaskulären Thrombose im kochleären Endstromgebiet begünstigt [52]. In diversen Studien war Fibrinogen bei Hörsturzerpatienten signifikant erhöht [19,52,75,91], in anderen fanden sich dagegen nur gering erhöhte Werte gegenüber der Kontrollgruppe [14,89], sodass Fibrinogen von einigen Autoren nur als Marker eines pathophysiologischen Zustandes unterschiedlichen Ursprungs angesehen wird, der ein erhöhtes Hörsturzerisiko anzeigt, jedoch im allgemeinen keinen unabhängigen Risikofaktor der Erkrankung selbst darstellt [75].

Das **Manifestationsalter** wird in Anlehnung an die erworbenen Thromboserisikofaktoren auch wegen der altersbedingten höheren Inzidenz vaskulärer Risikofaktoren mit der Hörsturzprävalenz in Verbindung gebracht. Jedoch wird es von vielen Autoren - entgegen den eigenen Ergebnissen der vorliegenden Studie (siehe **Tab. 8**) - nicht als unabhängiger Risikofaktor angesehen [12,49]. Die **Geschlechtsverteilung** ist in den meisten Studien in Bezug auf die Erkrankungshäufigkeit nahezu ausgeglichen. Unter thrombogenem Aspekt wird dem männlichen Geschlecht eine größere Disposition zugesprochen, andererseits sprechen Hormonersatztherapie, östrogenhaltige Kontrazeptivaeinnahme und Schwangerschaft [85] sowie eine niedrigere APC-Ratio bei Frauen im höheren Alter [51] für ein besonderes Thromboserisiko des weiblichen Geschlechts. In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse der eigenen Studie unter Berücksichtigung thrombembolischer und kardiovaskulärer Risikofaktoren stellen Frauen einen unabhängigen Risikofaktor für die Hörsturzerkrankung dar (siehe **Tab. 8**).

Die Koinzidenz von arteriellem **Hypertonus** und der Hörsturzerkrankung ist in den einzelnen Studien unterschiedlich und reicht von 14,1 % [74] bis 46,7 % [8], wobei sich die eigene Studie mit 38 % hier einreicht.

Wenngleich für Hypertoniker eine etwas höhere Inzidenz in Hörsturzkollektiven besteht, wird für den Hypertonus allein - wie auch in der vorliegenden Studie (siehe **Tab. 8**) - keine eindeutige Korrelation zum Hörsturzrisiko gesehen [12,48,64,75,95]. Andererseits haben hypertensive Frauen unter Umständen eine thrombogene Disposition, da bei ihnen die systolischen Blutdruckwerte invers mit der APC-Ratio korrelieren [51].

Diabetes mellitus als weiterer vaskulärer Risikofaktor ist in Hörsturzstudien mit einer Häufigkeit von 5,6 % [74] bis 8,7 % [8], in der eigenen Studie (siehe **Tab. 8**) sogar mit 19 % vertreten. Auch Diabetiker haben keine eigene Hörsturzd disposition [48,64,75,95].

Rauchen führt zu einer erhöhten Erythrozytendichte sowie über eine Störung der Plättchenfunktion und des Prostaglandin-Stoffwechsels zur Plättchenaggregation und damit zu einer Beeinträchtigung der Homöostase im Endstromgebiet im Sinne einer Thromboseneigung [48,52]. Außerdem ist die Ototoxizität von Nikotin bekannt und experimentell nachgewiesen [48]. Trotz des sich aufdrängenden Verdachts auf ein erhöhtes Hörsturzrisiko ließ sich das mit einer erhöhten Inzidenz bei Hörsturzpatienten bisher nicht nachweisen [12,13,64,95]; **wohl aber in der vorliegenden Untersuchung, bei der Rauchen sogar ein unabhängiges Risiko darstellte** (siehe **Tab. 8**). Entgegen anderer Referenzstudien mit hohem Raucheranteil (56,3%) [75] lag er bei den

Hörsturzpazienten der eigenen Arbeit nur bei 14 % und in weiteren Untersuchungen bei 26 % [48], 27,2 % [8] und 30,5 % [5]. Wie die Ergebnisse anderer Hörsturzstudien zeigen, ist bei Rauchern das Hörsturz-Rezidivrisiko höher, die Therapieergebnisse schlechter und das Manifestationsalter geringer als bei Nichtrauchern [8,48]. Das ließ sich auch in der eigenen Untersuchung zeigen: **Rauchende Hörsturzpazienten waren durchschnittlich 8,29 Jahre jünger als Nichtrauchende (48,21 gegenüber 56,50 Jahre; $p = 0,074$) und die Rezidivquote der Raucher lag mit 28,6 % (nicht signifikant) höher als bei Nichtrauchern mit 19,8 % (siehe Grafik 5, Tab. 4).**

Für **klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen** wie akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall, akuter Zentralvenen-/arterienverschluss oder periphere arterielle Verschlusskrankheit zeichnete sich in einigen Hörsturzstudien erwartungsgemäß eine ähnliche Tendenz zu einem häufigeren Vorkommen bei Hörsturzpazienten ab [5,64,75]. Insbesondere scheinen Hörsturzpazienten mit manifesten kardiovaskulären oder thrombembolischen Erkrankungen besonders häufig Einfach-, Doppel- oder Mehrfachmutationen thrombembolischer Risikoparameter aufzuweisen [16,60,67], was für deren unmittelbare Beeinträchtigung im Bereich der kochleären Mikrozirkulation spricht. Im Rahmen der eigenen Studie erwiesen sich Pazienten mit höherem Alter, weiblichem Geschlecht und Raucher als unabhängige Risikofaktoren der Hörsturzerkrankung, manifeste vaskuläre / thrombembolische Erkrankungen dagegen nicht (siehe **Tab. 8**). Neben der Überschneidung sowohl mit kardiovaskulären wie mit thrombembolischen Risikoparametern reiht sich dieses Ergebnis in die multifaktoriellen Pathogenesevorstellungen der Hörsturzerkrankungen ein.

Abgesehen von der möglichen pathogenetischen Bedeutung **kardiovaskulärer Risikofaktoren** muss auch deren **Einfluss auf verschiedene Thrombophilieparameter** berücksichtigt werden. So ist z.B. der Protein-C- (und -S-) Spiegel nicht unwesentlich von Alter, Geschlecht, einer Herz- und Diabeteserkrankung oder auch vom Rauchverhalten abhängig [50,68,93]. Andererseits haben Alter, Geschlecht, Hormonsubstitution und Hypertonus sowie die Koinzidenz mit der Faktor-V-Mutation einen entscheidenden Einfluss auf die APC-Ratio [50,51]. Auch der Homocysteinspiegel variiert mit den Rauchgewohnheiten, koinzidentem Diabetes mellitus und im Altersverlauf [7,55,85]. Die Homocysteinämie selbst zählt neben ihrem atherothrombotischen Potential auch zu den arteriosklerotischen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Makro- und Mikroangiopathie und ihren assoziierten Erkrankungen [95].

Die kardiovaskulären Risikofaktoren stützen die am meisten akzeptierten, vaskulären Pathogenesevorstellungen der Hörsturzerkrankung. Inwieweit die Thrombophilieparameter pathogenetisch ebenfalls als Risikofaktoren angesehen werden können, lässt sich nur unter Einbeziehung der kardiovaskulären Faktoren klären, da zum Teil enge Korrelationen zur Hörsturzerkrankung bestehen und andererseits auch die genannten Interaktionen zwischen beiden Risikofaktorgruppen bestehen. Thrombophilie- wie kardiovaskuläre Risikofaktoren könnten demnach als interagierende, partizipierende oder auch konkurrierende Risikofaktoren der Hörsturzerkrankung angesehen werden, was sowohl im Studiendesign als auch durch geeignete statistische Verfahren (multivariate logistische Regressionsanalyse, Analyse von Partialkorrelationen) zu berücksichtigen ist.

4.4. Die Bedeutung der einzelnen Thrombophilieparameter für die Hörsturzerkrankung

4.4.1. Protein C und Protein S

Protein C und Protein S gehören zu den natürlichen Antikoagulantien, welche die Bildung von Thrombin regulieren und begrenzen. Hereditäre Proteindefektträger werden bereits in jüngeren Jahren durch tiefe Beinvenenthrombosen oder eine Lungenembolie klinisch auffällig, ohne dass sie durch die typischen exogenen Auslösefaktoren getriggert werden [46,85].

Aufgrund der sehr geringen Prävalenzen sowohl in der Normalbevölkerung als auch bei Patienten mit Thrombosen (siehe **Tab. 1**) fanden beide Parameter nur in 5 Hörsturz-/Kontrollstudien der Referenzliteratur Berücksichtigung (siehe **Tab. 11**, S. 55). In den zahlenmäßig größten Studien von Marcucci et al. 2005 [55], Capaccio et al. 2007 [19] und Rudack et al. 2004 [74] mit 155, 100 bzw. 85 Hörsturzpatienten fanden sich vergleichbare mittlere Protein-C- und Protein-S-Aktivitäten sowohl in der Hörsturz- wie in der Kontrollgruppe bzw. jeweils keine pathologisch erniedrigten Werte. Cadoni et al. 2006 [14] fand ebenfalls keine Unterschiede in ihrer Fall-/Kontrollstudie (n = 48), auch nicht Mercier et al. 1999 [60] in Bezug auf seine 18 Hörsturzpatienten mit venösen Thrombosen und unter Anwendung einer multivariaten Regressionsanalyse. Demnach kann anhand der **Literatur** keine Assoziation zwischen einem Protein-C- oder -S-Mangel und der Hörsturzerkrankung hergestellt werden.

Auch in der **eigenen Studie** konnten keine pathologischen Protein-C-Aktivitäten und für Protein S nur jeweils einmal eine pathologisch erniedrigte Aktivität registriert werden (siehe **Tab. 6**). Vergleicht man dagegen die mittleren Aktivitäten beider Proteine zwischen Hörsturz- und Kontrollgruppe, so wurden entgegen den Erwartungen signifikant höhere Werte bei den Hörsturzpatienten festgestellt (siehe **Tab. 6**). Eine ähnlich unerwartete Tendenz zu höheren Protein-C-Aktivitäten zeichnete sich auch bei Cadoni et al. 2006 [14] ab, jedoch ohne Kommentierung oder statistische Aussagen. Auch hier waren die Hörsturzpatienten durchschnittlich älter als die Kontrollpersonen. Demnach könnten die höheren Protein-C-/S-Werte in der Hörsturzgruppe als Teil der reaktiven Erhöhung natürlicher Antikoagulantien infolge des geschlechtsunabhängigen Anstiegs prokoagulatorischer Faktoren im Alter gewertet werden [77]. Versucht man nun die altersbedingte Variabilität der Protein-C- und -S-Aktivitäten [68] konstant zu halten, verbleibt trotzdem eine signifikante Korrelation zwischen höheren Protein-C-/S-Werten und der Hörsturzerkrankung (partielle Korrelation bei Adjustieren nach dem Alter: $p < 0,001$ für Protein C; $p = 0,012$ für Protein S), was die unterschiedliche Altersverteilung als Ursache wiederum entkräftet. Auch nach Konstanthalten gängiger anderer Störfaktoren des Protein-C-Spiegels wie Herzerkrankung, Diabetes mellitus, Kontrazeptivaeinnahme und Rauchen [68,93] bleibt die hochsignifikante (partielle) Korrelation zur Hörsturzerkrankung (mit $p < 0,001$) weiter bestehen. Beim Adjustieren nach den klinisch-atherogenen wie den thrombembolischen Risikoparametern zuzüglich Alter, Geschlecht und manifester vaskulärer Erkrankungen (siehe **Tab. 8**) im Rahmen einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse stellen **höhere Protein-C-Aktivitäten einen unabhängigen Risikoparameter des Hörsturzerkrankung** dar. Auch wenn mit diesem Ergebnis nicht - wie angenommen mit einem Protein-C-Mangel - die prothrombotische Disposition bei Hörsturzerkrankungen bestätigt werden kann, so sind höhere Protein-C-Aktivitäten zumindest als Ausdruck eines indirekten reaktiven Effekts auf eine gegenwärtige Erhöhung von prokoagulatorischen Faktoren zu werten [50,77].

4.4.2. Prothrombinmutation (G20210A)

Die Prothrombinmutation gehört neben der Faktor-V-Leiden-Mutation zu den häufigsten angeborenen Thrombophilieformen der weißen Bevölkerung und kommt auch in Kombination mit anderen genetisch bedingten Thromboseformen vor, am häufigsten mit der Faktor-V-Leiden-Mutation [85]. Bei Mehrfachmutationen und homozygoten Trägern werden Thrombosen in jüngeren Jahren klinisch apparent und das Thromboserisiko ist dabei auf etwa das 20-fache

erhöht. Das kommt insbesondere im Zusammenhang mit zusätzlichen Einflüssen wie Rauchen und metabolische Risikofaktoren zum Tragen [43,46].

In der eigenen Studie ließen sich mit je einer heterozygoten Prothrombinmutation keine Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe feststellen. Beide Merkmalsträger wiesen keine Koinzidenz sowohl mit anderen prothrombotischen noch mit klinischen kardiovaskulären Risikofaktoren auf.

Bei Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen, bei denen signifikant häufiger thrombembolische Risikofaktoren vorlagen, wurden vermehrt auch einseitige Ertaubungen beobachtet. Unter der Annahme, dass in Analogie zur tiefen Beinvenenthrombose die thrombembolische Risikofaktoren auch bei den Hörsturzpazienten gehäuft auftreten, konnte Mercier et al. 1999 [60] mit einer logistischen Regressionsanalyse unter Einschluss zahlreicher Risikofaktoren die Prothrombinmutation (neben der positiven Thrombose-Eigenanamnese) als unabhängigen Risikofaktor der Hörsturzerkrankung ausmachen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen lediglich zwei weitere Fall-Kontroll-Studien: Patscheke et al. 2001 [67] nur bei Beschränkung auf Hörsturzpazienten unter 40 Jahren und Capaccio et al. 2007 [19] unter Einschluss aller Patienten (siehe **Tab. 11**, S.55). Die beiden Studien weisen ähnliche Patientenzahlen auf (118 und 100) und unterscheiden sich nur geringfügig im eingeschlossenen Hörsturzgrad (≥ 20 bzw. >30 dB) sowie dem Durchschnittsalter der Patienten (45,5 bzw. 48,12 Jahre). In der zuvor erwähnten Studie von Mercier et al. 1999 [60] handelt es sich um ein vorselektiertes Patientengut von Thrombosepatienten, was die unmittelbare Vergleichbarkeit zu den anderen beiden Studien erschwert.

In 9/12 weiteren Untersuchungen - wie auch in der eigenen Studie - ist die Prothrombinmutation weder ein unabhängiger Risikofaktor nach einem Regressionsmodell, noch statistisch signifikant gehäuft bei Hörsturzpazienten anzutreffen gewesen (siehe **Tab. 11**, S. 55). Dieses Ergebnis bleibt bei Marcucci et al. 2005 [55] auch unter ausschließlicher Betrachtung jüngerer Patienten (≤ 45 Jahre, dann $n = 58$) bestehen. Studien mit hohen Patientenzahlen hatten Marcucci et al. 2005 [55] ($n = 155$), Rudack et al. 2005 [76] ($n = 142$), Ballesteros et al. 2008 [5] ($n = 99$) und Rudack et al. 2004 [74] ($n = 85$) aufzuweisen. Leider sind die Fallzahlen der anderen Studien oft sehr gering (zwischen 48 und 81) [14,17,33,104], sodass bei der niedrigen Prävalenz der Prothrombinmutation in der Normalbevölkerung mit ca. 2 % nur wenige pathologische Ereignisse in den Gruppen auftreten und sich das in einer zu geringen statistischen Power niederschlägt.

4.4.3. APC-Resistenz / Faktor-V-Leiden-Mutation (G1691A)

Erst 1993 wurde die APC-Resistenz als die bis heute häufigste Ursache einer angeborenen Thrombophilie entdeckt [22] und die genetische Grundlage der Punktmutation im Faktor V kodierenden Gen im Folgejahr beschrieben [6,109]. Diese Mutation verhindert, dass aktiviertes Protein C durch Faktor V inaktiviert wird und prädisponiert dadurch zu möglichen Thrombosen. Sie wird nach dem *Ort der Entdeckung* als Faktor-V-Leiden-Mutation bezeichnet, autosomal-dominant vererbt und ist zu ca. 90-95 % für die APC-Resistenz verantwortlich [6]. Patienten mit Phlebothrombosen haben zu mehr als 20 % eine APC-Resistenz aufzuweisen [101]. Neben einem früheren Manifestationsalter ist das Thrombose- und Rezidivrisiko bei Koinzidenz mit anderen Polymorphismen z.B. der Prothrombinmutation oder einem Protein-C-Mangel deutlich erhöht, besonders hoch aber bei homozygoten Trägern [68]. Außerdem potenziert es sich zusammen mit exogenen Risikofaktoren wie der Einnahme von Kontrazeptiva oder Rauchen [102].

Die Faktor-V-Leiden-Mutation

In der eigenen Studie konnte kein Unterschied in der Häufigkeitsverteilung pathologischer APC-Resistenzen bzw. heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation festgestellt werden (Hörsturzgruppe: 5 %; Kontrollgruppe: 4,8 %; $p = 1$; siehe **Tab. 6**), was auch mit der Mehrheit der Referenzstudien in der Literatur (9/12) übereinstimmt. Auch unter Anwendung einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse ließ sich im Gegensatz zu Mercier et al. 1999 [60] und Capaccio et al. 2007 [19] kein Unterschied ermitteln (siehe **Tab. 8**). Typische prothrombotische Synergismen wie Faktor-V-Leiden-Mutation zusammen mit Kontrazeptivaeinnahme [85] oder eine Koinzidenz mit einem der anderen untersuchten thrombembolischen Parameter lagen nicht vor. Bei allen pathologischen APC-Resistenzen ließen sich heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutationen nachweisen. Inwieweit eine koinzidente EPCR-Mutation (eine 23-bp Insertion am endothelialen Protein-C-Rezeptor-Gen verlangsamt die Protein-C-Aktivierung) im Rahmen einer sogenannten compound-Heterozygotie dafür zusätzlich verantwortlich zeichnet, lässt sich leider infolge der Begrenzung auf die genannten 5 Thrombophilieparameter nicht abschließend klären.

Die meisten Studien **in der Literatur** beziehen sich weniger auf den APC-Resistenz-Vergleich (1/12 Studien) als vielmehr auf den direkten Faktor-V-Leiden-Mutationsnachweis mittels PCR, um andere Ursachen einer APC-Resistenz damit auszuschließen. Aufgrund der hohen Prävalenz der Faktor-V-Leiden-Mutation sowohl in der Normalbevölkerung mit 7 % als auch bei Throm-

bosepatienten mit 10-64 % (siehe **Tab. 1**), wurde dieser Parameter neben der Prothrombinmutation in den Referenzstudien besonders häufig berücksichtigt.

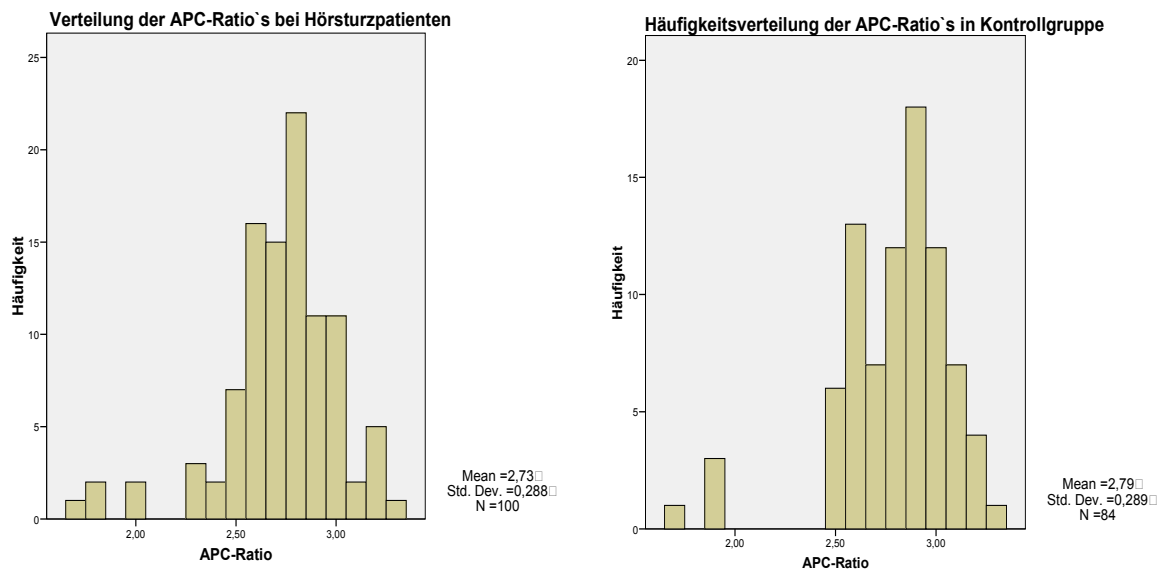
Entgegen den mehrheitlich übereinstimmenden Erkenntnissen aus den Untersuchungen zur hereditären Thrombose-Genese hatten Hörsturzpatienten jedoch nur in **3** von 12 **Untersuchungen signifikant häufigere Faktor-V-Leiden-Mutationen** aufzuweisen (siehe **Tab. 11**). Görür et al. 2005 [33] konnte in ihrer vergleichenden Untersuchung zur Verteilung von Prothrombin- und Faktor-V-Leiden-Mutation nur für letztere eine statistische Häufung bei Hörsturzpatienten finden (Patienten-/Kontrollgruppe = 16,1 % / 5,26 %; $p = 0,02$ im t-Test), ohne aber partielle Korrelationen anderer möglicher Einflussfaktoren durch eine multivariate logistische Regressionsanalyse zu eliminieren. In einer früheren Arbeit von Mercier et al. 1999 [60] fand sich dieses Ergebnis nur im Rahmen einer *univariaten* logistischen Regressionsanalyse bestätigt ($p = 0,02$ für die Faktor-V-Leiden-Mutation), er schlussfolgerte letztlich aber ausschließlich aus dem Ergebnis der *multivariaten* Analyse, aus der nur die Prothrombinmutation und nicht die Faktor-V-Leiden-Mutation als unabhängiger Risikofaktor hervorging. Letztlich konnte Capaccio et al. 2007 [19] unter Anwendung einer multivariaten Analyse eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Hörstürzerkrankung und heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutationen nachweisen.

Alle anderen **9 Studien** haben jedoch diesbezüglich **keine signifikanten Unterschiede** zwischen ihren Hörsturz- und Kontrollgruppen feststellen können (siehe **Tab. 11**). In zwei Studien mit geringer Fallzahl [17,18] konnte eine Faktor-V-Leiden-Mutation bei Hörsturzpatienten gar nicht erst festgestellt werden. Die meisten anderen Studien schlossen aus dem Gruppenvergleich mit χ^2 -, U- und t-Testen und nur eine Studie aus einer multivariaten logistischen Regressionanalyse mit nicht signifikantem Ergebnis [64].

Die APC-Resistenz und APC-Ratio

Die Faktor-V-Leiden-Mutation und die APC-Resistenz /-Ratio stellen zwei unabhängige Risikofaktoren für ein thrombembolisches Geschehen dar [51,72], jedoch findet erstere aufgrund ihrer genetischen Determinierung in den genannten Studien vornehmlich Berücksichtigung (siehe **Tab. 11**, S. 55). Nur Cadoni et al. 2006 [14] hat in ihrer zahlenmäßig kleinen Studie mit 48 Hörsturzpatienten beide Faktoren in ihre Studie eingeschlossen. Sie konnte jedoch bei beiden Merkmalen keine Differenzen zwischen der Hörsturz- und Kontrollgruppe feststellen (Allelfrequenz für Faktor V Leiden: 1 % und 2 %; APC-Ratio in beiden Gruppen: durchschnittlich $1,0 \pm 0,1$).

In der eigenen Studie hatten die Hörsturzpatienten signifikant niedrigere mittlere APC-Ratios als die Patienten der Kontrollgruppe (Mann-Whitney-U-Test; $p = 0,038$; siehe **Tab. 6**).



Grafik 13 und 14: Im Hörsturz-/Kontrollgruppen-Vergleich lagen die APC-Ratios bei Hörsturzpatienten (signifikant) niedriger. Auch in den Diagrammen zur Häufigkeitsverteilung zeichnet sich dieser Unterschied ab.

Das Ergebnis blieb auch in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse unter Adjustieren nach thrombembolischen und kardiovaskulären Risikoparametern sowie ihren Erkrankungen bestehen ($p < 0,001$; siehe **Tab. 8**). Damit sollte der Einfluss von Alter, Geschlecht und Rauchverhalten ebenfalls Berücksichtigung finden [51]. Auch der die APC-Ratio erniedrigende Einfluss durch Einnahme oraler Kontrazeptiva bzw. eine Hormonersatztherapie [51,85] erklärt die geringere mittlere APC-Ratio in der Hörsturzpatientengruppe nicht (1 Hörsturzpatientin gegenüber 9 Patientinnen in der Kontrollgruppe mit Kontrazeptivaeinnahme). Wie aus der Thrombose-diagnostik bekannt ist, stellen unabhängig von der Faktor-V-Leiden-Mutation erniedrigte APC-Ratios - im Sinne einer geringeren Sensitivität gegenüber APC - einen thrombembolischen Risikoparameter dar [26,27,51,72]. So wird bei einer niedrigen APC-Ratio von einem „hyperkoagulablen Status“ ausgegangen, da damit eine erhöhte Thrombingeneration invers korreliert ist und die Thrombin-Antithrombin-Komplexe sowie die Prothrombin-Fragmente F1+F2 erhöht sind [51,107]. Die genaue Ursache der damit verbundenen geringeren APC-Sensitivität ist noch nicht näher bekannt, wird aber als genetisch determiniert angesehen [26,27,85]. Inwieweit hier auch genetische Variabilitäten der APC-Plasmakonzentration [86] oder EPCR-Polymorphismen mit verzögerter Aktivierung von Protein C dafür verantwortlich sein können, bleibt schließlich offen.

Als ein zweites wichtiges Ergebnis der vorliegenden Studie stellt die signifikant **niedrigere APC-Ratio** bei Hörsturzpationen einen weiteren prothrombotischen, **unabhängigen Risikoparameter für die Hörsturzerkrankung** dar.

4.4.4. Homocysteinämie

Ein moderat erhöhter Homocysteinspiegel (15-30 µmol/l) gilt gegenwärtig als ein gut etablierter unabhängiger Risikofaktor sowohl für eine Arteriosklerose zerebrovaskulärer, kardiovaskulärer und peripher-arterieller Gefäße wie für venöse und arterielle Thrombosen [16,56,85].

Erhöhte Homocysteinspiegel resultieren im Wesentlichen aus erworbenen und genetischen Faktoren wie ein Mangel oder eine Malabsorption notwendiger Kofaktoren des Homocysteinstoffwechsels (Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure) oder aus den Polymorphismen der direkt oder indirekt am Homocystein-Metabolismus beteiligten Enzyme (z.B. MTHFR C677T und A1298C; MTR A2756G; CBS I278T, G307S, A1224-2C). Er wird zusätzlich durch eine eingeschränkte renale Clearancefunktion, höheres Alter, Hypothyreoidismus, Diabetes mellitus, medikamentös (Antikonvulsiva, Metotrexat, Metformin, Omeprazol, Theophyllin etc.) sowie durch Kaffee- und Nikotingenuss beeinflusst [85]. Die Homocysteinämie führt auf mikrovaskulärer Ebene durch intrazelluläre Akkumulation von unmetabolisiertem Homocystein sowohl zu einer funktionellen Beeinträchtigung der Endothel- und glattmuskulären Zellen als auch extrazellulär zu einer verstärkten Koagulabilität und beeinträchtigten Fibrinolyse [18].

Die häufigste genetische Störung im Homocystein-Metabolismus stellt die MTHFR C677T- und die MTHFR A1298C-Genmutation dar, deren thermolabile Enzyme zu einer Homocysteinämie und niedrigen Folatspiegeln (5-MTHF) führen, wobei Letzteres von einigen Autoren als das eigentliche Target des MTHFR C677T-Polymorphismus angesehen wird [95]. Das gehäuft homozygote Vorkommen der Mutation als auch die erhöhte Inzidenz einer sogenannten Compound- oder Doppel-Heterozygotie z.B. zusammen mit MTR A2756G oder auch multiple Mutationen konnten Capaccio et al. in seinen 4 Studien [16-19] sowie Gross et al. 2006 [36] und Uchida et al. 2010 [95] bei Hörsturzpationen zeigen.

Aufgrund der vielfältigen Beeinflussbarkeit des Homocysteinspiegels versuchen die meisten **Hörsturz-Studien** die Enzym polymorphismen in die Betrachtung mit einzubeziehen, nur weni-

ge untersuchen die Homocysteinämie separat [13,55]. Leider sind die Studienergebnisse sehr divergent. Während in 3 Studien von Capaccio et al. [17-19] die Homocysteinämie wie die Mutationsraten (MTHFR C677T und die compound -Heterozygotie C677T/A1298C) bei Hörsturzpacienten signifikant häufiger anzutreffen waren, gelang das Gross et al. 2006 [36] nur hinsichtlich der Mutationsraten (nur gegenüber MTR A2756G, nicht bei MTHFR C677T). In multivariaten Analysen von Uchida et al. 2010 [95] und Yildiz et al. 2008 [104] stellte die MTHFR-C677T-Mutation sogar einen unabhängigen Risikofaktor der Hörsturzerkrankung dar, bei Uchida et al. 2010 [95] auch unabhängig vom Folsäure- und Homocysteinspiegel. Diese Unabhängigkeit zeigte sich auch bei Lee et al. 2010 [47], wobei dessen Hörsturzpacienten nur signifikant höhere Homocysteinspiegel aufzuweisen hatten. In einer Studie von Cadoni et al. 2006 [14] wurde bei beiden Parametern keine signifikanten Unterschiede gefunden, was auch der geringen Studienteilnehmerzahl (48) geschuldet sein kann.

Die Homocysteinspiegel und die sich dazu invers verhaltenden Folatspiegel mit ihrem eigenen Risikopotential gegenüber einer kochleären Gefäßschädigung [11,17] befanden sich in den meisten Referenzstudien *im Normbereich*. Jedoch unter Betrachtung der *Absolutwerte* konnten die meisten Studien (6/10) (siehe **Tab. 11**, S. 55) einen signifikanten Zusammenhang zwischen höheren Homocysteinwerten und der Hörsturzerkrankung aufzeigen [11,17-19,47,55], in der Arbeit um Marcucci et al. 2005 [55] stellen höhere Homocysteinspiegel sogar einen unabhängigen Risikofaktor dar. Demnach werden schon geringe, gegenüber der Kontrollgruppe aber signifikant erhöhte mittlere Homocysteinspiegel bei Hörsturzpacienten - im Kontext mit den ebenfalls nur gering erniedrigten Folatspiegeln - als beitragender Risikofaktor in der Genese einer mikrovaskulären Arteriosklerose bzw. Thrombose kochleärer Gefäße gesehen [19,47]. Das entspricht auch ihrer unmittelbar pathophysiologischen Bedeutung. So wird der Homocysteinämie eine vaskulär- und neurotoxische Wirkung zugeschrieben [32], dagegen hat erniedrigtes Folat eine Verringerung des zellulären antioxidativen Potentials zur Folge [11]. Nicht-signifikante Unterschiede im Hörsturz- / Kontrollgruppen-Vergleich ergaben dagegen die Studien von Gross et al. 2006 [36], Uchida et al. 2010 [95] und Cadoni et al. 2006 und 2007 [13,14], obwohl Cadoni et al. in einer früheren Arbeit aus 2004 [11] einen signifikanten Unterschied hatte zeigen können.

In der eigenen Studie wurden die Polymorphismen der Enzyme des Homocystein-Methionin-Stoffwechsels nicht berücksichtigt, sodass nur der Homocysteinspiegel selbst als Risikoparameter dienen sollte. Pathologisch erhöhte Werte traten in der Hörsturzpacientengruppe häufiger

(12 %) auf, jedoch unterschieden sie sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe (8,3 %) ($p = 0,437$ im χ^2 -Test; **Tab. 6**). In den Referenzstudien wurden Häufigkeiten pathologischer Homocysteinspiegel kaum erwähnt. Nur Capaccio et al. berichtete, dass in seinen 4 Studien [16-19] keine pathologischen Homocysteinwerte auftraten. Deshalb verwandte er wie auch alle anderen Studien nur die Absolutwerte zum Vergleich zwischen Hörsturz- und Kontrollgruppe. In der eigenen Studie zeigte das Verteilungsverhalten der Messwerte für die Homocysteinspiegel keine signifikanten Unterschiede zwischen Hörsturz- und Kontrollgruppe (durchschnittlich $10,446 \mu\text{mol/l}$ in der Hörsturzgruppe gegenüber $10,407 \mu\text{mol/l}$ in der Kontrollgruppe; $p=0,1$ im Mann-Whitney-U-Test; siehe **Tab. 6**). Auch im Rahmen einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse ließ sich der Homocysteinspiegel nicht als unabhängiger Risikofaktor der Hörsturzerkrankung herausstellen ($p = 0,934$ bei $\beta = -0,002$; siehe **Tab. 8**), wobei nach wichtigen Einflussparametern wie Geschlecht, Alter, Diabetes mellitus und Nikotinkonsum ebenfalls adjustiert wurde. Selektiert man jedoch die Patienten in Anlehnung an die Studien von Rudack et al. 2004 und 2005 [74,76] nach schwereren Hörsturzformen mit einem Hörverlust von mindestens 60 dB - was andererseits eine drastische Fallzahlreduktion ($n = 19$) bedeutet - gehen höhere Homocysteinwerte bei Hörsturzpatienten als unabhängiger Risikofaktor der Hörsturzerkrankung hervor (siehe **Tab. 10**).

4.5. Kritischer Überblick über die Referenzstudien hinsichtlich Studiengegenstand, Design und Ergebnissen

In der Literatur fanden sich insgesamt 18 Hörsturzstudien, die ein bis fünf der genannten thromboembolischen Parameter zum (Untersuchungs-)Gegenstand hatten (siehe **Tab. 11**, S. 55). Dabei standen zum Teil ganz unterschiedliche Fragestellungen im Fokus des Studieninteresses. Mehrheitlich handelte es sich dabei um die Bedeutung thromboembolischer Risikofaktoren für die Pathogenese des Hörsturzes, oft unter Berücksichtigung thrombophiler Enzym polymorphismen. Dabei wurden in einigen Studien nur die *häufigsten Thrombophiliefaktoren* berücksichtigt: so die Prothrombinmutation allein von Patscheke et al. 2001 [67] oder zusammen mit der Faktor-V-Leiden-Mutation von Görür et al. 2005 [33]. Mit anderen Studien gab es nur *Einzel- oder Zweifaktorenüberlappungen* [5,13,18,36,76,104], da der Studienschwerpunkt hier auf *anderen Thrombophiliefaktoren* lag; so z.B. gegenüber Fibrinogen-, Plättchen-, PAI-1-, eNOS-, EPCR-

Polymorphismen oder jene des Homocysteinestoffwechsels oder auch gegenüber sekundären Thrombosemarkern wie D-Dimere, Thrombozytenzahl, INR, aPTT und andere.

Einige wenige Studien bezogen sich auf eine Reihe kardiovaskulärer Risikofaktoren - was thrombembolische Parameter zum Teil mit einschloss - und versuchten deren Bedeutung für die Pathogenese des Hörsturzes zu klären [5,11,13,55,64,95].

Im **Studiendesign** der Referenzstudien handelt es sich mehrheitlich um kleinere Fall-Kontroll-Studien deren Teilnehmerzahl zwischen 18 und 155 schwankt, wobei die Hälfte der Studien eine Teilnehmerzahl von 56 nicht überschreitet. **Mit 100 Hörsturzpationen in der eigenen Untersuchung liegt das im oberen Drittel aller Studien.**

Die Kontrollgruppen in den Referenzstudien sind hinsichtlich der Auswahlkriterien (ohrgesund, thrombosefrei) und der Teilnehmerzahl mit denen der eigenen Studie vergleichbar. Die Einschlusskriterien in Bezug auf den erlittenen *Hörverlust* sind dagegen sehr heterogen. So sind die Ausprägungsgrade der in die Studien einbezogenen Hörsturzpationen bei Capaccio et al. 2005 [18], Lee et al. 2010 [47], Marcucci et al. 2005 [55] und Yildiz et al. 2008 [104] gar nicht ersichtlich, sodass hier eher von der international üblichen Definition von mindestens 30 dB Hörverlust ausgegangen werden muss. In die beiden Studien von Rudack et al. 2004 und 2005 [74,76] wurden nur Patienten mit einem Hörverlust von mehr als 60 dB eingeschlossen und bei Mercier et al. 1999 [60] ausschließlich ertaubte Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen. In den verbleibenden Arbeiten betragen die Hörsturzeignisse mindestens 20, 30 und 40 dB. Nur 3 Studien legten den Zeitraum zwischen Symptom- und Untersuchungsbeginn offen [33,67,74]. Insofern die Untersuchungen Enzym polymorphismen betreffen, mag das gerechtfertigt sein. Anderenfalls müsste eine gewisse Konstanz von Symptomatik, Lebensumständen und Ernährungsgewohnheiten postuliert werden, um diverse Interaktionen auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3.).

Im Altersvergleich zwischen Hörsturz- und Kontrollgruppe gab es in den Studien bis auf zwei Ausnahmen [36,55] entweder auffällige Unterschiede oder nur lückenhafte Angaben. Deutlich differierende geschlechtsbezogene Altersdurchschnittsangaben in den Hörsturz- und Kontrollgruppen einiger Studien [11,13,14] legen auch Geschlechtsdifferenzen zwischen den Gruppen nahe. In Bezug auf die Alters- und Geschlechtsdifferenzen der eigenen Untersuchung wurden in Abschnitt 3.3.1. nähere Angaben gemacht.

Keine der Referenzstudien unterschied zwischen Erstereignis und Rezidivhörsturz, worauf ebenfalls in der Auswertung der eigenen Studie aufgrund der geringen Fallzahl (21/100) und der sich daraus ergebenden mangelnden Verlässlichkeit statistischer Aussagen verzichtet wurde. Da den thrombembolischen Parametern vorwiegend genetische Veränderungen zugrunde liegen, wäre anhand von Rezidivhörstürzen eine noch deutlichere Aussage in Bezug auf deren pathogenetische Bedeutung zu erwarten gewesen.

Zur Abgrenzung von anderen otoneurologischen Krankheitsbildern wurden Tinnitus oder vestibuläre Begleitsymptome nur von Ballesteros et al. 2008 [5] und Mosnier et al. 2010 [64] näher erwähnt. Diese Symptome können bekanntermaßen sowohl vaskulär bedingter side-effect [1] als auch Teil eines eigenständigen Krankheitsbildes darstellen, sodass auf die Seriosität der Studienangaben und ihrer Patientenselektion vertraut werden muss. Zu den diesbezüglichen Angaben in der eigenen Untersuchung möchte ich auf den Abschnitt **3.2.1.** verweisen.

Zur statistischen Analyse thrombembolischer Parameter zwischen Patienten- und Kontrollgruppe wurden in den Referenzstudien vor allem t-, U- und χ^2 -Teste, aber auch in 8/18 Studien multivariate Regressionsanalysen herangezogen. Aufgrund der teilweise gegenseitigen Beeinflussbarkeit und Überlappung mit kardiovaskulären Risikofaktoren können nur dadurch unabhängige Risikofaktoren für die Hörsturzerkrankung ermittelt werden.

Die in der eigenen Studie untersuchten 5 thrombembolischen Parameter wurden in den Referenzstudien nur uneinheitlich berücksichtigt (siehe **Tab. 11**, S. 55) und auch die **Ergebnisse** im Patienten-/ Kontrollgruppenvergleich lassen bis auf wenige Ausnahmen (nur bei Protein C und S) keine Schlüssigkeit zu. Die Protein-C- und S-Aktivitäten fanden nur in 5 Studien Berücksichtigung, was sicher auch ihrer geringen Prävalenz geschuldet ist. Sowohl die alleinige Betrachtung *pathologischer Ereignisse* wie auch der *Absolutwerte* ließ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Hörsturz- und Kontrollgruppen in den Referenzstudien erkennen. Nur in der Arbeit von Cadoni et al. 2006 [14] zeigte sich eine ähnlich unerwartete, jedoch unkommentierte Tendenz zu höheren Protein-C-/S-Aktivitäten bei den Hörsturzpatienten.

Aufgrund des hohen Stellenwertes der Prothrombinmutation in der Thrombosedagnostik wurde diese in den meisten Studien (12/18) mit eingeschlossen. Zu signifikanten Unterschieden kam es lediglich in 3/12 Untersuchungen: einmal im Rahmen einer umfangreicheren Studie an 100 Hörsturzpatienten von Capaccio et al. 2007 [19] und zweimal an merkmalsselektierten Patienten bei

Mercier et al. 1999 und Patscheke et al. 2001 [60,67]. Dabei ging die Prothrombinmutation sogar als unabhängiger Risikofaktor der Hörsturzerkrankung aus einer multivariaten Regressionsanalyse hervor.

Da einer pathologischen APC-Resistenz zu mehr als 90 % eine Faktor-V-Leiden-Mutation (G1691A) zugrunde liegt, wurde mehrheitlich nur dieser gentechnische Nachweis in den Referenzstudien berücksichtigt. So finden sich mehr Hinweise gegen (10/12 Studien) als für (2/12 Studien) einen Zusammenhang zwischen der Faktor-V-Leiden-Mutation und der Hörsturzerkrankung, was sich auch in der eigenen Studie bestätigen lässt. Die signifikanten Ergebnisse bei Capaccio et al. 2007 [19] und Görür et al. 2005 [33] beziehen sich mit 56 bzw. 100 eingeschlossenen Patienten nur auf eine eher gruppenvergleichende Statistik ohne Berücksichtigung partieller Korrelationen.

Den meisten Studien (6/10) gelang es, signifikant höhere Homocysteinspiegel bei Hörsturzerpatienten nachzuweisen. Das zeichnet sich in der eigenen Studie nur als Tendenz ab (siehe **Tab. 6**), jedoch bei entsprechender Patientenselektion (Hörverlust ≥ 60 dB), allerdings mit $n = 19$ (!), scheinen höhere Homocysteinspiegel ein unabhängiger Risikoparameter der Hörsturzerkrankung zu sein (siehe **Tab. 10**). Die genannten 6 Studien rekrutieren in zwei Arbeiten eine größere Patientenzahl mit mindestens 100 Patienten [19,55] und stellen bei Marcucci et al. 2005 [55] das Ergebnis einer multivariaten Regressionsanalyse dar, sodass die statistische Verlässlichkeit hier als hoch anzusehen ist. Dagegen haben die Studien mit nicht-signifikanten Ergebnissen nur niedrigere Patientenzahlen (30, 33, 48, 81) aufzuweisen.

Zusammenfassend erscheint anhand der Referenzstudien - bei aller Heterogenität im Studiendesign, Auswahlkriterien und gewählter statistischer Analysemethoden - vor allem eine Tendenz zu höheren Homocysteinspiegeln bei Hörsturzerpatienten vorzuliegen. Dieser Thrombophilieparameter ist auch durch Studien mit höherer Patientenzahl abgesichert und stellt in der Arbeit von Marcucci et al. 2005 [55] auch einen unabhängigen Risikoparameter der Hörsturzerkrankung dar. Für Protein C und S gibt es anhand der Studienlage keine Hinweise auf einen direkten Zusammenhang zur Hörsturzerkrankung, auch für die Prothrombin- und Faktor-V-Leiden-Mutation überzeugen die vergleichsweise wenigen positiven Hörsturzerstudien mit Zusammenhang zur Hörsturzerkrankung nicht.

Referenzstudien	HST (n)	Vgl. (n)	HL (dB)	Alter (Jahre) HST / Vgl.	SE +/-	Rez. +/-	Beginn (Tage)	Prot.C	Prot.S	APC-Ratio	FVLeiden G1691A	Prothrombin-mutation G20210A	Homo-cystein-ämie
Ballesteros, F. et al. 2008	98	150	≥30	51,7 / ?	+	?	?				ns	ns	
Cadoni, P. et al. 2007	30	60	>30?	45:46 / 50:49	?	?	?						ns ns*
Cadoni, P. et al. 2006	48	48	>20	46:50 / 41:46	?	?	?	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Cadoni, P. et al. 2004	43	24	>20	47:47 / 34:45	?	?	?						S
Capaccio, P. et al. 2007	100	200	>30	48,1 / ?	?	?	?	-	-	S*	S*	S*	S
Capaccio, P. et al. 2005	67	134	≥40	? / 53,6	?	?	?				-	ns	S
Capaccio, P. et al. 2005	45	135	?	? : 48,5 / ?	?	?	?				-		S
Görür, K. et al. 2005	56	95	>30	42,6 / 38	?	?	<3				S	ns	
Gross, M. et al. 2006	81	264	≥30	53 / 53	?	?	?						ns
Lee, E.J. et al. 2010	33	68	?	46,24 / 43,91	?	?	?						S
Marcucci, R. et al. 2005	155	155	?	54 / 54	?	?	?	ns	ns	ns	ns	ns (<45 J.)	S*
Mercier, E. et al. 1998	18/368	395x2	∞	41 / ?	?	?	?	ns ns*	ns ns*		S ns*	S S*	
Mosnier, I. et al. 2010	95	179	≥30	50,1 / 46,9	+	?	Ø 9,3				ns*	ns*	
Patscheke, J. et al. 2001	118	352	≥20	45,5 / ?	?	?	≤1					ns* S* (<40 J.)	
Rudack, C. et al. 2005	142	85	>60	? / ?	?	?	?				ns	ns	
Rudack, C. et al. 2004	85	85	≥60	51,2 / 48,6	?	?	≤3	-	-		ns	ns	
Uchida, Y. et al. 2010	33	2141	≥30	61,6 / 59,1	?	?	?						ns*
Yildiz, Z. et al. 2008	53	80	?	? / ?	?	?	?				ns	ns	
eigene Studie 2010	100	86	>20	55,3 / 40	+	+	Ø 4,6	S*	S ns*	S S*	ns ns*	ns ns* ns* (<40 J.)	ns ns* S* (≥60 dB)

Tab. 11: Überblick über die Referenzstudien, einige ihrer Auswahlkriterien und Ergebnisse in Bezug auf die untersuchten 5 thrombembolischen Parameter:

Legende: **S** signifikante Beziehung ggb. Hörsturzereignis, - Unterschied oder pathologische Ereignisse traten nicht ein
S signifikante Beziehung ggb. Hörsturzereignis in unerwarteter Richtung ? keine Angaben in den Referenzstudien
ns nicht signifikante Beziehung ggb. Hörsturzereignis * kennzeichnet Ergebnisse einer multivariaten Regressionsanalyse
 Referenzstudien mit bester Vergleichbarkeit ggb. eigener Studie **fett** stärkste Studien hinsichtlich Teilnehmerzahl

4.6. Erkenntnisse und Schlussfolgerungen

Anhand der vorliegenden Untersuchung an 100 Hörsturzpateinten und 84 ohrgesunden Kontrollpersonen ließ sich übereinstimmend mit den meisten Referenzstudien keine Häufung eines Protein C-, Protein S-Mangels oder einer Prothrombinmutation bei Hörsturzpateinten feststellen. Entsprechend der Studienlage (10/12) konnten mit der Hörsturzerkrankung auch keine gehäuften APC-Resistenzen bzw. Faktor-V-Leiden-Mutationen als bedeutendste hereditäre Thrombophilie assoziiert werden. Nur hinsichtlich einer Homocysteinämie hat sich eine gewisse Häufung (12 % versus 8,3 %) und eine (nicht signifikante) Tendenz zu höheren Homocysteinwerten bei Hörsturzpateinten erkennen lassen, was sich jedoch in den meisten Referenzstudien (6/10) als signifikanter Unterschied erweist.

Im Vergleich zu den klinisch manifesten Thrombosen, bei denen mindestens 60 % mit thrombembolischen Parametern in Verbindung gebracht werden können, lässt sich die pathogenetische Bedeutung der untersuchten 5 thrombembolischen Risikoparameter anhand der vorliegenden Studie nicht in gleicher Weise auf die Hörsturzerkrankung übertragen. Auch die Möglichkeit eines Thrombophilie-Screening von Hörsturzpateinten muss deshalb verworfen werden.

In der (multivariaten) Analyse der *Messwerte* der thrombembolischen Parameter und unter Berücksichtigung konkurrierender Abhängigkeiten und Interaktionen wie den kardiovaskulären Risikofaktoren und deren Erkrankungen erwiesen sich höhere Protein-C-Aktivitäten und eine geringere APC-Ratio /-Sensitivität als unabhängige Risikofaktoren der Hörsturzerkrankung. Die beiden Parameter weisen - zumindest indirekt - auf einen hyperkoagulablen bzw. reaktiv-post-thrombotischen Zustand im Rahmen der Hörsturzerkrankung hin, der eine mikrovaskuläre Thrombose im Bereich der kochleären Mikrozirkulation möglich erscheinen lässt. Als begünstigende Kofaktoren dafür sind sowohl vaskuläre Vorschäden als auch atherogene und hämorheologische Parameter gut vorstellbar und können gleichzeitige Risikofaktoren einer möglicherweise finalen mikrovaskulären Thrombose darstellen. **Demnach bleibt das thrombotische Ereignis ein möglicher Bestandteil der Pathogenese des Hörsturzes, ohne dass die benannten fünf - mehrheitlich genetisch bedingten - Thrombophiliefaktoren die eigentliche Grundlage dafür darstellen.**

Unter Berücksichtigung vaskulärer Risikofaktoren, ihren assoziierten Erkrankungen und den thrombembolischen Parametern zählen Patienten mit höherem Alter, weiblichem Geschlecht und Raucher zu weiteren unabhängigen Risikofaktoren der Hörsturzerkrankung. Diese drei Parameter stellen sowohl typische Vertreter der kardiovaskulären wie der thrombogenen Risikofaktoren dar und kennzeichnen deren Überschneidungspotential im Rahmen der Pathogenese der Hörsturzerkrankung. **Zusammen mit den beiden genannten Parametern zum indirekten Thrombosenachweis stützen diese zusätzlichen drei (unabhängigen) kardiovaskulären Risikofaktoren die multifaktoriellen Pathogenesevorstellungen der Hörsturzerkrankung.**

Leider finden sich in den Referenzstudien der Literatur nur uneinheitliche Ergebnisse hinsichtlich der Bedeutung der 5 untersuchten Thrombophilieparameter für die Hörsturzerkrankung. Mehrheitlich ist jedoch eine Tendenz zu signifikant höheren Homocysteinspiegeln bei Hörsturzerpatienten erkennbar. Die mangelnde Vergleichbarkeit und Aussagekraft der Studien ist dabei sowohl auf die relativ geringen Patientenzahlen (maximal 155) als auch auf die unterschiedlichen Ein- bzw. Ausschlusskriterien sowie auf verschiedene Ansätze statistischer Auswertverfahren zurückzuführen. Die einzelnen thrombembolischen Parameter haben selbst in Thrombosekollektiven zum Teil noch zu geringe Prävalenzen aufzuweisen, sodass entweder Meta-Analysen unter Berücksichtigung des vorhandenen Studienmaterials durchgeführt werden müssen oder **weitergehende Untersuchungen in größeren Hörsturzstudien mit gleichen Ein- und Ausschlusskriterien ggf. unter Verwendung weiterer Parameter notwendig erscheinen, um einen pathogenetischen Zusammenhang zwischen thrombembolischen Parametern und der Hörsturzerkrankung sicher auszuschließen oder doch zu bestätigen.**

5. Zusammenfassung

Einleitung, Hintergrund der Untersuchung:

Für die Hörsturzerkrankung ist eine multifaktorielle Genese mit unterschiedlichen zugrunde liegenden Ätiologien allgemein akzeptiert, jedoch wird bei den idiopathischen Formen die vaskuläre Genese am meisten favorisiert.

In Analogie zur Risikobewertung des akuten Myokardinfarkts oder apoplektischen Insults standen hämorheologische Parameter wie Hyperfibrinogenämie, Erythrozytenaggregation und Plasmaphosphatase in den letzten Jahren im Mittelpunkt des Studieninteresses. Zur thrombembolischen Pathogenese gab es dagegen nur wenige Untersuchungen. Während Faktor-V-Leiden-, MTHFR- und Prothrombinmutation gut etablierte hereditäre Risikoparameter venöser Thrombosen darstellen und bekannt ist, dass in Kollektiven tiefer Beinvenenthrombosen gehäuft Ertaubungen koinzident auftreten, kann eine besondere pathogenetische Bedeutung thrombembolischer Parameter auch für die Hörsturzerkrankung vermutet werden. Da diesen Parametern meist hereditäre Störungen zugrunde liegen, wäre dann die Hörsturzerkrankung als genetisch determiniert anzusehen.

Gegenstand und Methode:

Anhand einer Fall-Kontroll-Studie erfolgte ein Thrombophilie-Screening mit den häufigsten thrombembolischen Risikoparametern (Faktor-V-Leiden- und Prothrombinmutation, Homocysteinämie, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel) bei 100 Hörsturzpazienten (einseitige, idiopathische Formen) und 84 ohrgesunden, thrombosefreien Probanden einer Kontrollgruppe. Eine Häufung positiver Thrombophiliefaktoren wurde in der Hörsturzpazientengruppe erwartet. Konkurrierende kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden in beiden Gruppen anamnestisch analysiert, um deren pathogenetischen Einfluss statistisch zu kontrollieren. Mit der Anwendung multivariater logistischer Regressionsanalysen unter Berücksichtigung kardiovaskulärer und thrombembolischer Risikoparameter **sollte gezeigt werden, ob die thrombembolischen Parameter unabhängige Risikofaktoren der Hörsturzerkrankung darstellen.**

Ergebnisse:

Verteilungsunterschiede pathologischer Thrombophilieparameter ließen sich nur zugunsten einer häufigeren Homocysteinämie bei Hörsturzpazienten finden (12 % versus 8,3 %; nicht signifikant; $p = 0,473$), alle anderen Parameter waren gleich verteilt ($p = 1$). Unter Berücksichtigung der

einzelnen Messwerte hatten Hörsturzpationen signifikant niedrigere APC-Ratios ($p = 0,038$) und entgegen den erwarteten Annahmen signifikant höhere Protein-C- und -S-Aktivitäten ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,001$) aufzuweisen. Im Rahmen der multivariaten logistischen Regressionsanalyse unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Risikofaktoren verblieben höhere Protein-C-Aktivitäten ($\beta = -0,37$; $p < 0,001$) und niedrigere APC-Ratios ($\beta = +1,887$; $p = 0,005$) neben höherem Alter, Weiblichkeit und Rauchen als unabhängige Risikofaktoren der Hörsturzerkrankung.

Diskussion und Schlussfolgerungen:

Übereinstimmend mit den meisten Referenzstudien konnten **die 5 thrombembolischen Parameter bei Hörsturzpationen nicht signifikant gehäuft** nachgewiesen werden. Demnach lässt sich die pathogenetische Bedeutung der thrombembolischen Risikoparameter wie bei manifesten Thrombosen nicht in gleicher Weise auf die Hörsturzerkrankung übertragen. Die Ergebnisse der Referenzstudien (18) sind sehr heterogen, sie lassen jedoch eine Tendenz zu höheren Homocysteinspiegeln bei Hörsturzpationen erkennen (6 von 10 Studien).

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse unter Berücksichtigung konkurrierender Abhängigkeiten kardiovaskulärer Risikofaktoren und ihrer Erkrankungen stellen **höhere Protein-C-Aktivitäten und niedrigere APC-Ratios neben höherem Alter, Weiblichkeit und Rauchen unabhängige Risikofaktoren der Hörsturzerkrankung** dar. Die beiden thrombembolischen Parameter weisen indirekt auf einen hyperkoagulablen bzw. reaktiv-postthrombotischen Zustand hin, der im Rahmen der Hörsturzerkrankung eine Thrombose im Bereich der kochleären Mikrozirkulation möglich erscheinen lässt. Die Kombination aus thrombembolischen und kardiovaskulären Parametern als unabhängige Risikofaktoren der Hörsturzerkrankung stützt die multifaktorielle Genese der Hörsturzerkrankung.

Die Studienergebnisse der Referenzliteratur sind sehr uneinheitlich. Auch die Vergleichbarkeit und Aussagekraft der Studien wird durch die unterschiedliche Auswahl an thrombembolischen Parametern, Ein- und Ausschlusskriterien und die relativ geringe Patientenklientel geschmälert. Deshalb sind entweder Meta-Analysen aus dem vorhandenen Studienmaterial oder weitere **umfangreiche Studien mit konstanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie einer identischen bzw. noch extensiveren Parameterauswahl erforderlich**, um den Stellenwert der Thrombophilieparameter in der Pathogenese der Hörsturzerkrankung sicher zu ermitteln.

6. Verzeichnisse

6.1. Abkürzungsverzeichnis

ABR	-	auditory brainstem response
APC	-	aktiviertes Protein C
aPTT	-	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AWMF	-	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CAP	-	compound action potential
CBS	-	Cystathionin- β -Synthase
CM	-	cochlear microphonics
dB	-	dezibel
DPOAE	-	Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen
ELISA	-	enzyme-linked immunosorbent assay
eNOS	-	endotheliale Stickoxid-Synthase
EPCR	-	endothelial cell protein C receptor
EU		Europäische Union
FLAIR	-	fluid attenuated inversion recovery
FV	-	Faktor V
FVIII	-	Faktor VIII
GP	-	Glycoprotein
HCY	-	Homocystein
HDL	-	high density lipoprotein
HELLP	-	haemolysis, elevated liver enzyme, low platelet count
HIV	-	human immunodeficiency virus
HL	-	hearing loss
HPLC	-	high pressure liquid chromatography
HST	-	Hörsturzgruppe
Hz	-	Hertz
INR	-	international normalized ratio

KHK	-	koronare Herzkrankheit
KI	-	Konfidenzintervall
LDL	-	low density lipoprotein
MRT	-	Magnetresonanztomographie
MTHFR	-	Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase
MTR	-	Homocystein-Methyl-Transferase
NO	-	Stickoxid
OR	-	odds ratio
PAI-1	-	plasminogen activator inhibitor-1
PCR	-	polymerase chain reaction
Rez.	-	Rezidiv
SE	-	side effect
SPSS	-	Statistical Package for Social Sciences
Vgl.	-	Vergleichsgruppe
5-MTHF	-	5-Methyl-Tetrahydrofolat

6.2. Literaturverzeichnis

- (1) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie: Leitlinie: Hörsturz. Juni 2010. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 017/010 (Entwicklungsstufe: 1). (Accessed October 10, 2010 at <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/017-010.htm>).
- (2) Abbate R, Sardi I, Pepe G et al.: The high prevalence of thermolabile 5-10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) in Italians is not associated to an increased risk for coronary artery disease (CAD). *Thromb Haemost* 1998; 79(4):727-730.
- (3) Alhenc-Gelas M, Gandrille S, Aubry ML, Aiach M: Thirty-three novel mutations in the protein C gene. French INSERM network on molecular abnormalities responsible for protein C and protein S. *Thromb Haemost* 2000; 83(1):86-92.
- (4) Asakura M, Kato I, Takahashi K, Okada T, Minami S, Takeyama I, Ohnuki T: Increased platelet aggregability in patients with vertigo, sudden deafness and facial palsy. *Acta Otolaryngol Suppl* 1995; 520 Pt 2:399-400.
- (5) Ballesteros F, Alobid I, Tassies D et al.: Is There an Overlap between Sudden Neurosensorial Hearing Loss and Cardiovascular Risk Factors? *Audiol Neurootol* 2008; 14(3):139-145.
- (6) Bertina RM, Koeleman BP, Koster T et al.: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369(6475):64-67.
- (7) Bosy-Westphal A, Petersen S, Hinrichsen H, Czech N, Muller J: Increased plasma homocysteine in liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2001; 20(1):28-38.
- (8) Brors D, Eickelmann AK, Gackler A, Sudhoff H, Lautermann J, Dazert S, Kunstmann E: Clinical characterization of patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngorhinootologie* 2008; 87(6):400-405.
- (9) Browning GG, Gatehouse S, Lowe GD: Blood viscosity as a factor in sensorineural hearing impairment. *Lancet* 1986; 1(8473):121-123.
- (10) Byl FM: Seventy-six cases of presumed sudden hearing loss occurring in 1973: prognosis and incidence. *Laryngoscope* 1977; 87(5 Pt 1):817-825.
- (11) Cadoni G, Agostino S, Scipione S, Galli J: Low serum folate levels: a risk factor for sudden sensorineural hearing loss? *Acta Otolaryngol* 2004; 124(5):608-611.
- (12) Cadoni G, Agostino S, Scipione S et al.: Sudden sensorineural hearing loss: our experience in diagnosis, treatment, and outcome. *J Otolaryngol* 2005; 34(6):395-401.
- (13) Cadoni G, Scipione S, Agostino S et al.: Coenzyme Q 10 and cardiovascular risk factors in idiopathic sudden sensorineural hearing loss patients. *Otol Neurotol* 2007; 28(7):878-883.

- (14) Cadoni G, Scipione S, Rocca B et al.: Lack of association between inherited thrombophilic risk factors and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Italian patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115(3):195-200.
- (15) Canis M, Heigl F, Hettich R, Osterkorn D, Osterkorn K, Suckfüll M: Fibrinogen/LDL apheresis for treatment of sudden hearing loss: an observational study on 152 patients. *HNO* 2008; 56(9):961-966.
- (16) Capaccio P, Cuccarini V, Ottaviani F, Fracchiolla NS, Bossi A, Pignataro L: Prothrombotic gene mutations in patients with sudden sensorineural hearing loss and cardiovascular thrombotic disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009; 118(3):205-210.
- (17) Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V et al.: Methylenetetrahydrofolate reductase gene mutations as risk factors for sudden hearing loss. *Am J Otolaryngol* 2005; 26(6):383-387.
- (18) Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V et al.: Sudden hearing loss and MTHFR 677C>T/1298A>C gene polymorphisms. *Genet Med* 2005; 7(3):206-208.
- (19) Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V et al.: Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss. *Laryngoscope* 2007; 117(3):547-551.
- (20) Cecchi E, Mannini L, Abbate R: Role of hyperviscosity in cardiovascular and microvascular diseases. *G Ital Nefrol* 2009; 26 Suppl 46:20-29.
- (21) Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT: Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1984; 74(6):2082-2088.
- (22) Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ: Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(3):1004-1008.
- (23) Darius H, Pittrow D, Haberl R et al.: Are elevated homocysteine plasma levels related to peripheral arterial disease? Results from a cross-sectional study of 6880 primary care patients. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(9):751-757.
- (24) De Felice C., De Capua B., Tassi R, Mencattini G, Passàli D: Non-functioning posterior communicating arteries of circle of Willis in idiopathic sudden hearing loss. *Lancet* 2000; 356(9237):1237-1238.
- (25) de Kleyn A: Sudden complete or partial loss of function of the octavus-system in an apparently normal person. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1944; 32:407-425.
- (26) de Visser MCH, Rosendaal FR, Bertina RM: A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood* 1999; 93(4):1271-1276.
- (27) de Visser MCH, van H, V, Tans G et al.: Determinants of the APTT- and ETP-based APC-sensitivity tests. *J Thromb Haemost* 2005; 3(7):1488-1494.

- (28) Egeberg O: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13:516-530.
- (29) Esmon CT: The protein C pathway. *Chest* 2003; 124(3 Suppl):26S-32S.
- (30) Fattori B, Nacci A, Casani A, Cristofani R, Sagripanti A: Hemostatic alterations in patients with acute, unilateral vestibular paresis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124(4):401-407.
- (31) Gok U, Halifeoglu I, Canatan H, Yildiz M, Gursu MF, Gur B: Comparative analysis of serum homocysteine, folic acid and Vitamin B12 levels in patients with noise-induced hearing loss. *Auris Nasus Larynx* 2004; 31(1):19-22.
- (32) Gopinath B, Flood VM, Rochtchina E, McMahon CM, Mitchell P: Serum Homocysteine and Folate Concentrations Are Associated with Prevalent Age-Related Hearing Loss. *J Nutr* 2010.
- (33) Görür K, Tuncer U, Eskandari G, Özcan C, Ünal M, Özsahinoglu C: The role of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2005; 26(4):599-601.
- (34) Grgic M, Petric V, Grgic MP, Demarin V, Pegan B: Doppler ultrasonography of the vertebrobasilar circulation in patients with sudden sensorineural hearing loss. *J Otolaryngol* 2005; 34(1):51-59.
- (35) Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68(5):1370-1373.
- (36) Gross M, Friedman G, Eliashar R et al.: Impact of methionine synthase gene and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on the risk of sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Neurootol* 2006; 11(5):287-293.
- (37) Hallberg OE: Sudden deafness of obscure origin. *Laryngoscope* 1956; 66(10):1237-1267.
- (38) Harrington DJ, Malefora A, Schmeleva V et al.: Genetic variations observed in arterial and venous thromboembolism--relevance for therapy, risk prevention and prognosis. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(4):496-500.
- (39) Heiden C, Porzsolt F, Biesinger E, Hoing R: Spontaneous remission of sudden deafness. *HNO* 2000; 48(8):621-623.
- (40) Hessner MJ, Luhm RA, Pearson SL, Endean DJ, Friedman KD, Montgomery RR: Prevalence of prothrombin G20210A, factor V G1691A (Leiden), and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T in seven different populations determined by multiplex allele-specific PCR. *Thromb Haemost* 1999; 81(5):733-738.
- (41) Hirano K, Ikeda K, Kawase T et al.: Prognosis of sudden deafness with special reference to risk factors of microvascular pathology. *Auris Nasus Larynx* 1999; 26(2):111-115.

- (42) Hoppe B, Tolou F, Dörner T, Kiesewetter H, Salama A: Gene polymorphisms implicated in influencing susceptibility to venous and arterial thromboembolism: frequency distribution in a healthy German population. *Thromb Haemost* 2006; 96(4):465-470.
- (43) Huisman MV, Rosendaal F: Thrombophilia. *Curr Opin Hematol* 1999; 6(5):291-297.
- (44) Klemm E, Deutscher A, Mosges R: A Present Investigation of the Epidemiology in Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Laryngorhinootologie* 2009; 88(8):524-527.
- (45) Koç A, Sanisoglu O: Sudden sensorineural hearing loss: literature survey on recent studies. *J Otolaryngol* 2003; 32(5):308-313.
- (46) Lane DA, Grant PJ: Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000; 95(5):1517-1532.
- (47) Lee EJ, Cho YJ, Yoon YJ: Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation as risk factor for sudden sensorineural hearing loss: association with plasma homocysteine, folate and cholesterol concentrations. *J Laryngol Otol* 2010;1-6.
- (48) Linke R, Matschke RG: Is there a correlation between sudden deafness and smoking? *Laryngorhinootologie* 1998; 77(1):48-51.
- (49) Linssen O, Schultz-Coulon HJ: Prognostic criteria in sudden deafness. *HNO* 1997; 45(1):22-29.
- (50) Lowe GD, Rumley A, Woodward M et al.: Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. *Br J Haematol* 1997; 97(4):775-784.
- (51) Lowe GD, Rumley A, Woodward M, Reid E, Rumley J: Activated protein C resistance and the FV:R506Q mutation in a random population sample--associations with cardiovascular risk factors and coagulation variables. *Thromb Haemost* 1999; 81(6):918-924.
- (52) Lu YY, Jin Z, Tong BS, Yang JM, Liu YH, Duan M: A clinical study of microcirculatory disturbance in Chinese patients with sudden deafness. *Acta Otolaryngol* 2008; 128(11):1168-1172.
- (53) Luxembourg B, Krause M, Lindhoff-Last E: Disorders of Blood Clotting. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(21):B-1320-B-1328.
- (54) Mannini L, Paniccia R, Cecchi E et al.: Reduced erythrocyte deformability and hypercoagulability in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005; 33(1):47-55.
- (55) Marcucci R, Alessandrello LA, Cellai AP et al.: Cardiovascular and thrombophilic risk factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Thromb Haemost* 2005; 3(5):929-934.
- (56) Marcucci R, Brunelli T, Giusti B et al.: The role of cysteine and homocysteine in venous and arterial thrombotic disease. *Am J Clin Pathol* 2001; 116(1):56-60.

- (57) Marcucci R, Gori AM, Abbate R: Hyperhomocysteinemia: cause or effect of disease? *Blood* 2005; 105(8):3382-3383.
- (58) McCully KS: Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56(1):111-128.
- (59) Medina P, Navarro S, Estelles A, Espana F: Polymorphisms in the endothelial protein C receptor gene and thrombophilia. *Thromb Haemost* 2007; 98(3):564-569.
- (60) Mercier E, Quere I, Chabert R et al.: The 20210A allele of the prothrombin gene is an independent risk factor for perception deafness in patients with venous thromboembolic antecedents. *Blood* 1999; 93(9):3150-3152.
- (61) Miller JM, Ren TY, Nuttall AL: Studies of inner ear blood flow in animals and human beings. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112(1):101-113.
- (62) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al.: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4(2):295-306.
- (63) Mom T, Gilain L, Avan P: Cochlear ischemia: from fundamental data to clinical hope. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2008; 125(6):301-308.
- (64) Mosnier I, Stepanian A, Baron G et al.: Cardiovascular and Thromboembolic Risk Factors in Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Case-Control Study. *Audiol Neurootol* 2010; 16(1):55-66.
- (65) 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(6):601-607.
- (66) Olzowy B, Osterkorn D, Suckfüll M: The incidence of sudden hearing loss is greater than previously assumed. *MMW Fortschr Med* 2005; 147(14):37-38.
- (67) Patscheke JH, Arndt J, Dietz K, Zenner HP, Reuner KH: The prothrombin G20210A mutation is a risk factor for sudden hearing loss in young patients. *Thromb Haemost* 2001; 86(4):1118-1119.
- (68) Pomp ER, Doggen CJ, Vos HL, Reitsma PH, Rosendaal FR: Polymorphisms in the protein C gene as risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2009; 101(1):62-67.
- (69) Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM: A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88(10):3698-3703.
- (70) Prandoni P, Bilora F, Marchiori A et al.: An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 348(15):1435-1441.
- (71) Raife TJ, Lentz SR, Atkinson BS, Vesely SK, Hessner MJ: Factor V Leiden: a genetic risk factor for thrombotic microangiopathy in patients with normal von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Blood* 2002; 99(2):437-442.

- (72) Rodeghiero F, Tosetto A: Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation are independent risk factors for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1999; 130(8):643-650.
- (73) Rosendaal FR: Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353(9159):1167-1173.
- (74) Rudack C, Langer C, Junker R: Platelet GPIaC807T polymorphism is associated with negative outcome of sudden hearing loss. *Hear Res* 2004; 191(1-2):41-48.
- (75) Rudack C, Langer C, Stoll W, Rust S, Walter M: Vascular risk factors in sudden hearing loss. *Thromb Haemost* 2006; 95(3):454-461.
- (76) Rudack C, Walter H, Stoll W, Langer K: Glykoprotein Ia auf Blutplättchen - ein prognostischer Faktor für den Hörsturz? *HNO-Informationen (Kongressabstracts)* 2005; 84(01):208.
- (77) Sagripanti A, Carpi A: Natural anticoagulants, aging, and thromboembolism. *Exp Gerontol* 1998; 33(7-8):891-896.
- (78) Scheibe F, Haupt H, Baumgartl H: Effects of experimental cochlear thrombosis on oxygenation and auditory function of the inner ear. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254(2):91-94.
- (79) Schmolke B, Hörmann K: Vascular risk factors of sudden deafness and its incidence in the normal population. A retrospective study. *HNO* 1990; 38(12):440-445.
- (80) Schröder W, Koesling M, Wulff K, Wehnert M, Herrmann FH: Large-scale screening for factor V Leiden mutation in a north-eastern German population. *Haemostasis* 1996; 26(5):233-236.
- (81) Schuknecht HF, Kimura RS, Naufal PM: The pathology of sudden deafness. *Acta Otolaryngol* 1973; 76(2):75-97.
- (82) Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH: Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984; 64(6):1297-1300.
- (83) Schweinfurth JM, Cacace AT: Cochlear ischemia induced by circulating iron particles under magnetic control: an animal model for sudden hearing loss. *Am J Otol* 2000; 21(5):636-640.
- (84) Selhub J: The many facets of hyperhomocysteinemia: studies from the Framingham cohorts. *J Nutr* 2006; 136(6 Suppl):1726S-1730S.
- (85) Seligsohn U, Lubetsky A: Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344(16):1222-1231.
- (86) Soria JM, Navarro S, Medina P et al.: Heritability of plasma concentrations of activated protein C in a Spanish population. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20(1):17-21.
- (87) Suckfüll M: Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2002; 360(9348):1811-1817.

- (88) Suckfüll M, Seidel D, Thiery J et al.: Treatment of sudden hearing loss through Fibrinogen/LDL-apheresis. A prospective, randomized multicenter trial. *Z Kardiol* 2003; 92(Suppl 3):III59-III63.
- (89) Suckfüll M, Thiery J, Wimmer C, Mees K, Schorn K: Hypercholesteremia and hyperfibrinogenemia in sudden deafness. *Laryngorhinootologie* 1997; 76(8):453-457.
- (90) Suckfüll M, Wimmer C, Jager B, Schorn K, Thiery J: Heparin-induced extracorporeal low-density-lipoprotein precipitation (H.E.L.P.) to improve the recovery of hearing in patients with sudden idiopathic hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257(2):59-61.
- (91) Suckfüll M, Wimmer C, Reichel O, Mees K, Schorn K: Hyperfibrinogenemia as a risk factor for sudden hearing loss. *Otol Neurotol* 2002; 23(3):309-311.
- (92) Suga F, Preston J, Snow JB, Jr.: Experimental microembolization of cochlear vessels. *Arch Otolaryngol* 1970; 92(3):213-220.
- (93) Tait RC, Walker ID, Islam SI et al.: Protein C activity in healthy volunteers--influence of age, sex, smoking and oral contraceptives. *Thromb Haemost* 1993; 70(2):281-285.
- (94) Teranishi M, Katayama N, Uchida Y, Tominaga M, Nakashima T: Thirty-year trends in sudden deafness from four nationwide epidemiological surveys in Japan. *Acta Otolaryngol* 2007; 127(12):1259-1265.
- (95) Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Association of the C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2010; 120(4):791-795.
- (96) Uitte de WS, Van M, V, Rosendaal FR, Vos HL, de Visser MC, Bertina RM: Haplotypes of the EPCR gene, plasma sEPCR levels and the risk of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2004; 2(8):1305-1310.
- (97) Ullrich D, Aurbach G, Drobik C: A prospective study of hyperlipidemia as a pathogenic factor in sudden hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992; 249(5):273-276.
- (98) Ullrich H, Kleinjung T, Steffens T, Jacob P, Schmitz G, Strutz J: Improved treatment of sudden hearing loss by specific fibrinogen aphaeresis. *J Clin Apher* 2004; 19(2):71-78.
- (99) Vasama JP, Linthicum FH, Jr.: Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: temporal bone histopathologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109(6):527-532.
- (100) Wang MS, Wang XX, Chen XD, Chen JF: Study on the coagulation state of sudden deafness. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2000; 14(7):305-307.
- (101) Willeke A, Gerdson F, Bauersachs R, Lindhoff-Last E: Efficient Diagnosis of Thrombophilia. *Dtsch Arztebl* 2002; 99(31-32):A-2111-A-2118.
- (102) Witt I: APC resistance (factor V mutation). Clinical importance, pathophysiology and diagnostics. *Dtsch Arztebl* 1998; 95(38):A-2316-A-2323.

-
- (103) Yamasoba T, Kikuchi S, Higo R, O'uchi T, Tokumaru A: Sudden sensorineural hearing loss associated with slow blood flow of the vertebrobasilar system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102(11):873-877.
- (104) Yildiz Z, Ulu A, Incesulu A, Ozkaptan Y, Akar N: The importance of thrombotic risk factors in the development of idiopathic sudden hearing loss. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008; 14(3):356-359.
- (105) Zadeh MH, Storper IS, Spitzer JB: Diagnosis and treatment of sudden-onset sensorineural hearing loss: a study of 51 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128(1):92-98.
- (106) Ziegler EA, Hohlweg-Majert B, Maurer J, Mann WJ: Epidemiological data of patients with sudden hearing loss -- a retrospective study over a period of three years. *Laryngo-Rhino-Otol* 2003; 82(1):4-8.
- (107) Zöller B, Garcia de FP, Hillarp A, Dahlbäck B: Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica* 1999; 84(1):59-70.
- (108) Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B, Hillarp A: The A20210 allele of the prothrombin gene is frequently associated with the factor V Arg 506 to Gln mutation but not with protein S deficiency in thrombophilic families. *Blood* 1998; 91(6):2210-2211.
- (109) Zöller B, Svensson PJ, He X, Dahlbäck B: Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. *J Clin Invest* 1994; 94(6):2521-2524.

7. Anhang

Selbständigkeitserklärung

„Ich, Karsten Reschke, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: `Stellen Thrombophiliefaktoren ein besonderes Risiko für die Hörsturzerkrankung dar?` selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

14.11.2010

Datum

Unterschrift

Danksagung

Herrn **Prof. Dr. med. M. Jungehülsing**, Chefarzt der HNO-Klinik des Klinikums Ernst von Bergmann Potsdam, möchte ich für die grundlegende Idee zum Thema, die zuverlässige Betreuung und Korrektur der vorliegenden Arbeit sowie dem gelassenen Tragen der Budgetbelastenden zahlreichen Laboruntersuchungen danken. Seine Unterstützung und Motivation zur Präsentation von Teilergebnissen auf gesamtdeutschen HNO-Kongressen und schließlich zur Fertigstellung der Arbeit selbst hat mir sehr geholfen.

Wertvolle Unterstützung bei der anzuwendenden statistischen Methodik und Auswertung des Datenmaterials erhielt ich durch Frau **Dipl.-Math. E. Kuhnt** des Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie / Zentrum für Klinische Studien / Abteilung Biometrie der Universität Leipzig.

Ein ganz herzlicher Dank gilt meinen damaligen **ärztlichen Kollegen, Schwestern und Pflegern** der beiden HNO-Stationen des Klinikums Ernst von Bergmann Potsdam für die Durchführung und zeitgerechte Organisation der Spezial-Blutentnahmen.

Herrn **Dr. rer. nat. R. Schmidt**, Leiter des Zentrallabors des Klinikums Ernst von Bergmann Potsdam und seinen Mitarbeitern danke ich für die Ausführung der Tests zur Bestimmung der Thrombophilie-Parameter und in der Unterstützung um die Details der labormedizinischen Untersuchungen.

Dr.-Ing. Steffen Helke danke ich für seine Tipps zum Abfassen und dem ersten Korrekturlesen des Textes sowie seine entscheidenden positiven Impulse zur letztendlichen Fertigstellung der Arbeit. Für die engagierte Unterstützung beim Formatieren der Dissertation bin ich ihm ausgesprochen dankbar.

Herzlichen Dank an alle **Freunde und Bekannte** für die beständige Motivation und Bestärkung.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.