

**Aus der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Tübingen**

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. hc. mult. H. P. Zenner

**In Zusammenarbeit mit der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des
Städtischen Klinikums Karlsruhe**

**Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. J. Heppt
und dem Zentrum für Labormedizin, Mikrobiologie und
Transfusionsmedizin, Städtisches Klinikum Karlsruhe**

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. Patscheke

Hörsturz und prothrombotische genetische Risikofaktoren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Jochen Henrik Patscheke

aus Heidelberg

2004

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. P. Zenner

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Heumann

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	5
1.1 EINFÜHRUNG	5
1.1.1 Klinik des Hörsturzes	5
1.1.2 Ursachen für eine akute Schallempfindungsschwerhörigkeit	5
1.1.3 Hypothesen zur Pathogenese des Hörsturzes und daraus abgeleitete Therapien	6
1.2 ARBEITSHYPOTHESE UND STUDIENDESIGN	13
1.3 GENETISCHE PROTHROMBOTISCHE RISIKOFAKTOREN ZUR ÜBERPRÜFUNG DER DURCHBLUTUNGSHYPOTHESE.....	14
1.3.1 Faktor-V-Leiden– Mutation	14
1.3.2 Prothrombingen-Mutation G20210A	15
1.3.3 HPA-1a/1b-Polymorphismus im Rezeptor für Fibrinogen und von Willebrand-Faktor auf den Thrombozyten.....	16
1.3.4 Homozygoter C677T-Polymorphismus im MTHFR-Gen.....	17
1.3.5 Polymorphismus im Kollagenrezeptor auf den Thrombozyten	18
2. MATERIAL UND METHODIK	20
2.1 PATIENTEN UND KONTROLLEN	20
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten	20
2.1.2 Auswahl der Patienten	21
2.1.3 Kontrollen.....	22
2.1.4 Höchstalter von 65 Jahren.....	22
2.2 LABORUNTERSUCHUNGEN.....	23
2.2.1 Genetik	23
2.2.2 Zusätzlich durchgeführte Laboruntersuchungen bei den 74 prospektiv ausgewählten Patienten	32
2.3 STATISTIK	35
3. ERGEBNISSE	36
3.1 ALTERS- UND GESCHLECHTERVERTEILUNG DER PATIENTEN	36
3.2 ERGEBNISSE BEI DEN THROMBOPHILEN RISIKOFAKTOREN	37
3.2.1 Faktor-V-Leiden-Mutation	37
3.2.2 Prothrombin G20210A-Mutation	38
3.2.3 HPA1a/1b-Polymorphismus im GP IIIa-Gen der Thrombozyten.....	40
3.2.4 MTHFR C677T-Polymorphismus in homozygoter Form.....	41
3.2.5 Nachträglich untersuchter GP Ia- Polymorphismus 807T/T.....	41
3.3 ERGEBNISSE DER ZUSÄTZLICH DURCHGEFÜHRTEN LABORUNTERSUCHUNGEN BEI 74 PATIENTEN	41
3.4 ANAMNESE	43
4. DISKUSSION	45
4.1 ZUR „VASKULÄREN GENESE“ DES HÖRSTURZES	46
4.2 ZUR GENETISCHEN ASSOZIATION	47
4.2.1 Faktor-V-Leiden ohne Korrelation.....	50
4.2.2 Homozygoter C677T-Polymorphismus im MTHFR-Gen.....	50
4.2.3 HPA1a/1b-Polymorphismus im Gen des GP IIIa der Thrombozyten.....	51
4.2.4 Glykoprotein Ia 807 T/T - Polymorphismus.....	51
4.2.5 Assoziation der Prothrombingen-Mutation mit dem Hörsturz	52

4.3 PARALLELEN IN DER AUGENHEILKUNDE?	57
4.4 BEWERTUNG DER ZUSÄTZLICHEN LABORUNTERSUCHUNGEN BEI 74 PATIENTEN	58
4.5 SCHLUSSFOLGERUNGEN	63
4.5.1 Hinweis auf eine thrombotische Genese des Hörsturzes	63
4.5.2 Ausblick	64
5. ZUSAMMENFASSUNG	65
6. ANHANG.....	68
6.1 ANAMNESEBOGEN ZUR HÖRSTURZSTUDIE	68
6.2 DATENTABELLEN ZU DEN HÖRSTURZFÄLLEN	70
7. EIGENE PUBLIKATIONEN	89
8. LITERATURVERZEICHNIS	90
9. DANKSAGUNG	103
10. LEBENS LAUF	104

Abkürzungen:

CMV	Cytomegalievirus
VZV	Varizella-Zoster-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HSV	Herpes simples Virus
MR	Magnet-Resonanz
KHK	Koronare Herzkrankheit
QTL	Quantitativer trait locus
HPA	Humanes Plättchen Antigen
MTHFR	Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase
PCR	Polymerase-Chain-Reaction
TE-Puffer	Tris-HCl-EDTA-Puffer
CI	Zerebrovaskuläre Insuffizienz
OR	Odds-Ratio
KI	Konfidenzintervall
TVT	Tiefe Venenthrombose
NAION	Nichtarterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie
LA	Lupus-Antikoagulans
ACA	Anti-Cardiolipin-Antikörper

1. EINLEITUNG

1.1 Einführung

1.1.1 Klinik des Hörsturzes

Der Hörsturz wird definiert als eine ohne erkennbare Ursache plötzlich auftretende Schallempfindungsschwerhörigkeit cochleärer Genese von unterschiedlichem Schweregrad bis hin zur Ertaubung. Er tritt meist einseitig auf und ist mit einer geschätzten Inzidenz von 0,5-2/10.000 pro Jahr ein sehr häufiges Krankheitsbild in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Er kann in jedem Alter vorkommen, aber vorwiegend sind Erwachsene mittleren Alters betroffen, Kinder dagegen sehr selten. Die Inzidenz ist bei Frauen und Männern gleich hoch (1).

Begleitsymptome sind in absteigender Häufigkeit Tinnitus, Druckgefühl auf dem Ohr, seltener Schwindel und Übelkeit. Der zeitliche Verlauf des Auftretens der Schwerhörigkeit kann von Sekunden bis zu vielen Stunden reichen. Je jünger die Patienten sind, desto höher ist ihre Chance, das alte Hörvermögen ganz oder teilweise wiederzuerlangen. Der Hörsturz neigt häufig zu Rezidiven, die meist kurz- oder mittelfristig auftreten und dann eher einen bleibenden Hörverlust nach sich ziehen. Doch auch nach einem einmaligen Ereignis kann eine Erholung völlig ausbleiben oder das Hörvermögen auf Dauer stark beeinträchtigt sein (1, 2).

1.1.2 Ursachen für eine akute Schallempfindungsschwerhörigkeit

Die Diagnose „Hörsturz“ kann erst nach Ausschluss bekannter Ursachen für eine akute Schallempfindungsschwerhörigkeit gestellt werden. Einen Überblick über die Differenzialdiagnose des plötzlichen sensorischen Hörverlustes bietet die folgende Liste (3):

- a. Infektion mit Bakterien (Otitis media, Meningitis, Lues, Borreliose) und Viren (Herpesgruppe, Mumps, Masern, HIV, Adenoviren, Para-/Influenza)

- b. Entzündung: Sarkoidose, Autoimmunerkrankungen, Cogan Syndrom
- c. Multiple Sklerose, Migräne
- d. Vaskulär: z. B. Makroglobulinämie Waldenström, Thromboembolie nach Bypass-Operation, A. basilaris/A. vertebralis—Insuffizienz, Sichelzellanämie, Thrombangitis obliterans
- e. Tumoren: Akustikusneurinom, Felsenbeinmetastasen, Meningitis carcinomatosa, andere intrakranielle Tumoren
- f. Direktes oder indirektes Trauma des Innenohres, akustisches Trauma
- g. Ototoxizität: Aminoglykoside, Cisplatin, Schleifendiuretika, u.a.
- h. Perilymphfistel (z.B. Ruptur der Membran des runden Fensters nach Barotrauma), endolymphatischer Hydrops, Morbus Menière
- i. Psychische Ursachen

Diese Liste enthält sehr heterogene Krankheiten und Zustände. Die Diagnose eines Großteils der gelisteten Erkrankungen, wie zum Beispiel einer bakteriellen Infektion im Mittel- oder Innenohr, einer Meningitis, von Tumoren bzw. Trauma im Verlauf der Hörbahn oder im Innenohr, ein gesicherter Morbus Menière oder die Einnahme ototoxischer Substanzen können einen Hörsturz relativ sicher ausschließen. Andere Erkrankungen treten dagegen seltener zusammen mit einem Hörverlust auf oder sind schwierig zu diagnostizieren. Hier sind vor allem Virusinfektionen, Systemkrankheiten, psychische Erkrankungen oder auch ein neu auftretender Morbus Menière zu nennen. In diesen Fällen ist vor allem am Beginn der Erkrankung die Erkennung des Hörverlustes als Symptom derselben oft nicht möglich und es wird die Ausschlussdiagnose „Hörsturz“ gestellt.

1.1.3 Hypothesen zur Pathogenese des Hörsturzes und daraus abgeleitete Therapien

Aus den Ausführungen im vorangehenden Abschnitt ergibt sich, dass die Grenze zwischen einem symptomatischen Hörverlust und einem Hörsturz fließend ver-

laufen kann. Virusinfektionen, Systemkrankheiten oder vaskuläre Erkrankungen können eine Schallempfindungsschwerhörigkeit hervorrufen und verlaufen oft unbemerkt. Daher kommen sie als mögliche Ursachen eines Hörsturzes immer dann in Betracht, wenn die Ätiologie nicht aufgeklärt werden kann. Das heißt aber, es existieren in diesen Fällen sehr unterschiedliche Annahmen zur Pathogenese nebeneinander, wobei diskutiert wird, ob diese als Alternativen zueinander oder im Sinne eines multikausalen, sich gegenseitig verstärkenden Geschehens einzuordnen sind.

Angesichts unterschiedlicher Hypothesen zur Pathogenese wurde schon früh gefordert, im Kollektiv von Patienten mit Hörsturz Untergruppen zu bilden, die unterschiedlichen Hypothesen zur Pathogenese zuzuordnen wären und damit einem unterschiedlichen Therapieansatz (4). Man versuchte, Einteilungen durch die Differenzierung von Primärereignis und Rezidiv vorzunehmen. Auch die Unterschiede in der Symptomatik im Sinne einer Assoziation mit einem initialen oder persistierenden Schwindel oder einem Tinnitus, mit einem zeitlichen Auftreten tagsüber oder nachts, nach der Jahreszeit, nach der psychischen Selbsteinschätzung des Patienten (Stress-Situation etc.), sowie nach Alter und Geschlecht wurden herangezogen. Meist halfen diese Einteilungen bei der Beurteilung der Prognose, stellten aber keine Verbindung zu einer bestimmten Ätiologie her (5, 6). Die Tatsache, dass der Hörsturz auch viele junge Erwachsene trifft, die organisch gesund sind, lässt neben organischen auch auf funktionelle Störungen schließen.

Ein Hauptproblem der Ursachenforschung beim Hörsturz ist durch das Fehlen von Methoden und Versuchsmodellen bedingt, die eine aussagefähige Überprüfung der Hypothesen zuließen. Der Ort des Geschehens, die Cochlea, ist sehr klein und durch ihre anatomische Lage experimentell schwer zugänglich. Experimente am Lebenden, etwa zur Erfassung funktioneller Daten im Hörorgan selbst, sind daher bis heute nur unzureichend möglich gewesen oder am Versuchstier unter stark unphysiologischen Bedingungen durchgeführt worden. So konnten aus den bisherigen Ansätzen kaum Erkenntnisse gewonnen werden, die die Zahl der Hypothesen hätten verringern können.

Infektiöse Genese

Eine Grippeotitis mit Innenohrbeteiligung oder ein Herpes zoster oticus mit Begleitneuritis des N. cochlearis sind bekannte Ursachen für akute Hörminderungen. Dagegen könnte eine lokale Virusinfektion oder Virusreaktivierung im häutigen Labyrinth oder in anderen Teilen des Innenohres unerkannt bleiben und sich allein als akute Hörminderung manifestieren. Nach Hinweisen für ein solches Geschehen wurde schon häufig gesucht, zum Beispiel nach erhöhten Virusantikörpertitern bei Hörsturzpatienten. Eine gehäufte Seropositivität für bestimmte Viren konnte jedoch nicht übereinstimmend festgestellt werden (7, 8). Eine andere Arbeit verglich die akute Hörminderung bei Lassavirus-Infektion in einer westafrikanischen Population mit dem eines Hörsturzkollektives. Hier fanden sich kaum Unterschiede im klinischen Verlauf sowie in dem Ausmaß der Hörminderung, was als Hinweis auf eine virale Genese des Hörsturzes interpretiert wurde (9).

Es gibt post-mortem-Untersuchungen an menschlichen Felsenbeinen, die für eine Virusinfektion sprechen (10-14), doch liegt dort zum Zeitpunkt der Autopsie das Ereignis meist etliche Jahre zurück. Ein Zusammenhang ist daher nicht sicher nachzuweisen. Eine experimentelle HSV-1 Infektion bei Meerschweinchen zeigte ähnliche histologische Felsenbeinbefunde wie bei diesen Studien, zudem mit ausschließlichem Innenohrbefall (15). In manchen Übersichtsarbeiten zum Hörsturz wird eine virale Genese daher als die wahrscheinlichste dargestellt (16, 17).

Bakterielle Infektionen tauchen in der Diskussion über die Pathogenese des idiopathischen Hörsturzes fast nicht auf, offenbar weil diese durch ihre meist eindeutige Klinik kein großes diagnostisches Problem darstellen. Über eine Infektion mit Toxoplasmen als Ursache einer akuten Hörminderung ist in Einzelfällen berichtet worden (18).

Genese durch gestörte Durchblutung

1. BLUTRHEOLOGIE

Das Endstromgebiet des häutigen Labyrinths im Innenohr wird durch die Kapillargefäße der Stria vascularis repräsentiert. Schon früh wurde vermutet, dass dort eine erhöhte Viskosität (19-21), eine erniedrigte Erythrozytenverformbarkeit (22) oder eine „Geldrollenbildung“ (Sludge-Phänomen) der Erythrozyten eine Zirkulationsstörung bedingen könnten (23). Beweise für diese Theorie fehlen völlig und auch für die Wirksamkeit der darauf basierenden Infusionstherapie z.B. mit Hydroxyethylstärke oder Rheologika, die wahrscheinlich die in Deutschland mit Abstand am häufigsten angewendeten Behandlung ist. Sie wird trotz ausstehendem Beweis ihrer Wirksamkeit unverändert eingesetzt, denn sie ist nebenwirkungsarm, leicht zu verabreichen und schadet zumindest nicht, von seltenen allergischen Reaktionen abgesehen. So könnte ein erwarteter höherer Placeboeffekt einer Infusionstherapie im Vergleich zur oralen Gabe von Medikamenten zu der weiten Verbreitung dieser Therapie mit beigetragen haben, auch durch den Wunsch des Patienten nach einer „maximalen Therapie“.

2. GEFÄSSSPASMEN

Die Vorstellung, dass sympathisch vermittelte Gefäßspasmen zu einer gestörten Innenohrdurchblutung führen könnten, ist eine plausible Erklärung für die besonders unter Laien und Betroffenen populäre Meinung, Stress sei eine Hauptursache des Hörsturzes. Auch diese Theorie lässt sich jedoch kaum nachweisen. Die therapeutische Konsequenz daraus, die Stellatumblockade, war vor allem in den 60er Jahren als Hörsturztherapie weit verbreitet, wird aber heute selten angewandt, wohl wegen der hohen Invasivität des Eingriffs. Trotzdem gibt es auch zu dieser Therapie aktuelle Arbeiten, vor allem aus Japan (24).

Auch Migräne ist in Fallbeschreibungen mit dem Hörsturz assoziiert worden, in der Annahme, dass ähnliche Gefäßmotilitätsstörungen wie dort vorliegen könnten (25, 26).

3. BLUTFETTE UND FIBRINOGEN

Fibrinogen, Cholesterin und andere Blutfette wurden immer wieder als beim Hörsturz erhöht beschrieben (27-29). Kausale Zusammenhänge werden hier in einer beeinträchtigten Mikrozirkulation aufgrund der erhöhten Konzentration der Makromoleküle im Blut gesehen, also ebenfalls in rheologischen Störungen oder in einer beeinträchtigten Funktion des Gefäßendothels (30). Andere Studien sahen eine Erhöhung von Lipoproteinen beim Hörsturz allerdings nicht (31-33).

4. HYPOTENSION

Eine gestörte Durchblutung im Innenohr aufgrund eines niedrigen Blutdrucks ist wiederholt diskutiert worden, ein Zusammenhang wurde hier mit Auftreten im jüngeren Alter (34), guter Remission bei hohem Ausgangshörverlust (6) oder Tieftonverlust (35) vermutet. Es fehlen jedoch Studien mit hoher Fallzahl bzw. einem geeignetem Kontrollkollektiv.

5. THROMBOSE

Wie bei O. Michel „Der Hörsturz“ (2) nachzulesen ist, kam schon in den zwanziger Jahren die Idee auf, eine Thromboembolie könnte Ursache des Hörsturzes sein, denn dieser tritt ähnlich akut wie ein Herzinfarkt oder Schlaganfall auf. Im Innenohr fehlen Kollateralgefäße, ein Gefäßverschluss der A. labyrinthi oder einer ihrer Äste sollte also unmittelbar zu einer Unterversorgung des betroffenen Bereichs führen. Experimente an Tieren konnten zeigen, dass eine künstliche Thrombosierung der Cochleagefäße zu akutem Sauerstoffmangel mit nachfolgendem Hörverlust führt (36-38).

Es werden auch immer wieder Hörstörungen beschrieben, die mikroembolische Ursachen vermuten lassen, zum Beispiel im Zusammenhang mit Mitralklappenprolaps (39, 40) oder nach Operationen am Herzen bzw. am Becken (41-44). Auch gibt es Studien, die eine erhöhte Thrombozytenaggregation oder Hyperkoagulabilität beim Hörsturz zeigen (45-47).

Der Versuch, den Hörsturz auf die gleichen Ursachen wie die von zerebralen Ischämien, Herzinfarkt, tiefen Venenthrombosen und anderen arteriellen und venösen Durchblutungsstörungen zurückzuführen, war schon früh unternommen

worden. In vielen Studien wurden daher verschiedene Gefäßrisikofaktoren bei Hörsturzpatienten untersucht (6, 32, 48). Allerdings konnte kein übereinstimmender Risikofaktor für Hörsturz festgestellt werden (2). Auch der Versuch, unterschiedliche Tonaudiogramme beim Hörsturz mit einem Gefäßverschluss von unterschiedlichen Ästen der A. labyrinthi in Verbindung zu bringen, war wenig erfolgreich (49).

Das Antiphospholipid-Syndrom, eine Autoimmunerkrankung, geht mit gehäuften Thrombosen einher. Anti-Cardiolipin-Antikörper sind ein spezifischer Marker für dieses Syndrom und auch beim Hörsturz schon beschrieben worden (50, 51).

Ruptur der runden Fenstermembran

Bei hochgradigen Hörverlusten über dem gesamten Frequenzbereich bei ausbleibender Besserung nach wenigen Tagen wird häufig eine operative Mittelohrexploration zum Ausschluss einer Ruptur der runden Fenstermembran und zur Abdeckung derselben durchgeführt, vor allem, wenn Hinweise auf ein mögliches Barotrauma bestehen. Eine solche Ruptur als Ursache des Hörsturzes wird jedoch sehr selten gefunden und meist ergibt dieses Vorgehen keinen pathologischen Befund (52).

Immunpathologische Genese

Immunologische Reaktionen im Innenohr können eine schädigende Wirkung auf die Sinneszellen ausüben und zu Hörverlust führen (53). Dies kann einen rapid-progressiven Verlauf annehmen (54) und damit u.a. dem klinischen Bild eines Hörsturzes ähneln. Eine autoimmunologische Genese des Hörsturzes ist daher schon lange diskutiert worden. Auch Manifestationen von Autoimmunerkrankheiten im Innenohr sind eine bekannte Ursache von subakut auftretenden Hörminderungen (55). Neben den schon erwähnten Anti-Cardiolipin-Antikörpern wurden andere Autoantikörper bei Hörsturzpatienten nachgewiesen, die auf eine Vaskulitis im Innenohr hinweisen (56, 57). Gegen diese Genese spricht aber das meist perakute Auftreten, die weit vorwiegende Einseitigkeit der Hörminderung und auch der geringe Effekt der Kortison-Stoßtherapie (s.u.).

MR-Diagnostik beim Hörsturz

Mit der Entwicklung von hochauflösenden Kernspintomografen in den letzten zehn Jahren wurde eine grobe bildliche Darstellung des häutigen Labyrinths möglich. So entstanden einige Publikationen zur MR-Diagnostik bei endocochleären Erkrankungen, die das Verfahren unter anderem bei kongenitaler Taubheit, zur Evaluierung vor Cochleaimplantationen und bei Innenohrinfektionen etabliert haben (58). Auch zur MR-Diagnostik beim Hörsturz wurden mehrere Arbeiten publiziert, in einer Fallbeschreibung führte das Verfahren zur Feststellung einer Blutung im Innenohr, die sonst unerkannt geblieben wäre (59). Eine andere Arbeit beschreibt einen ähnlichen Befund bei zwei Fällen in einem Mischkollektiv von 354 Patienten mit Hörsturz, Tinnitus oder vestibulären Symptomen (60). In dieser Arbeit fanden sich weiterhin vereinzelt (zwischen 0% und 3%) eine Gefäßschleife der A. cerebelli inf. ant., ein Kleinhirnbrückenwinkeltumor, Zeichen einer Ischämie im pontinen Hirnstamm oder MR-Zeichen einer Entzündung des achten Hirnnerven. Eine weitere Studie fand den Saccus endolymphaticus bei Hörsturzpatienten im Vergleich zu Kontrollen hochsignifikant häufiger ipsilateral aufgeheilt (61).

Auch wenn die MR-Diagnostik eine wichtige diagnostische Bereicherung darstellt, impliziert die Seltenheit und Variabilität von pathologischen Befunden, dass mit ihr vorerst keine großen Durchbrüche für die Hörsturzforschung zu erwarten sind.

Therapieansätze

Die Unsicherheit über das Entstehen des Hörsturzes hat einen Polypragmatismus in der Therapie zur Folge. Kortison soll entzündlich bedingte Schäden verringern, Infusionen mit unterschiedlichen Wirkstoffen und Rheologika die Durchblutung fördern, neurotrope Substanzen die Erholung der Haarsinnes- und Ganglienzellen günstig beeinflussen. Relativ neu ist die H.E.L.P.-Apherese, mit der nach dem Ereignis einmalig die Blutkonzentrationen von Lipoproteinen und Fibrinogen gesenkt werden, was vor allem die Blutviskosität vermindert (28). Hier wurde kürzlich eine bessere Erholung der Hörschwelle (ausschließlich bei der Sprachaudiometrie) als unter konventioneller Therapie gesehen

(62). Auch die Kombination von Aciclovir und Kortison wird angewandt, zeigte aber keine signifikante Verbesserung gegenüber Kortison allein (63). Überhaupt konnte für keine Therapieform bisher der Wirksamkeitsnachweis erbracht werden. Seit 20 Jahren gilt die Steroidtherapie als die mit der höchsten Chance auf Besserung (64). Vor allem bei Hörminderungen in mittleren und tiefen Frequenzen zeigte sich ein Benefit (65). Allerdings finden sich auch hier widersprechende Studien (66, 67).

Der Hörsturz hat eine gute Prognose und in der Literatur wird eine Spontanheilungsrate beschrieben, die mit ca. 2/3 sehr hoch ist (68-71). Angesichts begrenzter Ressourcen im Gesundheitssystem wird es zunehmend schwerer, Therapieversuche zu rechtfertigen, deren Wirksamkeit letztendlich nicht bewiesen ist, denn die Datenlage zu den einzelnen Therapieregimen gegen Placebo ist nach wie vor schlecht. Hier können nur neue Studien mit hohen Fallzahlen helfen.

1.2 Arbeitshypothese und Studiendesign

Neben einer viralen Genese des Hörsturzes ist die Theorie, dass ein akuter Nährstoffmangel im häutigen Labyrinth zu diesem klinischen Bild führt, am weitesten verbreitet. Ein Nährstoffmangel ist meist Folge einer gestörten Durchblutung. Allerdings erschwert die anatomische Lage des Innenohrs im Felsenbein einen direkten experimentellen Zugang zur Untersuchung eines solchen Zusammenhangs. Die oben zitierten, an peripherem Blut durchgeführten Messungen von Viskosität, Plättchenaktivierung oder anderen Parametern, die im Zusammenhang mit einer gestörten Mikrozirkulation stehen können, müssen nicht zwingend repräsentativ für das Blut in der Cochlea sein. Sie können lokalen Schwankungen unterliegen, zum Beispiel kann eine organspezifische Endothelfunktion die Gerinnung lokal verändern.

In den letzten Jahren wurden anhand von genetischen Assoziationsstudien eine Reihe von hereditären Risikofaktoren identifiziert, die zu einem thrombophilen Zustand führen. Mit diesen können inzwischen viele spontane Gefäßverschlüsse vor allem in Thrombosefamilien erklärt werden (72). In der vorliegenden Arbeit

wird ein Hörsturzkollektiv in einer Fall-Kontroll-Studie auf die Assoziation mit fünf solchen genetischen Risikofaktoren der Thrombose untersucht.

Dieses Vorgehen bietet einen neuen, nicht-invasiven Ansatz, nach Hinweisen auf eine thrombotische Genese beim Hörsturz zu suchen. Die Eindeutigkeit der genetischen Daten und ihre Resistenz gegenüber Schwankungen durch klinische oder andere Einflussgrößen steigert zudem die Aussagekraft einer statistischen Analyse. Die in dieser Studie untersuchten genetischen Polymorphismen greifen an fünf unterschiedlichen Teilfunktionen des Hämostasesystems an. Damit soll versucht werden, Anhaltspunkte dafür zu gewinnen, ob gegebenenfalls eher die zelluläre Hämostase, die plasmatische Gerinnung oder das Endothelzellsystem involviert ist. Eine positive Assoziation des Hörsturzes mit diesen Faktoren wäre demnach ein Hinweis auf eine Funktion der korrespondierenden Systeme bei der Krankheitsentstehung. Eine solche Pathophysiologie könnte dann entweder allein durch die Faktoren bedingt sein oder durch die Verstärkung anderer zugrundeliegender hämostaseologischer Pathomechanismen.

1.3 Genetische prothrombotische Risikofaktoren zur Überprüfung der Durchblutungshypothese

Die Auswahl der Polymorphismen erfolgte nach drei Kriterien:

- Möglichst häufiges Vorkommen in der Bevölkerung, damit eine statistische Auswertung bei der angestrebten Fallzahl möglich wird.
- Die Faktoren sollten unterschiedliche Aspekte des Hämostasesystems betreffen, um eine etwaige Störung im System funktionell eingrenzen zu können.
- Das Wissen über die Faktoren sollte möglichst etabliert sein.

1.3.1 Faktor-V-Leiden– Mutation

Die Faktor-V-Leiden-Mutation vermindert die Hemmung der plasmatischen Gerinnung durch aktiviertes Protein C und prädisponiert so für venöse Thrombosen.

Die Entdeckung dieser Mutation im Gen für den Gerinnungsfaktor V wurde 1994 von Frits R. Rosendaal veröffentlicht (73). Die Punktmutation G1691A führt zu

einem Austausch von Arginin gegen Glutaminsäure an einer Stelle im Faktor V (Arg506Gln), an der aktiviertes Protein C den Faktor Va spaltet und damit inaktiviert. Sie führt zu einer Resistenz des Gerinnungsfaktors V gegenüber aktiviertem Protein C. Dadurch entfällt ein sehr wichtiger negativer Rückkoppelungsmechanismus der Gerinnungskaskade, die in der Folge verstärkt abläuft. Die Mutation kommt heterozygot bei ca. 5% der kaukasischen Bevölkerung vor (74) und führt zu einer ca. 8-fachen Erhöhung des Risikos für venöse Thrombosen (75). Die Bestimmung der G1691A-Mutation gehört bei Thrombosepatienten heute zur Routinediagnostik.

Für arterielle Thrombosen finden die meisten Studien kein erhöhtes Risiko, diese Frage ist jedoch noch nicht abschließend geklärt (76). Eine Bedeutung des Faktor-V-Leiden im arteriellen System ist weniger wahrscheinlich, da der Pathomechanismus die Thrombozytenfunktion nicht berührt.

1.3.2 Prothrombingen-Mutation G20210A

Die Prothrombingen-Mutation G20210A bewirkt eine erhöhte Prothrombinkonzentration, welche sowohl die Gerinnung als auch die Thrombozytenaggregation begünstigt (77).

Prothrombin (=Faktor II) wird bei der Gerinnung in Thrombin (=Faktor IIa) umgewandelt, das insbesondere folgende Funktionen hat:

- Spaltung von Fibrinogen in Fibrinmonomere und Fibrinopeptide A+B,
- Aktivierung der Faktoren VIII c, V, XIII, diese wirken prokoagulatorisch,
- Aktivierung von Protein C, welches dann Faktor Va und VIIIa inaktivieren kann und die Gerinnung hemmt, und
- Förderung der Thrombozytenaggregation.

Beim Vorliegen der Mutation in heterozygoter Form wurde ein relatives Risiko von 2,8 für das Auftreten von venösen Thrombosen beobachtet. Dies wird mit der erhöhten Thrombinbildung bei erhöhter Prothrombinkonzentration erklärt, wobei der zugrundeliegende Mechanismus, der zur erhöhten Prothrombinexpression führt, erst kürzlich aufgeklärt wurde (78). Der Genort der Mutation

liegt im nicht abgelesenen 3'-Ende des Prothrombingens (20210), in einem quantitativen trait locus (QTL), der auf die Prothrombinexpression Einfluss nimmt (79).

Die Mutation hat eine Prävalenz von ca. 2% in der kaukasischen Bevölkerung (80). Bei Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen oder Sinusvenenthrombosen findet man sie in 6-7% der Fälle (77, 81, 82). Eine Kombination mit Faktor-V-Leiden oder anderen prothrombotischen Risikofaktoren erhöht das prothrombotische Risiko zusätzlich (83).

In wie weit auch das Risiko für arterielle Thrombosen erhöht ist, wird kontrovers diskutiert. Das Risiko für Schlaganfall bei jungen Erwachsenen ist bei Vorliegen der Mutation bis zu 5-fach erhöht (84). Entsprechend einer Metaanalyse beträgt die Odds-Ratio jedoch nur 1,3 (95%KI 1,03—1,9 (85)). Eine Studie zeigte ein erhöhtes Herzinfarktisiko bei jungen Frauen mit der Mutation, das sich nochmals deutlich erhöhte, wenn die Trägerinnen zusätzlich geraucht haben (86). In anderen Arbeiten wird vermutet, dass vor allem die Kombination mit weiteren Risikofaktoren der KHK und jüngerem Alter zu einem Beitrag bei der Koronaren Herzkrankheit führen könnte (87) oder zu einem Einfluss auf andere arterielle Thrombosen (88).

1.3.3 HPA-1a/1b-Polymorphismus im Rezeptor für Fibrinogen und von Willebrand-Faktor auf den Thrombozyten

Der membranständige Glykoprotein IIb/IIIa-Komplex auf den Thrombozyten gehört zu den Adhäsions-Rezeptoren und ändert seine Konformation bei Aktivierung der Blutplättchen. Daraufhin bindet er Fibrinogen oder von Willebrand-Faktor (vWF), die dann Brücken zwischen den Thrombozyten ausbilden. So kommt es zur Aggregation (89). Der Glykoprotein IIIa-Anteil des Rezeptors enthält das humane Plättchen- Antigen 1 (HPA-1), in dem ein Polymorphismus die Allele 1a und 1b (Leu33Pro bzw. T1565C-Mutante) unterscheiden lässt. Bereits in der heterozygoten Form bedingt das HPA-1b-Allel eine erhöhte Affinität des Rezeptors für Fibrinogen und vWF (90). Dadurch kommt es leichter zur Quervernetzung der Thrombozyten und es folgt eine verstärkte Aggregatbildung.

HPA-1b kommt in heterozygoter Form bei 15 bis 28% der kaukasischen Bevölkerung vor (91, 92). 1996 wurde das Vorhandensein des 1b-Allels mit einem gehäuften Auftreten von Koronarthrombosen in Verbindung gebracht. Es erhöht laut Weiss et al. das Risiko für Herzinfarkt oder instabile Angina pectoris um das 2,8-fache, bei einem Krankheitsbeginn unter 60 Jahren sogar um das 6,2-fache (93). Die besondere Bedeutung bei jüngeren Patienten wurde in zwei Studien bestätigt, in einer war Rauchen ein wichtiger Cofaktor für die Manifestation (94), in der anderen erhöhtes Cholesterin bei jungen Männern (95). Auch für koronare Stent-Thrombosen erhöht das HPA-1b-Allel das Risiko (96).

Es gibt aber auch mehrere Studien, teils mit großen Fallzahlen, die keine Assoziation mit arterieller oder venöser Verschlusskrankheit feststellen (97-99). Gardemann et al. fanden den Faktor gehäuft nur bei solchen KHK-Patienten, die sonst ein niedriges Risikoprofil hatten, beim Gesamtkollektiv war er jedoch nicht auffällig (100). In der Gesamtschau deuten die bisher publizierten Daten auf eine mäßige Risikoerhöhung für Koronarthrombosen bei Vorliegen des 1b-Allels hin.

Dieser Polymorphismus wurde für die vorliegende Studie deshalb ausgewählt, weil er spezifisch die Thrombozytenaggregation und damit die zelluläre Hämostase beeinflusst. In schnell strömendem Blut, also im arteriellen System, ist deren Funktion ausschlaggebend für die Hämostase. Somit spräche eine positive Assoziation bei diesem Polymorphismus für eine Beteiligung von arteriellen Thrombosen bzw. Plättchenthromben bei der Entstehung des Hörsturzes.

1.3.4 Homozygoter C677T-Polymorphismus im MTHFR-Gen

Die Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase ist ein Enzym, das durch Remethylierung der Entgiftung von im Stoffwechsel anfallendem Homocystein zu Methionin dient. Bei homozygotem Vorliegen der Mutation C677T arbeitet es langsamer mit der Folge einer erhöhten Konzentration von gefäßtoxischem Homocystein (101).

Schon vor der Entdeckung dieser Mutation war ein erhöhter Homocysteinspiegel im Blut als ein unabhängiger Risikofaktor für arterielle Verschlusskrankheit ver-

mutet und schließlich etabliert worden (102, 103). Auch für venöse Thrombosen ist es ein schwacher Risikofaktor (104). Homocystein wirkt toxisch auf das Gefäßendothel. Dieser Effekt gilt als ausschlaggebend für die prothrombotische und zur Atherosklerose führenden Wirkung einer Hyperhomocysteinämie. Ein Beweis dieser Hypothese steht allerdings noch aus.

Die Vitamine B12, B6 und Folsäure beeinflussen ebenfalls den Homocysteinspiegel. Vor allem Folsäure spielt im Homocystein-Stoffwechsel als Methylgruppenüberträger eine Schlüsselrolle. Mit der Zufuhr des Vitamins lässt sich ein erhöhter Spiegel senken, während ein Folsäure-Mangel das Homocystein ansteigen lässt (105, 106). Niedriges Folat oder Vitamin B6 erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (107). Für Folat wird dieses mit dem erhöhtem Homocystein-Plasmaspiegel erklärt.

Der C677T-Polymorphismus im MTHFR-Gen wurde für diese Studie ausgewählt, da er als genetischer Marker für erhöhtes Homocystein dienen kann. Da jedoch der Homocysteinspiegel nicht allein von der Aktivität der MTHF-Reduktase abhängt, überrascht nicht, dass in zahlreichen Studien keine Assoziation zwischen der C677T-Mutation und arteriosklerotischen Erkrankungen beobachtet wurde, obwohl bei diesen Erkrankungen Homocystein als Risikofaktor unbestritten ist (108).

1.3.5 Polymorphismus im Kollagenrezeptor auf den Thrombozyten

Auf den Blutplättchen ist der heterodimere Glykoprotein Ia/IIa-Komplex (=Integrin $\alpha 2\beta 1$) der wichtigste Rezeptor für Kollagen. Über diesen wird beim Kontakt der Blutplättchen mit subendotheliale Kollagen die Thrombozytenaggregation angestoßen. 1997 wurde entdeckt, dass das homozygote Vorliegen der beiden miteinander gekoppelten Polymorphismen 807T und 873A im Glykoprotein Ia mit einer erhöhten Dichte des Rezeptors auf den Thrombozyten einhergeht (109). Daraus ergab sich die Vermutung, dass dies zu einer verstärkten Thrombozytenaggregation führen könnte.

Studien zeigten daraufhin eine positive Assoziation des Polymorphismus mit Herzinfarkt (110), die um so stärker ausgeprägt war, je jünger die Patienten wa-

ren (111). Auch ein vermehrtes Auftreten bei jungen Schlaganfallpatienten wurde beobachtet (112). Andere Studien konnten einen Zusammenhang des Faktors mit Koronarer Herzkrankheit, zerebrovaskulärer Insuffizienz oder venösen Thrombosen nicht finden (113). Wie der sehr häufige Polymorphismus (Prävalenz um 50%) zu der höheren Rezeptordichte führt, ist noch unbekannt. Die bisher veröffentlichten Studien folgen einem sehr unterschiedlichen Studiendesign und sind deshalb schlecht vergleichbar. Dies erschwert eine abschließende Bewertung der diskutierten Assoziation mit arteriellen Thrombosen. Es liegen jedoch ausreichend Daten vor (114), um die Untersuchung des Polymorphismus als qualitativen Marker für arterielle Thrombosen zu rechtfertigen.

Dieser Faktor wurde als weiterer Risikofaktor, dessen Angriffspunkt in der zellulären Hämostase angesiedelt ist, erst nachträglich in die Studie aufgenommen. Daher soll er aus statistischen Gründen gesondert betrachtet werden.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1 Patienten und Kontrollen

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten

Für die Aufnahme in die Studie mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Subjektiv vom Patienten empfundene akute Hörminderung, die innerhalb von maximal 72 Stunden aufgetreten ist.
2. Der Hörverlust musste mindestens 20 dB in der Knochenleitung bei zwei auf dem Standard-Reintonaudiogramm benachbarten Frequenzen betragen. Als Vergleich diente die Gegenseite oder seltener ein Voraudiogramm, wenn dieses weniger als ein Jahr zurücklag.
3. Ein symptomatischer Hörverlust, z. B. bei Knalltrauma oder Otitis media, musste ausgeschlossen sein.
4. Informed consent durch den Patienten.
5. Bei Rezidivpatienten, die beim ersten Hörsturzereignis jünger als 40 Jahre alt waren, wurden die Einschlusskriterien 1-5 zusätzlich auch für den ersten Hörsturz überprüft, um sie dann in die Untergruppe mit einem Erstereignis im Alter unter 40 Jahren aufzunehmen.
6. Standardisierte Anamneseerhebung anhand eines speziellen Fragebogens durch den Autor.

Zum Ausschluss aus der Studie führten folgende Kriterien:

1. Alter über 65 Jahre.
2. Diagnose einer Entzündung oder Infektion des Gehörgangs, des Mittelohres, der Gehirnhäute oder des Gehirns.
3. Schallleitungsschwerhörigkeit über 10dB.
4. Status nach Mittelohroperation (außer Paukendrainage).
5. Plötzliche Hörminderung, die zeitgleich auf beiden Ohren aufgetreten ist.
6. Vorliegen von Akustikusneurinom, Felsenbeinmetastasen, Meningitis carcinomatosa oder anderen intrakraniellen Tumoren.

7. Direktes oder indirektes Trauma des Innenohres einschließlich akustisches Trauma.
8. Diagnose einer Perilymphfistel.
9. Einnahme von ototoxischen Substanzen innerhalb der 30 Tage vor dem Hörsturz (außer bei langjähriger Einnahme ohne Dosiserhöhung) oder bekannter Drogenabusus.
10. Vorbestehender M. Menière

Bei den Patienten mit Rezidivhörsturz wurden die Ein- und Ausschlusskriterien zusätzlich für das Erstereignis überprüft, sofern dieses in einem Alter von unter 40 Jahren aufgetreten war.

2.1.2 Auswahl der Patienten

Für die Studie wurden insgesamt 118 Patienten ausgewählt, einerseits prospektiv ab dem Studienbeginn im Sommer 1998 (74 Patienten) und andererseits retrospektiv aus den zwei Jahren davor (44 Patienten). Alle eingeschlossenen Fälle waren Patienten der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Städtischen Klinikums Karlsruhe aus einem Zeitraum von Januar 1997 bis Juli 2000.

Prospektiv ausgewählte Patienten

Alle Hörsturzfälle, die sich im Zeitraum von Juni 1998 bis Juli 2000 in der Klinik vorstellten, wurden in die Studie aufgenommen, sofern sie die oben genannten Kriterien erfüllten.

Bei diesen Patienten wurde eine Auswahl zusätzlicher Routine-Laborparameter bestimmt (siehe 3.4.2), über die in der Literatur entweder beim Hörsturz oder bei thrombotischen Erkrankungen Beschreibungen in der Akutphase der Erkrankung existieren. Dies geschah ohne Miterfassung von Kontrollen und sollte daher ausschließlich einer erweiterten Beschreibung des Patientenkollektivs dienen, um eventuell vorhandene Trends im Zusammenhang mit diesen Parametern sehen zu können, aber zu keiner statistischen Auswertung.

Retrospektiv ausgewählte Patienten

Patienten, die von 1/1997 bis 5/1998 in der HNO-Klinik Karlsruhe mit der Entlassdiagnose „Hörsturz“ aufgenommen worden waren, wurden schriftlich um die Teilnahme an der Studie gebeten. Bei einem anschließenden Telefonat mit diesen Personen wurde dann die Bereitschaft zur Teilnahme festgestellt und im positiven Falle ein Termin vereinbart, an dem die Anamnese erhoben und das Blut abgenommen werden sollte.

Von ca. 200 angeschriebenen Personen wurden auf diese Weise 71 eingeladen, der Rest war entweder verzogen, nicht erreichbar, verhindert bzw. nicht einverstanden, oder es hatte sich schon beim Telefonat ein Ausschlusskriterium gezeigt. Nach der standardisierten Anamneseerhebung und Überprüfung der Krankenakte mussten von den vorstelligen 71 Personen erneut 27 Patienten ausgeschlossen werden, da auch sie die Kriterien nicht erfüllten.

2.1.3 Kontrollen

Als Kontrollen wurden 352 gesunde Blutspender der Blutspendezentrale des Städtischen Klinikums Karlsruhe randomisiert ausgewählt, wobei nach Alter und Geschlecht jedem Hörsturzfall drei Kontrollen zugeordnet wurden, außer bei zwei Fällen mit nur jeweils zwei Kontrollen. Die Altersabweichung von Patient und Kontrolle ist in 350 der Zuordnungen höchstens vier Jahre, lediglich zwei Kontrollen weichen fünf Jahre ab. Die Blutspender kommen aus dem gleichen Einzugsgebiet wie die Patienten (Region Karlsruhe) und sind somit als ein geeignetes Kontrollkollektiv anzusehen.

Die Materialgewinnung war unproblematisch und in allen Altersgruppen zwischen 18 und 65 Jahren möglich.

2.1.4 Höchstalter von 65 Jahren

Das Höchstalter der Hörsturzfälle für die Studie wurde auf 65 Jahre festgesetzt. Dafür gab es folgende Gründe:

- Jenseits von 65 Jahren stehen keine Blutspender mehr zur Verfügung. Man hätte Kontrollen aus anderen Kollektiven wählen müssen, wodurch die statistisch geforderte Homogenität des Kontrollkollektivs beeinträchtigt worden wäre.
- In einigen Publikationen zu den untersuchten Faktoren (außer zum C677T-Polymorphismus) ergaben sich deutlichere Assoziationen bei jüngeren Patienten (84, 86-88, 94, 95, 115, 116). Der Ausschluss älterer Patienten könnte somit zu einer erhöhten Trennschärfe in bezug auf diese Faktoren führen und das Risiko verringern, einen vorhandenen schwachen Einfluss zu übersehen.
- Bei alten Patienten erschwert die Überlagerung mit Presbyakusis eine genaue diagnostische Abgrenzung des Hörsturzes. Zudem liegt dessen größte Häufigkeit in der dritten bis fünften Dekade.
- Die Wahrscheinlichkeit einer Überlagerung des untersuchten Gegenstandes durch Multimorbidität steigt mit dem Alter steil an.

2.2 Laboruntersuchungen

2.2.1 Genetik

Alle genetischen Untersuchungen beruhen auf der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Deren Prinzip ist eine Vervielfältigung eines durch Zugabe von zwei spezifischen Primern (Starter-Nukleotidsequenzen) definierten Genabschnittes durch eine thermostabile Taq-Polymerase, so dass dieser Genabschnitt anschließend mit einer Agarosegel-Elektrophorese sichtbar gemacht und damit nachgewiesen werden kann.

BEMERKUNGEN ZUR DURCHFÜHRUNG DER PCR:

Gemäß Vorschrift wurden die einzelnen Teilschritte in vier unterschiedlichen Räumen durchgeführt.

1. Raum: Reinraum, DNA-freie Zone. Herstellung des Mastermixes (=Ansatz ohne DNA) und Lagerung der Stammlösungen.

2. Raum: DNA-Präparation und hinzufügen der DNA zum Mastermix
3. Raum: Amplifikation im Cycler. Verwendet wurde der Thermocycler TR1 der Firma MWG-Biotech, Ebersberg
4. Raum: Potentiell DNA-kontaminiert. Öffnen des Ansatzes, Inkubation zur Restriktion (nicht bei Faktor V Leiden), Gelelektrophorese, Ablesung und Fotodokumentation.

HERSTELLUNG VON KERNLYSAT (=DNA-PRÄPARATION):

1. **Lyse der Erythrozyten:** 100µl EDTA-Blut mit 500µl TE-Puffer (1:10 verdünnt) in Eppendorf-Cup geben und rütteln.
2. Zentrifugation bei 13000g für 10s. Überstand verwerfen und Pellet in 500µl TE-Puffer resuspendieren und rütteln.
3. Zentrifugation bei 13000g für 10s. Überstand verwerfen.
4. **Lyse der Leukozyten:** Pellet in 100µl Lysis-Puffer K (1:10 verdünnt) resuspendieren und rütteln.
5. **Abbau der Proteine:** Zugabe von 10µl Proteinase K (10mg/ml) und leicht anzentrifugieren.
6. Inkubation bei 56°C für 45min und rütteln.
7. **Inaktivierung der Proteinase K:** Inkubation bei 95°C für zehn Minuten.
8. Kern-Lysat bei -20°C aufbewahren.

HERSTELLUNG DER STAMMLÖSUNGEN:

TE-Puffer: Für 500ml 6.057g Tris-HCl (100mM, pH 8.0)
 1.46g EDTA (10mM)

Lysis-Puffer K: Für 500ml 6.057g Tris-HCl (100mM, pH 8.3)
 18.64g KCl (500mM)
 1.524g MgCl₂ *6H₂O (15mM)
 500mg 0.1% Gelatine
 25ml 5% Tween 20

Nukleotid-Triphosphat (dNTP)—Stammlösung: 25mM/l

HERSTELLUNG DES AGAROSEGELS:

2% Agarose

98% TBE: 54g Tris
27.8g Borat
2.3g EDTA
ad 500ml Aqua dest.

FÄRBE LÖSUNG FÜR GELELEKTROPHORESE:

40µl Aqua dest.
40µl Stammlösung (Glycerol, NaEDTA)
5µl Bromphenolblau

VERWENDETE TAQ-DNA-POLYMERASE:

Cat. No. 18038-026 der Firma LIFE TECHNOLOGIES

Nachweis der Faktor V-Leiden-Mutation (117)

Probenmaterial: Kern-Lysat (Aufbereitung siehe oben).

Prinzip: Allel-spezifische PCR mit zusätzlichem Mismatch der Primer FV NOR (Wildtyp) oder FV MUT (Faktor V Leiden). Hergestellt wird ein Amplifikat der Länge 224 bp (Basenpaare).

Primer:

1. FV FOR2:	5' AGG AAC AAC ACC ATG ATC	3'
2. FV NOR:	5' GGA CAA AAT ACC TGT ATT CCA C	3'
3. FV MUT:	5' GGA CAA AAT ACC TGT ATT CCA T	3'

Reagenzien: Primer (je 100 pM/µl), dNTP-Gebrauchslösung (je 2.5 mM), 10 x PCR-Puffer (200 mM Tris-HCl, pH 8.4, 500 mM KCl), MgCl₂ (50 mM), Taq-Polymerase (5 U/µl)

Ansätze: Zunächst wurden Voransätze pipettiert (=Mastermix: vor Zugabe von DNA). Pro Probe 2 Ansätze (für Wildtyp + Mutante), alle auf Eis:

Ansatz für:	Wildtyp	Mutante
H ₂ O	17.4 µl	17.4 µl
10 x PCR-Puffer (final 20 mM Tris ² /50 mM KCl)	2.5 µl	2.5 µl
MgCl ₂ (final 1.5 mM)	0.75 µl	0.75 µl
dNTPs (final je 0.2 mM)	2.0 µl	2.0 µl
Primer FV FOR2 (final 0.5µM)	0.125 µl	0.125 µl
Primer FV NOR (final 0.5µM)	0.125 µl	----
Primer FV MUT (final 0.5µM)	----	0.125 µl
Taq-Polymerase (final 0.5 U)	0.1 µl	0.1 µl
DNA-Probe	2.0 µl	2 µl
Ansatzvolumen	25 µl	25µl

Proben mit je 25 µl Öl überschichten und bei 94°C in den Cyclyer stellen.

Cyclyer-Programmierung:

1 Zyklus:	94°C	2 min
	57°C	30 sec
	72°C	30 sec
29 Zyklen:	94°C	15 sec
	57°C	15 sec
	72°C	30 sec
1 Zyklus:	94°C	15 sec
	53°C	30 sec
	72°C	5 min

Auftrennung: Elektrophorese im Agarosegel (2%): Je 10µl aufgetragen, vom Ansatz für Wildtyp und für Mutante.

Auswertung: Vergleich der Ansätze mit Kontrollen für Wildtyp bzw. Mutante.

Beide positiv = heterozygot
Nur Wildtypansatz positiv = keine Mutation vorhanden (=negativ)
Nur Mutantenansatz positiv = homozygot

Nachweis der Prothrombin G20210A-Mutation (77, 118)

Probenmaterial: Kern-Lysat (Aufbereitung siehe oben).

Prinzip: Primer generieren ein Amplifikat von 345 Basenpaaren (bp) und flankieren die Mutation; diese generiert eine HindIII-Schnittstelle.

Primer: 1. Prothromb-a: 5' TCT AGA AAC AGT TGC CTG GC 3'
2. Prothromb-b: 5' ATA GCA CTG GGA GCA TTG AA GC 3'

Reagenzien: Primer (je 100 pmol/µl), dNTP-Gebrauchslösung (je 2.5 mM), 10 x PCR-Puffer (200 mM Tris-HCl, pH 8.4, 500 mM KCl), MgCl₂ (50 mM), Taq (5 U/µl), HindIII (10 U/µl)

Ansätze: Zunächst wurden Voransätze pipettiert (Mastermix). Pro Probe 1 Ansatz, alles auf Eis.

<u>Komponente</u>	(µl)
H ₂ O	18.1
10 x PCR-Puffer (final 20 mM Tris/50 mM KCl)	2.5
MgCl ₂ (final 1.5 mM)	0.75
dNTPs (final je 0.1 mM)	1.0
Primer Prothromb-a (final 0.4 µM)	0.3
Primer Prothromb-b (final 0.4µM)	0.1
Taq-Polymerase (1.25 U im Ansatz)	0.25
DNA-Probe	2.0
Ansatzvolumen	25 µl

Proben mit je 25 µl Öl überschichten und bei 94°C in den Cyclor stellen

Cyclor-Programmierung: 1 Zyklus: 94°C 2 min
53°C 30 sec
72°C 60 sec

29 Zyklen:	94°C	15 sec
	53°C	15 sec
	72°C	30 sec
1 Zyklus:	94°C	15 sec
	53°C	30 sec
	72°C	5 min

Restriktionsansatz: Amplifikat 7.0 µl
H₂O 1.5 µl
Puffer 0.5 µl
HindIII 1.0 µl
Ansatz 10.0 µl → 2h bei 37° inkubieren; 2µl Puffer zugeben.

Auftrennung: Elektrophorese im Agarosegel (2%): 10µl Restriktionsansatz aufgetragen.

Auswertung:

1. Wildtyp: HindIII schneidet nicht. Daher ist 345bp-Amplifikat sichtbar.
2. Mutante: HindIII generiert zwei Fragmente, eines mit 322 bp, das in der Elektrophorese sichtbar wird, und ein kleines 23bp-Fragment.

Nachweis des HPA1a/1b-Polymorphismus im GP IIIa-Gen der Thrombozyten (119)

Probenmaterial: Kern-Lysat (Aufbereitung siehe oben).

Prinzip: Primer generieren ein Amplifikat von 267 bp und flankieren die Mutation, diese ändert das Restriktionsverhalten von MspI und generiert zusätzlich eine NciI-Schnittstelle.

Primer: EX2-FOR: 5' TTC TGA TTG CTG GAC TTC TCT T 3'
EX2-BACK 5' TCT CTC CCC ATG GCA AAG AGT 3'

Reagenzien: Primer (je 100 pmol/µl), dNTP-Gebrauchslösung (je 2.5 mM), 10 x PCR-Puffer (200 mM Tris-HCl, pH 8.4, 500 mM KCl), MgCl₂ (50 mM), Taq (5 U/µl), MspI/NciI (je 10 U/µl)

Ansätze: Zunächst wurden Voransätze pipettiert (Mastermix). Pro Probe 1 Ansatz, alles auf Eis.

<u>Komponente</u>	(μ l)
H ₂ O	18.3
10 x PCR-Puffer (final 20 mM Tris/50 mM KCl)	2.5
MgCl ₂ (final 1.5 mM)	0.75
dNTPs (final je 0.1 mM)	1.0
Primer EX2-FOR (10 pM im Ansatz)	0.1
Primer EX2-BACK (10 pM im Ansatz)	0.1
Taq-Polymerase (1.25 U im Ansatz)	0.25
DNA-Probe	2.0
<hr/>	
Ansatzvolumen	25 μ l

Proben mit je 25 μ l Öl überschichten und bei 94°C in den Cycler stellen.

<u>Cycler-Programmierung:</u>	1 Zyklus:	94°C	4 min
		60°C	30 sec
		72°C	60 sec
29 Zyklen:	94°C	15 sec	
	60°C	15 sec	
	72°C	30 sec	
1 Zyklus:	94°C	15 sec	
	60°C	15 sec	
	72°C	3 min	

<u>Restriktionsansatz:</u>	Amplifikat	7.0 μ l	
	H ₂ O	1.5 μ l	
	Puffer	0.5 μ l	
	<u>MspI/NciI</u>	1.0 μ l	
	Ansatz	10.0 μ l	→ 2h bei 37° inkubieren; 2 μ l Pr.-Puffer zugeben.

Auftrennung: Elektrophorese im Agarosegel (2%): 10 μ l Restriktionsansatz aufgetragen, 7 μ l unrestringierte Probe

<u>Auswertung:</u>	1. Wildtyp (A1-Allel):	MspI generiert 221 bp-Fragment NciI schneidet nicht
	2. Mutante (A2-Allel):	MspI generiert 177 bp-Fragment NciI generiert 216 bp-Fragment

Nachweis des MTHFR C677T-Polymorphismus (101)

Probenmaterial: Kern-Lysat (Aufbereitung siehe oben).

Prinzip: Primer generieren ein Amplifikat von 198 bp und flankieren die Mutation, diese generiert eine Hinf-I-Schnittstelle.

Primer: MTHFR-I: 5' TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA 3'
MTHFR-II 5' AGG AC GTG CGG TGA GAG TG 3'

Reagenzien: Primer (je 100 pmol/μl), dNTP-Gebrauchslösung (je 2.5 mM), 10 x PCR-Puffer (200 mM Tris-HCl, pH 8.4, 500 mM KCl), MgCl₂ (50 mM), Taq (5 U/μl), Hinf-I (10 U/μl)

Ansätze: Mastermix pipettieren. Pro Probe 1 Ansatz, alles auf Eis.

<u>Komponente</u>	(μl)
H ₂ O	18.3
10 x PCR-Puffer (final 20 mM Tris/50 mM KCl)	2.5
MgCl ₂ (final 1.5 mM)	0.75
dNTPs (final je 0.1 mM)	1.0
Primer EX2-FOR (10 pM im Ansatz)	0.1
Primer EX2-BACK (10 pM im Ansatz)	0.1
Taq-Polymerase (1.25 U im Ansatz)	0.25
DNA-Probe	2.0
<hr/>	
Ansatzvolumen	25 μl

Proben mit je 25 μl Öl überschichten und bei 95°C in den Cyclor stellen

Cyclor-Programmierung:

1 Zyklus:	95°C	4 min
	60°C	30 sec
	72°C	60 sec
29 Zyklen:	95°C	15 sec
	60°C	15 sec
	72°C	30 sec
1 Zyklus:	95°C	15 sec
	60°C	30 sec
	72°C	5 min

Restriktionsansatz:

Amplifikat	7.0 μl
H ₂ O	1.5 μl
Puffer	0.5 μl
<u>MspI/NciI</u>	<u>1.0 μl</u>
Ansatz	10.0 μl → 2h bei 37° inkubieren; 2μl Farbe zugeben.

Auftrennung: Elektrophorese im Agarosegel (2%): 10μl Restriktionsansatz aufgetragen, 7 μl unrestringierte Probe

Auswertung:

1. Wildtyp: Hinf-I schneidet nicht (198 bp)
2. Mutante: Hinf-I generiert 175 bp-Fragment

Nachweis des GP Ia 807 T/T – Polymorphismus (120)

Probenmaterial: Kern-Lysat (Aufbereitung siehe oben).

Prinzip: Primer generieren ein Amplifikat von 115 bp und flankieren die Position 807 im GP Ia-Gen. Bei 807C kann die Polymerase *TaqI* an dieser Stelle schneiden, bei 807T nicht.

Primer: 807-FOR: 5' GTGTTTAACTTGAACACATAT 3'
807-BACK 5' ACCTTGCATATTGAATTGCTT 3'

Reagenzien: Primer (je 100 pmol/μl), dNTP-Gebrauchslösung (je 2.5 mM), 10 x PCR-Puffer (200 mM Tris-HCl, pH 8.4, 500 mM KCl), MgCl₂ (50 mM), Taq-Polymerase (5 U/μl).

Ansätze: Zunächst wurden Voransätze pipettiert (Mastermix). Pro Probe 1 Ansatz, alles auf Eis.

<u>Komponente</u>	(μl)
H ₂ O	18.3
10 x PCR-Puffer (final 20 mM Tris/50 mM KCl)	2.5
MgCl ₂ (final 1.5 mM)	0.75
dNTP (final je 0.1 mM)	1.0
Primer 807 FOR (10 pM im Ansatz)	0.1
Primer 807 BACK (10 pM im Ansatz)	0.1
Taq-Polymerase (1.25 U im Ansatz)	0.25
DNA-Probe	2.0
<hr/>	
Ansatzvolumen	25 μl

Proben mit je 25 μl Öl überschichten und bei 94°C in den Cycler stellen

Cycler-Programmierung:

1 Zyklus:	95°C	5 min
30 Zyklen:	95°C	30 sec
	50°C	30 sec
	72°C	60 sec
1 Zyklus:	72°C	7 min

Restriktionsansatz:

Amplifikat	7.0 μl
H ₂ O	2.5 μl
<u>TaqI</u>	<u>0.5 μl</u>
Ansatz	10.0 μl → 2h bei 65° C inkubieren

Auftrennung: Elektrophorese im Agarosegel (2%): 10µl Restriktionsansatz aufgetragen, 7 µl unrestringierte Probe

Auswertung:

1. 807-C/C: TaqI schneidet komplett→nur 95bp-Bande
2. 807-C/T: TaqI schneidet partiell→95 und 115bp-Bande
3. 807-T/T: TaqI schneidet nicht→nur 115bp-Bande

2.2.2 Zusätzlich durchgeführte Laboruntersuchungen bei den 74 prospektiv ausgewählten Patienten

Thrombophilie-Untersuchungen

Für die Bestimmung von Protein C, Protein S und Antithrombin wurden Citratplasmaproben (venöses Blut : 0,1 mol/l Citrat = 10:1) verwendet. Nach Zwischenlagerung bei –25°C wurden die Tests im Gerinnungsanalysator Amga (Sigma-Amelung) mit den Test-Kits für Prot. C, Prot. S, Antithrombin und Stac-lot PNP (Boehringer Mannheim) durchgeführt.

Faktor XII-Mangelplasma (HEMOLIANCE) diente der quantitativen Bestimmung des FXII durch Mischung mit Patientenplasma und Messung der APTT im Vergleich zu Kontrollplasma.

Lupus-Antikoagulanz

Lupus-Antikoagulanz wurde mit den einstufigen Clotting Tests „IL Test LAC Screen“/„IL Test LAC Confirm“ der Firma INSTRUMENTATION LABORATORY am Gerinnungsanalysator Amga bestimmt.

D-Dimere

D-Dimere wurden mit dem „NycoCard“-Immunoassay der Firma NYCOMED bestimmt. Der Nachweis beruht auf der Bindung der D-Dimere an monoklonale Antikörper, die an eine Membran gebunden sind. Anschließend fügt man an Goldpartikel gebundene monoklonale Antikörper hinzu, die sich an die membrangebundenen D-Dimere binden. Nach Waschung erfolgt die Ablesung durch Messung der Farbintensität mit einer Farbreferenzkarte.

Triglyzeride

Die Bestimmungen erfolgten im Rahmen der Routinediagnostik mittels Testkits der Firma Roche am Hitachi 747 Analysator. In einer vierstufigen Reaktion entsteht aus den Triglyzeriden über Glycerin (1) Glycerol-1-P (2) und NADH+H⁺ (3) schließlich Formazan (4), welches quantitativ proportional eine Absorptionsänderung bewirkt, die gemessen wird. Als Normalbereich definiert war 50-200 mg/dl.

Cholesterin

Die Bestimmungen erfolgten im Rahmen der Routinediagnostik mittels Testkits der Firma Roche am Hitachi 747 Analysator. Dabei wird gebundenes Cholesterin zuerst freigesetzt und anschließend oxidiert, wobei H₂O₂ anfällt. Dieses reagiert darauf mit 4-Aminoantipyrin und Phenol zu dem Farbstoff Quinoneimine, der eine Absorptionsänderung bewirkt, die der Cholesterinkonzentration direkt proportional ist. Als Normalbereich definiert war 110-240 mg/dl.

Lipoprotein A

Die Bestimmung erfolgte in der Lipidelektrophorese. Als Normbereich waren Werte bis 30 mg/dl definiert.

Vitamin B6

Die Bestimmung erfolgte durch HPLC mit dem „ClinRep“-Chromatographiekits für die Vitamine B1, B2 und B6 der Firma RECIPE.

Vitamin B12

Die quantitative Bestimmung erfolgte mit dem „ARCHITECT B12“-Assay von der Firma ABBOTT. Vitamin B12 bindet an mit „Intrinsic Faktor“ bestückte paramagnetische Mikropartikel. Die Messung beruht auf Chemolumineszenz.

Folsäure

Die quantitative Bestimmung erfolgte im „AxSYM“-Analysegerät der Firma AB-BOTT in einem „Ion-Capture-Assay“ unter Verwendung des zugehörigen „Ax-SYM-Folsäure“-Testkits. Dabei wird die Folsäure durch ein flüssiges Reagenz gebunden, dieser Komplex bindet sich darauf elektrostatisch an eine Glasfibrermatrix. Die quantitative Messung erfolgt indirekt durch Erfassung der nicht besetzten Bindungsstellen an dieser Matrix durch ein fluoreszierendes Folsäure-Analogon.

Homocystein

Direkt nach Blutabnahme wurde das Blut gekühlt und innerhalb von 2 Stunden bei 4°C zentrifugiert. Die Homocystein-Bestimmung erfolgte mit dem Reagenz „Homocysteine by HPLC“, Kat. Nr. 195-4075, von der Firma BIORAD. Dabei wird zuerst proteingebundenes Homocystein durch Reduktion freigesetzt und anschließend das Gesamt-Homocystein in einer HP-Flüssigchromatographie aufgetrennt und nachfolgend durch Fluoreszenzdetektion quantifiziert.

Fibrinogen bei Abnahme innerhalb von 3 Tagen nach Hörsturz

Die Fibrinogenbestimmung erfolgte nach der Methode von A. Clauss (1957) bzw. D. Paar (1971) am Gerinnungsanalysator Amga mit dem Fibrinogenreagenz Nr. 658642 von BOEHRINGER MANNHEIM. Dabei wird eine Zitratplasmaverdünnung mit einem Überschuss an Thrombin versetzt und die Zeit bis zum Auftreten eines Fibringerinnsels gemessen. Unter diesen Bedingungen ist die gemessene Gerinnungszeit eine direkte Funktion der Fibrinogenkonzentration der Probe.

ACA-Autoantikörper (Anti-Cardiolipin-Antikörper),

Die Bestimmung erfolgte durch den semiquantitativen Enzym-Immunoassay „QUANTA Lite ACA IgG (HRP) 708625“ der Firma HISS DIAGNOSTIS (Hersteller: INOVA). Dabei binden vorhandene IgG-Antikörper an gereinigtes Cardiolipin-Antigen auf einer Mikrotiterplatte. In einer zweiten Reaktion bildet enzym-

markiertes Anti-human-IgG-Konjugat mit diesen Antikörpern Immunkomplexe. Das auf diese Weise gebundene Enzym bewirkt in einem dritten Schritt eine Farbreaktion, die im Mikrotiterplattenphotometer gemessen wird und nach einer Fünf-Punkte-Kalibrationskurve semiquantitativ ausgewertet wird.

Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi*

Die Bestimmung erfolgte mit dem „*Borrelia burgdorferi* ELISA“ der Firma NOVUM DIAGNOSTICA. Dabei binden vorhandene IgG/IgM-Antikörper an rekombinante Antigene auf einem Mikrotiterstreifen. In einer zweiten Reaktion bildet Anti-human-IgG-Meerrettichperoxidase-Konjugat mit diesen Antikörpern Immunkomplexe. Das auf diese Weise gebundene Enzym bewirkt in einem dritten Schritt eine Farbreaktion, die im Mikrotiterplattenphotometer gemessen wird und quantitativ der ursprünglichen Antikörpermenge proportional ist.

2.3 Statistik

Die Studie wurde als Fall-Kontroll-Studie durchgeführt, wobei jedem Fall drei Kontrollen nach Alter und Geschlecht zugeordnet wurden, außer bei zwei Fällen mit nur jeweils zwei Kontrollen. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit einer logistischen Regression (121, 122), das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt. In Fall-Kontroll-Studien können mit Hilfe der logistischen Regression (auf Confounderfaktoren) adjustierte Odds-Ratios berechnet werden. Sie untersucht den Einfluss von binären und stetigen Risikofaktoren (genetischer Faktor ja/nein) auf eine binäre Zielvariable (Hörsturz ja/nein).

Der nachträglich untersuchte GP Ia C807T-Polymorphismus wurde nicht in die statistische Auswertung eingeschlossen.

3. ERGEBNISSE

Alle Rohdaten zu den Patienten sind in den Tabellen im Anhang dokumentiert.

3.1 Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten

Unter den 118 Patienten waren 50 Frauen (42%) und 68 Männer (58%).

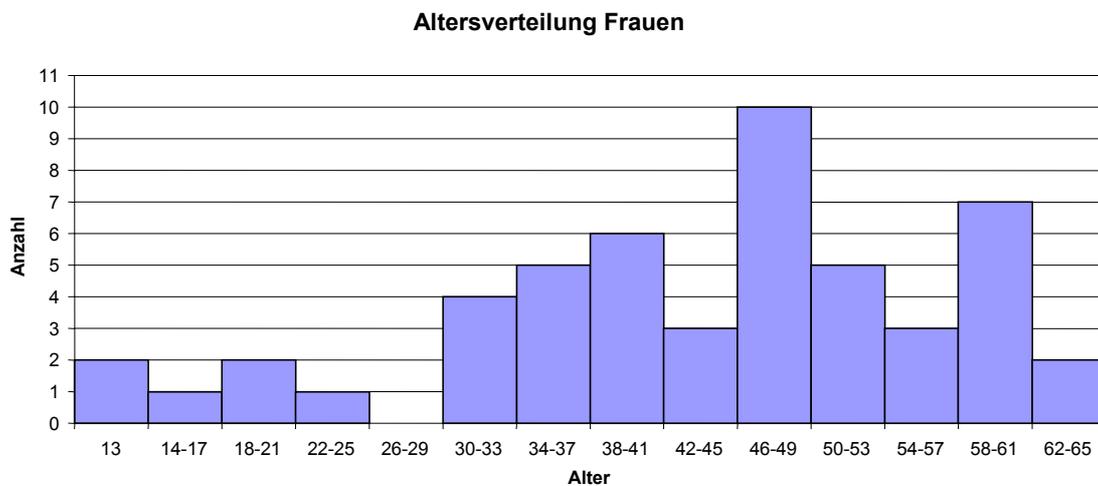


Abbildung 1: Altersverteilung weiblicher Patienten, Alter in Jahren

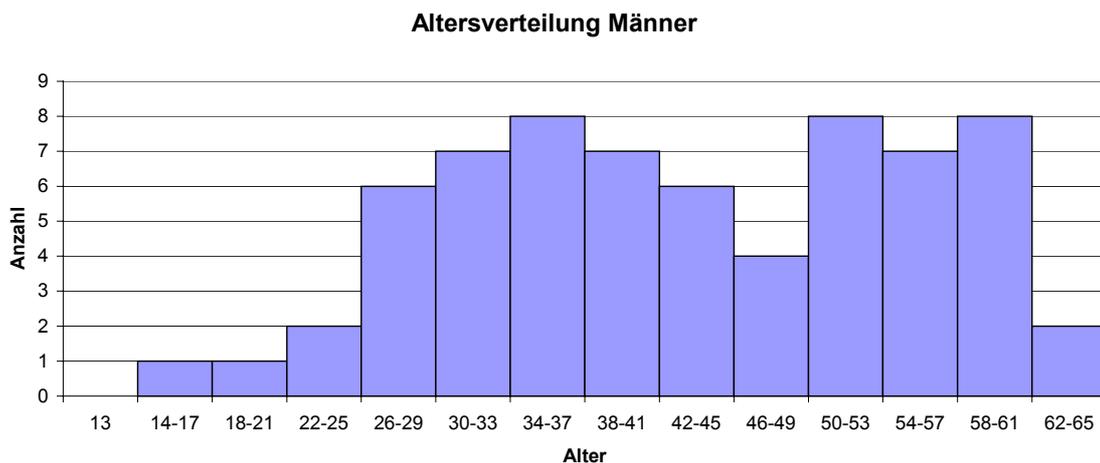


Abbildung 2: Altersverteilung männlicher Patienten, Alter in Jahren

3.2 Ergebnisse bei den thrombophilen Risikofaktoren

Die Unterschiede in der Prävalenz der untersuchten Risikofaktoren waren beim Vergleich des Gesamtkollektivs der 118 Patienten mit Hörsturz mit der Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant.

	Bei 118 Fällen	%	Bei 352 Kontrollen	%
Faktor-V-Leiden heterozygot (davon homozygot)	10 (1)	8,47	23 (1)	6,53
Prothrombin-Mutation heterozygot (davon homozygot)	7 (0)	5,93	9 (0)	2,56
GPIIb/IIIa-Polymorphismus heterozygot (davon homozygot)	40(4)	33,9	104 (9)	29,5
MTHFR-Polymorphismus homozygot	10	8,47	43	12,2
GPIa-Polymorphismus homozygot	18	15,3	55 (von 340 Kontrollen)	16,2

Tabelle 1: Vorkommen der fünf thrombophilen Risikofaktoren

	Odds-Ratio (95% Konfidenzintervall)	Signifikanzniveau (p-Wert)
Faktor V Leiden	1,47 (0,579-3,61)	0,408
Prothromb.-Mut.	3,37 (0,980-11,7)	0,0537
GPIIb/IIIa-Polym.	1,30 (0,782-2,15)	0,309
MTHFR-Polym.	0,581 (0,245-1,28)	0,18

Tabelle 2: Odds-Ratios nach logistischer Regression bei vier Faktoren

3.2.1 Faktor-V-Leiden-Mutation

Bei der statistischen Auswertung wurden die homozygoten und heterozygoten Fälle als positiv zusammengefasst. Von 118 Fällen waren neun heterozygote

Träger und ein Fall homozygot. Dies entspricht einem Vorkommen von 8,47% der Mutation bei der Hörsturzgruppe. Von 352 Kontrollen waren 22 heterozygot, eine homozygot. Das ergibt 6,53% (23/352). Der Unterschied war nicht signifikant.

Hörsturz-Nr.	Alter beim 1. Hörsturz	Geschlecht	F-V-Leiden	Prothromb.-Mut.	GP1IIa HPA-Ib	MTHFR-677T/T	GP1a 807 T/T	Zigaretten/d	Rezidive	Max. Hörverlust in dB bei mind. 1 Frequenz im Reintonaudiogramm	Auffälligkeiten in der Anamnese und bei den Laboruntersuchungen
31	28	m	1	1	0	0	0	0	0	<40	Retinopathia pigmentosa
2300	31	w	1	0	0	0	0	?	0	>40	keine
1099	34	m	1	0	0	0	0	20	0	>40	Triglyzeride und Hämatokrit erhöht, Hypertonie
4499	41	m	2	0	0	0	0	0	0	>40	TVT, erhöhtes Cholesterin, Hypotonie
699	46	w	1	0	1	0	0	0	0	<40	paranoide Psychose
599	47	w	1	0	1	0	0	45	0	<40	raucht stark, Cholesterin erhöht, Hypertonie
2598	47	w	1	0	1	0	0	0	1	<40	hohes Fibrinogen, Turner-Syndrom!, nimmt Östrogene
2000	50	m	1	0	0	0	1	0	0	<40	keine
2799	52	w	1	0	1	0	0	0	1	<40	HWS - Diskusprolaps, Hypertonie, Beinschmerzen
1499	55	w	1	0	1	0	0	0	0	<40	Migräne, Herzarrhythmien

Tabelle 3: Charakterisierung der Patienten mit Faktor-V-Leiden-Mutation

3.2.2 Prothrombin G20210A-Mutation

Gesamtkollektiv

Die Mutation kam nur heterozygot vor. Sie war häufiger im Kollektiv der 118 Patienten zu finden (7 von 118; 5,93%) als bei den 352 Kontrollen (9 von 352;

2,56%; Odds-Ratio 3,37; 95% KI: 0,98-11,7; p=0,0573). Der Unterschied erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau von 5%.

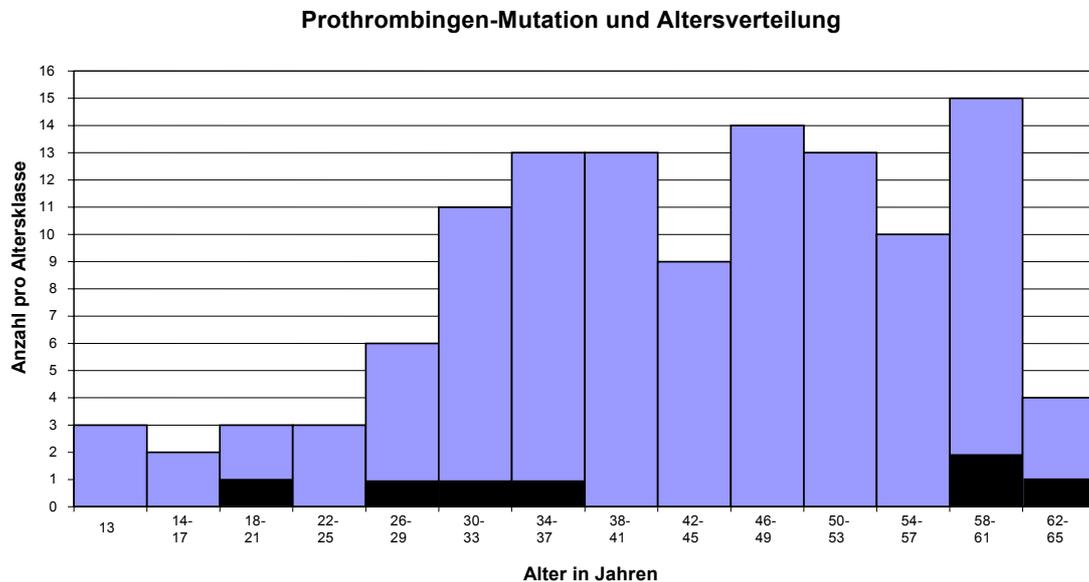


Abbildung 3: Vorkommen der Prothrombingen-Mutation (schwarz) bei den Fällen projiziert auf deren Altersverteilung.

Junge Patienten

Es zeigte sich eine Häufung der Mutation bei jungen Hörsturzpatienten. Von den sieben Trägern waren vier 20, 28, 33 und 35 Jahre alt beim ersten Hörsturz. (siehe Tabelle 5). Um den Effekt der Mutation bei jungen Patienten statistisch auswerten zu können, wurde eine Patienten-Untergruppe aus 43 Fällen gebildet, die beim ersten Hörsturz unter 40 Jahre alt waren (siehe Tabelle 4).

	Mutation in Patienten	Mutation in Kontrollen	Odds-Ratio (95% KI)	p-Wert
Hörsturz unter 40 Jahre	4/43 (9,3%)	2/128 (1,6%)	16,0 (1,95-202)	0,0091

Tabelle 4: Häufigkeit der Prothrombin-Mutation bei Fällen mit 1. Hörsturz unter 40 Jahren und Kontrollen. Berechnung der Odds-Ratio durch logistische Regression.

Das Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,0091 statistisch signifikant.

Bei den übrigen 75 Patienten, die mindestens 40 Jahre alt beim ersten Hörsturz waren, zeigte sich diese Häufung nicht, dort waren 3 von 75 (4%) der Fälle und 7 von 224 (3,1%) der Kontrollen G20210A-positiv (OR=1,4; 95% KI 0,27-7,2).

Hörsturz-Nr.	Alter beim 1. Hörsturz	Geschlecht	F-V-Leiden	Prothromb.-Mut.	GP11a HPA-1b	MTHFR-677T/T	GP1a 807 T/T	Zigaretten/d	Rezidive	Max. Hörverlust in dB bei mind. 1 Frequenz im Reintonaudiogramm	Auffälligkeiten in der Anamnese und bei den Laboruntersuchungen
27	20	m	0	1	1	0	0	0	0	<40	keine
31	28	m	1	1	0	0	0	0	0	<40	keine
1699	33	w	0	1	0	0	0	0	3	<40	Schwangerschaft bei 1.Hörsturz, Schwindel mit verzögertem Beginn
2499	35	w	0	1	0	0	0	0	0	>40	Diarrhoe, Schwindel
32	61	m	0	1	0	0	1	0	2	>40	Hypertonie bis 200 syst., hohes Cholesterin, starker Schwindel
60	61	m	0	1	0	0	0	0	0	<40	TVT + Lungenembolie 1993, Hypotonie, hohes Cholesterin
1200	63	w	0	1	0	0	0	0	0	>40	Hypertonie, Diabetes II, Neurodermitis, hohes Lipoprotein A, starker Schwindel

Tabelle 5: Prothrombin-positive Fälle, nach Alter beim 1. Hörsturz geordnet

3.2.3 HPA1a/1b-Polymorphismus im GP IIIa-Gen der Thrombozyten

Bei der statistischen Auswertung wurden die homozygoten und heterozygoten Fälle als positiv zusammengefasst. Es waren von 118 Fällen vier homozygot und 36 heterozygot, entsprechend 33,9%. Die Kontrollen (n=352) zeigten 9 homozygote und 95 heterozygote, was 29,5% entspricht und in etwa mit den in der Literatur beschriebenen Werten übereinstimmt (siehe 1.3.3). Das Ergebnis ist nicht signifikant, das heißt der Faktor zeigt keine Häufung im untersuchten Kollektiv.

3.2.4 MTHFR C677T-Polymorphismus in homozygoter Form

Bei den Fällen waren 10 von 118 homozygote Träger der C677T-Mutation (8,5%) gegenüber 43 von 352 (12,2%) bei den Kontrollen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

3.2.5 Nachträglich untersuchter GP Ia- Polymorphismus 807T/T

Ein homozygotes Auftreten des 807T-Polymorphismus im Glykoprotein Ia (α 2)-Gen fand sich bei 18 von 118 Fällen (15,3%) und bei 55 von 340 Kontrollen (16,2%). Damit ist die Prävalenz in beiden Gruppen annähernd gleich, eine Häufung bei den Hörsturzfällen war nicht festzustellen.

3.3 Ergebnisse der zusätzlich durchgeführten Laboruntersuchungen bei 74 Patienten (vgl. 2.1.2)

D-Dimere

D-Dimere sind der wichtigste Blutmarker für eine abgelaufene Thrombose mit einer Sensitivität von über 90% und Spezifität von annähernd 30% (123). Sie entstehen bei der Spaltung von Fibrin durch Plasmin, also bei fibrinolytischer Aktivität (die zum Beispiel einer vorausgegangenen Thrombose folgt).

16 der 74 Patienten wiesen erhöhte D-Dimere auf, was einem Anteil von 22% entspricht. Keine dieser Personen hatte eine kürzlich zurückliegende tiefe Venenthrombose angegeben.

Blutlipide

Von 74 Patienten zeigten 38 über den Referenzbereich erhöhte Konzentrationen von Triglyzeriden, Cholesterin oder Lipoprotein A. Ein Patient hatte zwar normale Werte, nahm aber Lipidsenker ein. Die Prävalenz von Fettstoffwechselstörungen einschließlich der medikamentös eingestellten war damit 53% (39 von 74 Patienten).

Triglyzeride

18 (24%) Personen hatten über die Norm erhöhte Triglyzerid-Werte.

Cholesterin

18 (24%) Personen wiesen über die Norm erhöhte Cholesterin-Werte auf.

Lipoprotein A

11 (15%) Personen hatten erhöhte Lipoprotein A-Werte.

Homocystein, Vitamin B12 und Folsäure

Homocystein ist ein veränderlicher Parameter, der erheblichen Schwankungen von Tag zu Tag unterliegen kann. Er wurde daher nur bei Blutabnahme innerhalb von 8 Tagen nach dem Hörsturz bestimmt, dies war bei 56 Patienten der Fall. Der durchschnittliche Homocysteinspiegel betrug bei diesen 9,05 $\mu\text{mol/l}$. Acht Patienten hatten über den Normbereich erhöhte Werte, davon war keiner homozygoter Träger der Mutation, je einer hatte erniedrigtes Vitamin B6 und B12. Bei den übrigen 48 mit normalem Homocystein waren diese Vitamine in 2 bzw. 3 Fällen erniedrigt. Die 6 homozygoten Träger der C677T-Mutation in dieser Gruppe hatten normale Homocystein-Werte. Darunter war auch ein Fall mit erniedrigter Folsäure.

Diese Ergebnisse sind nur mit Einschränkungen zu bewerten, da nicht gewährleistet ist, dass nur an nüchternen Patienten das Blut für die Homocystein-Bestimmungen abgenommen wurde. Es ist nicht geklärt, wie stark der Spiegel durch Nahrungsaufnahme schwanken kann.

ACA-Autoantikörper, Lupus-Antikoagulanz

Cardiolipin-Antikörper konnten bei elf von 74 Patienten gefunden werden. Das entspricht 15%.

Keiner der 74 Patienten wies einen positiven Test auf Lupus-Antikoagulantien auf.

Borrelien-Antikörper

Als positiver IgG-Titer galt ein Wert über 10 AU/ml. Ein positiver IgG-Antikörpertiter fand sich in 6 von 69 Patienten, eine Patientin hatte ein grenzwertiges IgM, insgesamt also in 10% der Fälle. Keiner dieser positiven Fälle hatte anamnestisch oder klinisch Zeichen einer Borreliose.

Hämatokrit, Fibrinogen

Hier wurde keine auffällige Häufung von erhöhten Werten beobachtet. Von 74 Patienten hatten 5 (6,8%) einen zu hohen Hämatokrit und bei 4 (5,4%) war das Fibrinogen über 400mg/dl (11,76µmol/l).

Die Werte sind jedoch nach Beginn der Infusionstherapie gemessen worden und erhöhte Werte könnten sich daher bereits wieder normalisiert haben.

3.4 Anamnese

Vereinzelt ergaben sich bei der Anamnese Hinweise auf thrombotische Erkrankungen. Acht der 118 Patienten berichteten, schon einmal eine venöse Thrombose erlitten zu haben. Sechs Patienten hatten einen Herzinfarkt hinter sich. Jeweils ein Patient gab einen Schlaganfall, Synkopen, Amaurosis fugax, ein fokales neurologisches Defizit oder eine Claudicatio intermittens in der Vorgeschichte an. Eine weitere Patientin hatte zwei Fehlgeburten ungeklärter Ursache erlebt.

Der Altersdurchschnitt für das Auftreten des ersten Hörsturzes betrug 43 Jahre. Schwindelbeschwerden wurden von 37 der 118 Patienten (31%) berichtet, der Altersdurchschnitt lag bei diesen Patienten 4 Jahre höher.

Lediglich ein Drittel der Patienten hatte eine Hörminderung von über 40 dB(A) bei mindestens einer Frequenz des Reintonaudiogramms. Eine Erkältung zum Zeitpunkt des Hörsturzes lag bei 12% (13/112) der Patienten vor. Bei 34 Patienten war der Hörsturz schon mehr als einmal aufgetreten, das entspricht 29% Rezidivpatienten (bei dieser Zahl bedenke man, dass mit zunehmendem Alter der Anteil der Rezidivfälle zwingend steigen muss). Die häufigsten eingenom-

menen Medikamente waren Acetylsalicylsäure mit 13% und Lipidsenker mit 9%. Östrogenpräparate wurden von 13 der 50 weiblichen Patienten eingenommen, das entspricht 26%. Ototoxische Substanzen wurden lediglich einmal angegeben (Dauermedikation mit Lasix bei einer 58-jährigen Patientin mit Herzinsuffizienz). 71% von 115 Patienten waren Nichtraucher, 13% von 104 Patienten waren übergewichtig mit einem Body Mass Index über 30 kg/m².

4. DISKUSSION

Die Ursachenforschung beim Hörsturz bringt seit vielen Jahren kaum neue Erkenntnisse. Ein historischer Meilenstein war vor allem die Erkennung des Hörsturzes als eine cochleäre Erkrankung in Abgrenzung zu seltenen retrocochleären Störungen wie dem Vestibularisschwannom (Akustikusneurinom). Dies war möglich durch die Einführung von überschwelligen Hörtests, der Reflexaudiometrie und der BERA (Brainstem Electric Response Audiometry). Doch weitere bedeutende Fortschritte blieben aus. Es erweiterte sich lediglich nach und nach die Liste der Differenzialdiagnosen zum Hörsturz.

Vor allem wurde dabei deutlich, dass bei der weit überwiegenden Zahl der Fälle keine Ursache gefunden werden kann. Die lange Liste der Differenzialdiagnosen diente aber als Quelle für zahlreiche Hypothesen zur Hörsturzentstehung. Eine okkulte Virusinfektion, ein „lokalisierter Hydrops“ bzw. ein Membranbruch des häutigen Labyrinths oder ein autoaggressives Immungeschehen sind hier zu nennen. Auch eine verminderte Blutversorgung als Ursache eines Hörsturzes wird angenommen, in Analogie zur vaskulären Pathogenese bei cerebralen Ausfällen.

Aus der jahrzehntelangen Diskussion zur Hörsturzätiologie sind bis heute vor allem die letztgenannten Theorien übriggeblieben, aus einer noch größeren Anzahl von Hypothesen. Der Grund dafür ist jedoch nicht, dass inzwischen Beweise gefunden worden wären, die diese Hypothesen stützten, sondern eher, dass sich diese am schlechtesten widerlegen lassen. Da eine Reduktion auf eine Theorie nicht möglich war und bei allen verbliebenen seit vielen Jahren keine nennenswerten Fortschritte mehr zu verzeichnen sind, wird in zunehmendem Maße eine multikausale Genese des Hörsturzes favorisiert.

Daneben ist die Resistenz des Hörsturzes gegenüber nahezu allen Therapieversuchen hervorzuheben. Es gibt keine reproduzierbaren Daten, die ein bestimmtes Therapieschema klar überlegen zeigen und so Hinweise auf die Pathogenese liefern könnten. Nicht einmal der Nutzen einer polypragmatischen gegenüber einer Monotherapie lässt sich belegen. Hinzu kommt die hohe Spon-

tanheilungsrate der Erkrankung, die bis heute jeden vermeintlichen Therapieeffekt in Frage stellt.

4.1 Zur „vaskulären Genese“ des Hörsturzes

Wegen seines akuten Auftretens erschien lange eine pathogenetische Analogie zum Myokardinfarkt und zu akuten cerebralen Ischämien naheliegend. Diese sind meist thromboembolische Manifestationen einer arteriellen Gefäßkrankheit. In zahlreichen Studien zum Hörsturz wurden daher Risikofaktoren der arteriellen Gefäßkrankheit untersucht, die auch dem sogenannten metabolischen Syndrom zugeordnet werden: Hypertonie, Übergewicht und erhöhte Blutspiegel von Glukose, Harnstoff und Lipoproteinen sowie Nikotinabusus. Allerdings konnte keiner dieser Risikofaktoren der Arteriosklerose reproduzierbar mit dem Hörsturz in Verbindung gebracht werden (2). Auch passt die Altersstruktur des Hörsturzkollektivs nicht zu der typischen Altersstruktur bei Erkrankungen des metabolischen Syndroms, denn beim Hörsturz nimmt die Inzidenz im hohen Alter wieder ab, beim metabolischen Syndrom jedoch stetig zu. Auch das Vorkommen in jungem Erwachsenenalter spricht gegen einen solchen Zusammenhang. Betrachtet man die Größe der Cochleagefäße, so sind diese erheblich kleiner als die Gefäße, die beim Schlaganfall oder Herzinfarkt betroffen sind. Für eine Mikroangiopathie fehlen ebenfalls Beweise, zum Beispiel zeigte der Diabetes mellitus keine positive Assoziation zum Hörsturz (48).

Als weiterer möglicher Ansatz wurden Störungen der Hämodynamik vermutet. Hierfür kommen Blutdruckschwankungen und Gefäßspasmen in Frage, vor allem bei hypotonen Zuständen (6, 34, 124). In Analogie zu einer orthostatischen Synkope könnten diese bei jungen Patienten mit guter Remission eine Erklärung für den Hörsturz darstellen.

Weithin vertreten wird die These einer gestörten Blutrheologie. Es ist aber unklar, welche Mechanismen hier zum Hörsturz führen sollen. In Betracht kommen Störungen der Mikrozirkulation, für die es allerdings kaum Möglichkeiten eines direkten Nachweises in der Cochlea gibt. Eine Bestimmung von Parametern in peripher entnommenem Blut löst dieses Dilemma nicht. Eine Bestim-

mung z.B. von Plättchenaggregabilität oder Fibrinogen erfasst Akutparameter, die sich über die Zeit schnell ändern können oder lokalem Einfluss und Regulation unterworfen sind. Das gilt auch für die Erythrozytenverformbarkeit, Viskosität oder Filtrierbarkeit des Blutes. Aufgrund einer peripheren Messung solcher Kenngrößen kann also kaum eine Aussage über die Mikrozirkulation in der Cochlea getroffen werden.

In letzter Zeit kommen erhöhte Lipoproteine durch die publizierten Therapieerfolge mit der H.E.L.P.-Apherese (62) wieder ins Gespräch. Erhöhte *Low-Density*-Lipoproteine könnten durch freie Radikalbildung das Endothel schädigen, eine Erhöhung der Blutviskosität bedingen oder arteriosklerotische Veränderungen begünstigen. Auch diese These konnte beim Hörsturz bisher jedoch nicht erhärtet werden. Weder sind die genannten Therapieerfolge bisher reproduziert worden, noch existieren experimentelle Daten, die den vermuteten Zusammenhang unterstützten.

Schließlich bleibt die Hypothese eines primär thromboembolischen Geschehens beim Hörsturz, nämlich durch die Bildung von Emboli an arteriellen Streuherden, z.B. bei atherosklerotischen Veränderungen an den Karotiden, bei Mitralprolaps, u.a., oder durch eine prothrombotische Dysfunktion im Hämostasesystem selbst. Angesichts der Tatsache, dass die meisten Theorien zur vaskulären Genese von einer plötzlichen Unterbrechung der cochleären Blutversorgung ausgehen, sollte das Hämostasesystem an einem solchen Vorgang zumindest beteiligt sein. Die genetischen prothrombotischen Risikofaktoren, die Gegenstand dieser Studie sind, zielen daher auf eine Dysfunktion in diesem System.

4.2 Zur genetischen Assoziation

Ein wesentlicher Vorteil einer genetischen Assoziationsstudie liegt darin, dass die Zielparameter lebenslang konstant bleiben und sich auf „vorhanden“ oder „nicht vorhanden“ beschränken. Es entfällt eine Altersabhängigkeit, und systematische als auch zufällige Messfehler sind nahezu ausgeschlossen.

Es wird aber dadurch nicht minder wichtig, statistische Fehler sorgfältig zu vermeiden. Diese können durch eine nicht bedachte Selektion der Fälle oder Kontrollen entstehen, denn von der Auswahl dieser beiden Gruppen hängt die Aussagekraft einer Fall-Kontroll-Studie wie der vorliegenden in hohem Maße ab. Die Auswahl der Patienten erfolgte hier durch die definierten Einschlusskriterien. Problematischer sind die Kontrollen. Einziges Kriterium, neben Alter und Geschlecht, ist bei deren Auswahl das Merkmal „Blutspender“. Als Blutspender werden nach einer ärztlichen Beurteilung nur „gesunde“ Personen zugelassen. Da Krankheiten im Alter zunehmen, stellen Blutspender mit fortschreitendem Alter immer mehr ein selektioniertes Kollektiv gesunder Menschen dar, das immer weniger repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung wird. Dadurch können häufige Erkrankungen des Alters als Confounderfaktoren die Statistik der Studie verfälschen, da sie nur bei den Fällen zu erwarten sind und somit als Ursache für eine unterschiedliche Häufigkeit der untersuchten Faktoren ebenfalls in Frage kommen.

Eine falsch-positive Assoziation wegen unterschiedlicher Zugehörigkeit der Patienten und Kontrollen zu verschiedenen Volksgruppen ist im vorliegenden Fall jedoch kaum zu erwarten, da beide Gruppen aus der gleichen geografischen Region stammen. Ein *Linkage Disequilibrium*, die genetische Kopplung des untersuchten Polymorphismus mit einem anderen Polymorphismus, der in Wahrheit für die beobachtete Assoziation verantwortlich ist, ist zwar weniger wahrscheinlich, kann aber ebenfalls nicht ausgeschlossen werden (125).

Da jüngere Blutspender wesentlich seltener nach ihrem Gesundheitszustand selektiert werden müssen, bilden sie die Allgemeinbevölkerung besser ab als ältere Blutspender. Ergebnissen aus jüngeren Teilkollektiven, wie bei der positiven Assoziation der Prothrombin-Mutation im Kollektiv unter 40 Jahren, kann daher aufgrund des besseren Kontrollkollektivs wahrscheinlich eine stärkere Aussagekraft zugesprochen werden.

Eine Untersuchung der Assoziation von genetischen Thrombophilie-Markern und Hörsturz überprüft die kausale Verkettung zwischen diesen beiden Merkmalen. Dies bedeutet, dass bei einer statistischen Korrelation des Hörsturzes

mit einem prothrombotischen Risikofaktor ein thromboembolisches Geschehen im Innenohr vermutet (wenn auch nicht bewiesen) wird. Dies kann in drei Stufen formuliert werden:

1. Von dem gehäuften Vorkommen des untersuchten genetischen Parameters schließt man auf eine Prädisposition für Thrombose bei den Fällen mit Verweis auf die Literatur, die diesen Zusammenhang bei den einzelnen Faktoren genauer beschreibt.
2. Es wird eine Manifestation des Genotyps im Phänotyp postuliert, also das gehäufte Vorkommen von thrombotischen Ereignissen im Hörsturzkollektiv.
3. Schließlich wird ein kausaler Zusammenhang dieser thrombotischen Ereignisse mit dem Krankheitsbild „Hörsturz“ vermutet, denn der Hörsturz ist das einzige Auswahlkriterium für die Fälle.

(1.) bezieht sich also auf die genetische Ebene, (2.) auf den Phänotyp, der mit einem bestimmten Pathomechanismus verknüpft ist, und (3.) auf die ursächliche Bedeutung dieses Pathomechanismus für das untersuchte Krankheitsbild.

Für die Interpretation einer genetischen Assoziationsstudie ist von Vorteil, wenn Teile der kausalen Kette bereits etabliertes Wissen darstellen. Wenn beispielsweise das Krankheitsbild eindeutig dem Pathomechanismus zugeordnet werden kann, liefert die Assoziationsstudie eine gezielte Untersuchung der Bedeutung des genetischen Faktors für diesen Pathomechanismus. Andererseits, wenn der genetische Faktor zuverlässig zu einem bestimmten Pathomechanismus führt, kann eine spezifische Aussage zu dem Zusammenhang von Pathomechanismus und Krankheitsbild getroffen werden. Solche Idealverhältnisse mit der Reduktion auf einen kausalen Zusammenhang sind allerdings im vorliegenden Fall nicht gegeben. Dies wirkt sich vor allem auf die Interpretation einer fehlenden Korrelation aus. Ein Ausschluss von bestimmten Pathomechanismen für den Hörsturz, wie hier zum Beispiel eine Thromboembolie, ist durch eine fehlende Assoziation nicht möglich, da man nicht weiß, auf welchen Ebenen die Kausalkette unterbrochen ist oder auch ob andere Störgrößen eine positive Assoziation verhindern. Umgekehrt gilt aber auch, dass gerade bei der hohen An-

zahl an möglichen Störgrößen eine dennoch beobachtete positive Assoziation um so stärker auf einen kausalen Zusammenhang hindeutet.

Aus dem gleichen Grund wurden die Auswahlkriterien für die Hörsturzfälle nicht weiter eingegrenzt. Denn eine Stratifizierung nach bestimmten Kriterien hätte die Aufstellung weiterer Hypothesen nötig gemacht (dass bei den ausgewählten Hörsturzpatienten eine thrombotische Genese wahrscheinlicher ist) und somit die beschriebene kausale Kette zusätzlich erweitert.

4.2.1 Faktor-V-Leiden ohne Korrelation

Eine Bedeutung dieses Faktors in der Pathogenese des Hörsturzes bleibt ungewiss, denn er zeigt keine Häufung. Faktor-V-Leiden ist vor allem ein Risikofaktor für venöse Thrombosen, die im Niederdrucksystem mit langsam fließendem Blut zum Tragen kommen. In diesem Gefäßgebiet ist die plasmatische Gerinnung ausschlaggebend für Thrombosen, die bei der langsamen Flussgeschwindigkeit vorwiegend aus Fibringerinnseln bestehen. Dieser Zusammenhang ist für mittlere und größere Venen dokumentiert. Dort ist die Inaktivierung von Faktor Va durch aktiviertes Protein C wesentlich für eine Begrenzung der Gerinnungsaktivität. Ein Faktor-V-Leiden bedingt eine Verlangsamung dieser Inaktivierung. Welche Bedeutung dieser Mechanismus zur Vermeidung einer Thrombose in kleineren Gefäßen wie im Innenohr hat, ist noch nicht ausreichend erforscht. Das Fehlen einer Assoziation zwischen Faktor-V-Leiden und Hörsturz schließt daher eine venöse Thrombose als Pathogenese für den Hörsturz nicht aus.

4.2.2 Homozygoter C677T-Polymorphismus im MTHFR-Gen

Der C677T-Polymorphismus im MTHFR-Gen zeigt bei den 118 Patienten kein signifikant unterschiedliches Vorkommen im Vergleich zu den Kontrollen.

Zu Beginn der Studie 1998 war dieser Faktor stark im Mittelpunkt des Interesses, da man glaubte, einen genetischen Marker für durch Homocystein induzierte Arteriosklerose gefunden zu haben. Dieser Polymorphismus führt zwar unter bestimmten Umständen zu einem erhöhten Homocysteinspiegel. Ein Zusammenhang dieses genetischen Markers mit arterieller Verschlusskrankheit

oder venösen Thrombosen konnte jedoch nicht belegt werden. In neueren Reviews wird dieser Zusammenhang teilweise sogar als unwahrscheinlich erachtet (126, 127). Da somit die kausale Kette vom Genotyp zu einem prothrombotischen Zustand inzwischen als unsicher gilt, erscheint auch die Erwartung eines Zusammenhangs mit dem Hörsturz nicht mehr begründbar, zumal hier ein Negativergebnis vorliegt.

4.2.3 HPA1a/1b-Polymorphismus im Gen des GP IIIa der Thrombozyten

Dieser Polymorphismus zeigt bei Fällen und Kontrollen annähernd gleiche Prävalenzen. Auch im Bezug auf Geschlecht, Alter oder der zusätzlichen Risikofaktoren Rauchen und erhöhtes Cholesterin ergaben sich keine Häufungen, wie dies in manchen Studien bei Myokardinfarkt und Schlaganfall beobachtet wurde (siehe 1.3.3; (93-95, 100). Eine Aussage zur Pathogenese des Hörsturzes lässt dieses Ergebnis daher nicht zu.

Die Thrombozytenaggregation stellt einen hochkomplexen Mechanismus dar. Auch wenn der GpIIb/IIIa-Rezeptor für die Thrombozytenaggregation eine zentrale Rolle spielt, ist umstritten, inwieweit der HPA1a/1b-Polymorphismus dessen Eigenschaften beeinflusst und es dadurch vermehrt zur pathologischen Thrombusbildung im arteriellen System kommt (siehe 1.3.3).

Die oft geäußerte Vermutung, eine erhöhte Thrombozytenaggregation führe zum Hörsturz, wird wegen der fehlenden Assoziation hier zwar nicht erhärtet. Dieses Ergebnis erlaubt aber auch nicht den Ausschluss einer solchen Hypothese, da die Bedeutung des Polymorphismus als prothrombotischer/proaggregatorischer Risikofaktor noch zu unsicher ist. Hinzu kommt wiederum, dass dieser Rückschluss aus einem Negativergebnis aus statistischen Gründen unzulässig ist (siehe auch oben unter 4.2).

4.2.4 Glykoprotein Ia 807 T/T - Polymorphismus

Auch dieser nachträglich untersuchte Faktor zeigt keine Assoziation zum Hörsturz im untersuchten Kollektiv. Die Prävalenz bei Fällen und Kontrollen ist na-

hezu identisch (15,3% versus 16,2%). Der Faktor spielt ähnlich wie der HPA1a/1b-Polymorphismus eine Rolle bei der Thrombozytenaggregation, die insbesondere für Thrombosen im arteriellen System bedeutsam ist. Auch für diesen Polymorphismus gehen die Meinungen stark auseinander, was das Ausmaß des proaggregatorischen Effektes angeht. Er wird in einer Zunahme der Rezeptordichte auf der Thrombozytenoberfläche für Kollagen gesehen. Damit könnte beim Vorliegen dieses Faktors eine stärkere Haftung der Blutplättchen an Kollagen resultieren, das bei einer Schädigung der Gefäßwand gegenüber dem Blutstrom exponiert wird.

Das Negativergebnis in dieser Studie erlaubt aber aus den gleichen Gründen wie beim HPA1a/1b-Polymorphismus kaum eine Aussage darüber, ob beim Hörsturz zum Beispiel eine Gefäßwandschädigung als mögliche Ursache für einen Gefäßverschluss ausscheidet oder nicht.

4.2.5 Assoziation der Prothrombingen-Mutation mit dem Hörsturz

Für junge, ansonsten unselektierte Patienten unter 40 Jahren stellt die G20210A-Mutation im Prothrombingen einen Risikofaktor für Hörsturz dar (OR=16,0; 95% KI: 1,95-202; p=0,0091). Dieses Ergebnis unterstützt die These eines thromboembolischen Ereignisses in der Pathogenese des Hörsturzes. Im Gesamtkollektiv war die Mutation mehr als doppelt so häufig anzutreffen wie im Kontrollkollektiv (5,9% versus 2,6%), auch wenn der Unterschied hier nicht mehr signifikant war (OR=3,37; 95% KI: 0,98-11,7; p=0,0537). Im Gesamtkollektiv fällt auf, dass der prozentuale Anteil von Trägern der Mutation unter den Patienten mit Hörsturz in etwa dem entspricht, der auch bei Thrombosepatienten beobachtet wird (81, 128). Wegen der geringen Prävalenz des Faktors in der Allgemeinbevölkerung von ca. 2% und einer vergleichsweise geringen Risikoerhöhung für Thrombosen (OR 2-3) dürften hohe Fallzahlen notwendig sein, um einen Einfluss statistisch zu sichern. Dennoch ist der Unterschied im Kollektiv derjenigen, die beim ersten Hörsturz unter 40 Jahren alt waren, zu den gleich alten Blutspendern sehr deutlich.

Für einen genetischen Risikofaktor wie der Prothrombingen-Mutation ist bei jungen Patienten durchaus ein stärkerer Einfluss zu erwarten als bei älteren. Denn mit dem Alter nehmen krankhafte organische Veränderungen, insbesondere arteriosklerotische Veränderungen des Gefäßsystems, immer mehr zu. Dies kann auch das Entstehen von Thrombosen begünstigen und den Effekt des genetischen Faktors zunehmend überlagern. Damit wäre zu erklären, dass in der Untergruppe der Patienten über 40 Jahren das Auftreten der G20210A-Mutation nicht signifikant von der Kontrollgruppe verschieden war (OR=1,4; 95% KI 0,27-7,2). Die beobachtete Häufung der Mutation bei jungen Patienten ist dagegen im Einklang mit zahlreichen Thrombophilie-Studien, die ebenfalls bei jüngeren Kollektiven einen stärkeren Einfluss von prothrombotischen genetischen Risikofaktoren beschreiben (84, 86-88, 94, 95, 115, 116).

Im März 1999 wurde von Mercier et al. eine in Frankreich durchgeführte Fall-Kontroll-Studie veröffentlicht (129), die bei 368 Thrombosepatienten mit tiefen Beinvenenthrombosen in der Vorgeschichte prothrombotische Risikofaktoren untersuchte. Dort war aufgefallen, dass achtzehn dieser 368 Patienten (4,8%) in einem Zeitintervall von drei Jahren einen Hörsturz erlitten hatten, im Vergleich zu nur sechs von 395 Kontrollen (1,5%). Es wurden dann sieben prothrombotische Risikofaktoren auf einen statistischen Zusammenhang mit Hörsturz ausgewertet. Diese waren Faktor V Leiden, die 20210A-Mutation im Prothrombingen, AT III-Mangel, Protein C-Mangel, Protein S-Mangel, Antiphospholipid-Antikörper und Anti- β 2-Glykoprotein I-Antikörper. Sechs dieser Faktoren zeigten keine Korrelation, allein die Prothrombingen-Mutation konnte als ein unabhängiger Risikofaktor für Hörsturz bei Thrombosepatienten festgestellt werden. Trotz einer weitaus kleineren Anzahl von untersuchten Patienten mit Hörsturz als in dieser Studie wurde bei Mercier et al. (122) eine hohe Signifikanz für die Assoziation von Hörsturz und Prothrombingen-Mutation beobachtet, denn sechs der achtzehn Hörsturz-Patienten waren Träger dieser Mutation. Mit der durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse wurde daraus ein neunfach erhöhtes Risiko für Hörsturz bei Vorliegen des Faktors errechnet (OR 9,3; 95% KI 3,2-27; $p < 0,0001$). Damit besteht ein hoher Grad an Übereinstimmung dieser Resultate mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

Das weit überdurchschnittliche Vorkommen eines Hörsturzes in dem Thrombosekollektiv bei Mercier et al. (122) kann als ein weiteres Argument für die Hypothese gewertet werden, dass beim Hörsturz ein thromboembolisches Geschehen beteiligt sein kann. Allerdings zeigt die Prävalenz des Hörsturzes mit 1 : 66 auch bei den Kontrollen (122) einen ungewöhnlich hohen Wert. Die Zahlen beziehen sich auf einen Zeitraum von drei Jahren, für den in der Allgemeinbevölkerung eher ein Vorkommen des Hörsturzes von etwa 1 : 2000 (130) zu erwarten wäre. Daher ergab die Regressionsanalyse nur eine sehr schwache Risikoerhöhung für einen Hörsturz bei einer vorangehenden tiefen Beinvenenthrombose (OR 2,4; 95% KI 1,1-5,9; $p=0,049$). Der Grund für das gehäufte Vorkommen des Hörsturzes bei den von Mercier et al. untersuchten Kontrollkollektiven im Vergleich zur Literatur bleibt unklar.

Warum ist die Prothrombinger-Mutation, nicht aber auch ein anderer prothrombotischer Risikofaktor mit der Manifestation eines Hörsturzes assoziiert? Für venöse Thrombosen ist zum Beispiel der Faktor-V-Leiden ein wesentlich stärkerer Risikofaktor, aber hier finden sowohl Mercier et al. als auch die vorliegende Studie keine Assoziation. Betrachtet man die sieben G20210A-positiven Fälle, so hatte von diesen nur ein 61-jähriger Mann mit erstmaligem Hörsturz eine Thrombose in der Anamnese (tiefe Venenthrombose mit Lungenembolie, siehe Tabelle 5 in 3.2.2). Bei der Gruppe der unter 40-jährigen fanden sich anamnestisch bei den vier 20210A-positiven Fällen weder Gefäßkrankheiten oder thromboembolische Ereignisse, noch irgendwelche anderen Erkrankungen außer dem Hörsturz. Dies schließt einen statistischen Fehler durch andere Erkrankungen als Confounderfaktoren weitgehend aus. Umgekehrt findet man aber im Gesamtkollektiv bis 65 Jahren acht Patienten mit positiver Thromboseanamnese, und unter diesen ist nur der erwähnte Patient Träger der Prothrombinger-Mutation. Auch der Faktor-V-Leiden ist unter diesen acht nur einmal – homozygot – vertreten. Bei diesen kleinen Zahlen ist der in der Literatur belegte Zusammenhang zwischen prothrombotischem Risikofaktor und Thrombose, hier als anamnestische Angabe, also nicht zu erkennen.

Die G20210A-Punktmutation im Prothrombingen führt zu einer verstärkten Prothrombin-Synthese und damit zu einer erhöhten Plasma-Prothrombinkonzentration und Thromboseneigung (79, 131). Für das Risiko venöser Thrombosen wurden unterschiedliche Odds-Ratios publiziert, zum Beispiel 2,5 (132), 8,7 (133) und 2,8 (77). Bei arteriellen Thrombosen sind die Ergebnisse noch uneinheitlicher. Die Mehrzahl der Studien zeigt keine Korrelation mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall (134). Manche Autoren beschreiben einen Einfluss, zum Beispiel bei Schlaganfall vor dem 50. Lebensjahr (84), Myokardinfarkt bei Koronarien mit Stenosen unter 50% (135), Myokardinfarkt bei jungen Frauen (86) oder bei unerklärten Rückenmarksinfarkten (88, 136). Man fand die Prothrombingen-Mutation gehäuft bei Portalvenenthrombosen (137), tiefen Venenthrombosen nach Knochenmarkstransplantation (138) oder zerebralen Venenthrombosen (139), ohne dass der in diesen Arbeiten ebenfalls untersuchte Faktor-V-Leiden aufgefallen wäre. Aber auch Fallbeispiele von Patienten mit homozygoter Prothrombingen-Mutation ohne thromboembolische Erkrankungen sind bekannt (140, 141).

Die Manifestation des prothrombotischen Potentials der Prothrombingen-Mutation sowohl bei arteriellen als auch venösen Thrombosen deutet darauf hin, daß sie sowohl für die plasmatische Gerinnung im venösen als auch für die Thrombozytenaktivierung im arteriellen Schenkel der Hämostase eine Rolle spielen könnte. Thrombin entsteht aus Prothrombin am Ende der Gerinnungskaskade. Thrombin erzeugt im Rahmen der plasmatischen Gerinnung Fibrin aus dem Plasma-Fibrinogen. Es ist aber zugleich auch ein starker physiologischer Stimulus der Thrombozytenaktivierung (142). Eine erhöhte Prothrombin-Konzentration im Plasma, die bei der Gerinnungsaktivierung z.B. an einer veränderten Gefäßwand zu einer erhöhten Thrombinaktivität führt, sollte daher sowohl über die zelluläre Hämostase als auch die plasmatische Gerinnung prothrombotisch wirken. Auf das Innenohr übertragen bedeutet dies, dass eine Thrombose sowohl im arteriellen als auch im venösen Schenkel des Versorgungsgebietes der A. labyrinthi in Betracht kommt. Cerebrale ischämische Attacken und Insulte zum Beispiel haben ihren Ursprung in Abscheidungsthromben aus arteriosklerotisch veränderten Karotiden oder beruhen auf Emboli aus dem Herzen, darunter parado-

xen Emboli bei offenem Foramen ovale. Gegen ein analoges Geschehen beim Hörsturz, das eher einer Störung auf arterieller Seite entsprechen würde, spricht allerdings die seltene Koinzidenz von Hörsturz und Symptomen einer zerebrovaskulären Insuffizienz.

Thrombin ist ein Schlüsselenzym der Hämostase, doch hat es auf zellulärer Ebene als Protease weitere rezeptorvermittelte Effekte. Es wirkt beispielsweise als Wachstumsfaktor (143) und interagiert an der motorischen Endplatte (144, 145). Seit 1995 ist Prothrombin Fragment F1 als Inhibitor von Calciumoxalat-Nierensteinen im Gespräch und auch die Genexpression von Prothrombin in der Niere und im Pankreas ist nachgewiesen worden (146-148). Interessant ist auch die Genexpression von Prothrombin und seinem Rezeptor im ZNS neugeborener Ratten. Man vermutet eine Steuerungsfunktion von neuronalen Entwicklungsvorgängen, entscheidend ist dabei wohl auch das Vorhandensein des Thrombinrezeptors (149, 150). Im Zusammenhang damit ist zwar bisher noch nichts über die Prothrombingen-Mutation beschrieben worden und Zusammenhänge mit dem Hörsturz sind reine Spekulation. Es wäre dennoch interessant, beispielsweise nach einer Expression des Thrombinrezeptors im Innenohr zu forschen, sollte sich die Assoziation von Hörsturz und Prothrombingen-Mutation in Folgestudien bestätigen und eine hämostaseologische Erklärung weiter ausstehen.

Für den Hörsturz werden verschiedene Ätiologien angenommen. Wie schon mehrfach erwähnt, ist unklar, ob eine Kombination dieser das Symptom verursacht, ob sie unabhängig voneinander zum gleichen klinischen Bild führen können oder wie groß die anteilige Bedeutung der potentiellen Ätiologien ist. Die Odds-Ratio, die hier für das erhöhte Risiko für Hörsturz bei Vorliegen der Prothrombingen-Mutation gefunden wurde (OR=16,0; 95% KI 1,95-202) erreicht einen ähnlich hohen oder sogar höheren Wert als die Werte, die für arterielle und venöse Thrombosen bisher publiziert wurden. Auch die Ergebnisse der Studie von Mercier et al. reichen in diese Größenordnung (OR=9,3; 95% KI 3,2-27) (129). Man könnte daraus schließen, dass entweder der Anteil der Hörstürze mit thromboembolischer Pathogenese sehr hoch ist oder dass die untersuchte Mutation beim Hörsturz eine größere Rolle spielt als bei Thromboembolien

der großen Gefäße. In diesem Fall wäre eine spezifische Wirkung beim Hörsturz anzunehmen, die sich von der Rolle des Prothrombins bzw. Thrombins bei Thromboembolien unterscheidet.

4.3 Parallelen in der Augenheilkunde?

Ein vergleichbar filigranes Gefäßgebiet wie das des Innenohres findet man zum Beispiel in der Retina und in dem der Sehnerven. Dort sind mikrovaskuläre Störungen meistens mit Diabetes mellitus oder Hypertonie assoziiert, beides Entitäten, die beim Hörsturz nicht häufiger als in der Allgemeinbevölkerung vorkommen und zudem Krankheiten sind, die sich vor allem im Alter manifestieren. Hingegen zeigt die NAION = Nonarteriitische Anteriore Ischämische Optikus-Neuropathie Ähnlichkeiten zum Hörsturz. Sie äußert sich durch einen meist einseitigen, plötzlichen, totalen oder sektoralen Sehfeldverlust und tritt ab der 40. Dekade fast ausschließlich in der weißen Rasse auf. Zurückgeführt wird sie auf eine Ischämie der kurzen hinteren Ziliararterien, die Endarterien für die Optikuspapille darstellen. Welcher Mechanismus zur initialen Ischämie in den erwähnten Arterien führt, ist bis heute unbekannt. Man nimmt lediglich an, dass das reaktive Ödem der Optikuspapille die Blutversorgung weiter drosselt und so die Ischämie verstärkt und zu der schlechten Prognose führt (151).

Auch bei der NAION ist häufig nach einer Assoziation mit vaskulären Risikofaktoren und genetischen Thrombophilie markern gesucht worden. Beim Faktor V Leiden, bei der G20210A-Prothrombingen-Mutation und bei dem C677T-MTHFR-Polymorphismus zeigte sich in einer retrospektiven Studie an 61 Patienten keine Assoziation (152), aber eine sehr schwache Assoziation mit KHK und Hypercholesterinämie (OR= 4,5; 95% KI: 1,4-14,5). In einer anderen Studie wurde leicht erhöhtes Homocystein als Risikofaktor benannt, während der MTHFR-Polymorphismus nicht assoziiert war (153). Über KHK, Diabetes mellitus, Rauchen, erhöhtes Fibrinogen, Cholesterin oder Herpes simplex-Infektionen existieren widersprüchliche Studien zur Assoziation mit NAION (154, 155). In einer 406 Patienten umfassenden unkontrollierten Studie wurden deutlich höhere Inzidenzen von Hypertonie, Diabetes mellitus, Magengeschwüren,

koronarer Herzkrankheit, zerebrovaskulären Erkrankungen, obstruktiven Lungenerkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gefunden und daher eine multifaktorielle Genese postuliert (156).

Im Vergleich zum Hörsturz tritt die NAION zwar in etwas späterem Alter auf, und es wird etwas häufiger ein gemeinsames Auftreten mit kardiovaskulären Erkrankungen, vor allem Diabetes mellitus, gefunden. Aber in der Art, wie die Symptomatik sich darstellt, sind die Krankheitsbilder sehr ähnlich. Beide treten plötzlich auf mit einem kompletten oder partiellen, meist einseitigen Ausfall des Sinnesorgans. Auch die Versuche einer kausalen Therapie sind bei der NAION wie beim Hörsturz bis heute spekulativ geblieben. Eine initial unbedeutende, lokalisierte Ischämie in einer Arteriole, die sich selbst durch ein Ödem verstärkt, könnte sowohl bei der NAION wie beim Hörsturz zur Pathogenese beitragen.

Im Hinblick auf eine ischämische Genese des Hörsturzes erscheint es daher lohnend, die weitere Erforschung der NAION (157) im Blick zu behalten. Anders als beim Innenohr ist die terminale Strombahn des Auges grösstenteils direkt einsehbar. Daraus mögen sich Vorteile für die Erforschung von Pathogenese und Therapieoptionen ergeben, die dann auf den Hörsturz übertragen werden können.

4.4 Bewertung der zusätzlichen Laboruntersuchungen bei 74 Patienten

Da hier keine Kontrollen mitbestimmt wurden, haben diese Untersuchungen einen deskriptiven Charakter, und es kann keine statistische Auswertung erfolgen. Nichtsdestotrotz gibt es bei diesen Daten einige interessante Auffälligkeiten, die sich zum Teil auch in der Literatur wiederfinden.

Fettstoffwechselstörungen

Bei über der Hälfte der Patienten wurden erhöhte Serum-Werte von Cholesterin, Triglyzeriden oder Lipoprotein A festgestellt. Die Vermutung, dass erhöhte Lipoproteine an der Hörsturzentstehung beteiligt sein könnten, ist sehr alt und

mit der H.E.L.P.-Apherese in jüngster Zeit wieder aktuell geworden (siehe 1.1.3; (28, 62). Doch konnte bis heute keine Studie reproduzierbar die Assoziation von Fettstoffwechselstörungen und Hörsturz nachweisen.

Anti-Cardiolipin-Antikörper (ACA)

Für gesunde Blutspender wird in der Literatur ein Vorkommen von ca. 5% berichtet (158). Im Hörsturzkollektiv waren sie bei elf von 74 Patienten zu finden (15%). Man könnte daher ein vermehrtes Vorkommen vermuten, auch wenn keine Kontrollen mitgeführt wurden.

ACA stellen neben dem Lupus-Antikoagulant (LA) den wichtigsten Marker für das Antiphospholipid-Syndrom dar, bei dem gehäuft Thrombosen vorkommen (159, 160). Generell ist bei der Beurteilung von ACA-Titern zu bedenken, dass uneinheitliche cut-off-Werte, fehlende Wiederholungsmessungen und die niedrige Spezifität für das Phospholipidsyndrom die Interpretation erschweren. Neben dem klassischen Vorkommen bei Autoimmunerkrankheiten findet man ACA medikamenteninduziert, bei Malignomen, bestimmten Infektionskrankheiten und bei gesunden Individuen. Bei keinem der elf ACA-positiven Hörsturzpatienten war indes ein Lupus-Antikoagulant nachweisbar, was gegen ein manifestes Phospholipidsyndrom bei diesen Patienten spricht.

Es gibt mehrere Publikationen, die ein erhöhtes Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko feststellen, wenn ACA vorhanden sind (161-164). Für den Schlaganfall existieren ebenfalls zahlreiche Studien, die entsprechend einem Review (85) mehrheitlich einen solchen Zusammenhang beschreiben. Die kumulative Prävalenz betrug danach 17% bei Schlaganfallpatienten (unter 50 Jahre: 21%). Diese Zahlen sind in der gleichen Größenordnung wie die hier bei den Patienten mit Hörsturz gefundenen.

In einer Fall-Kontroll-Studie (50) waren 1997 bei 8 von 30 Hörsturzpatienten (27%) ACA gefunden worden mit einer Signifikanz von $p = 0,02$ im Vergleich zum Vorkommen im Kontrollkollektiv. Schon vorher existierte eine Fallbeschreibung zu diesem Thema (51). Auch andere Phospholipid-Autoantikörper, die zu Vaskulopathien führen können, sind beim Hörsturz beschrieben worden (165).

Aufgrund der signifikanten Assoziation zu Herzinfarkt und Schlaganfall stellen ACA offensichtlich einen Risikofaktor für arterielle Thromboembolien dar. Ein gehäuftes Vorkommen beim Hörsturz könnte also als ein Hinweis auf eine solche Ätiologie gewertet werden. Hier müssten kontrollierte Studien mit hohen Fallzahlen folgen, um dies zu erhärten. ACA bieten aufgrund ihrer anerkannten prothrombotischen Wirkung im Gegensatz zu anderen Autoantikörpern, die in der Vergangenheit beim Hörsturz untersucht worden sind, eine pathophysiologische Erklärung für den vermuteten Zusammenhang.

D-Dimere

Erhöhte Konzentrationen der D-Dimere kamen auffällig häufig vor. Sechzehn von 74 (21%) zeigten eine Erhöhung. Im Kollektiv bis 40 Jahren ist das Vorkommen noch häufiger, bei sechs von 21 (29%).

D-Dimere sind Spaltprodukte des quervernetzten Fibrins. Bei der sehr hohen Sensitivität von über 95% liegt die Spezifität von erhöhten D-Dimeren für eine venöse Thrombose bei 20-30% (123). Unter Annahme einer Spezifität von etwa 25 % könnte man also vermuten, dass eine Thrombose bei ca. 5% der Hörsturzpatienten vorlag. Keine der Personen mit erhöhtem Wert hatte indes von einer kürzlich zurückliegenden Thrombose/Embolie berichtet oder war Träger der Prothrombingen-Mutation oder des Faktors V Leiden.

Eine isolierte Thrombose in der A. labyrinthi dürfte wegen deren geringer Größe ohnehin kaum eine Erhöhung der D-Dimere bewirken können. Spekulieren könnte man daher über einen Gefäßverschluss im Innenohr durch kleine Emboli, die sich von einer größeren Thrombose abgespalten haben, z.B. als paradoxe Embolie; oder man betrachtet die D-Dimere als Marker für ein Hämostasesystem, das starke thrombotische und antithrombotische Ausschläge aufweist und im Innenohr symptomatisch wird durch einen Verschluss im Endstromgebiet der Cochlea. Im Hinblick auf eine paradoxe Embolie wäre die Untersuchung von Hörsturzpatienten mit erhöhten D-Dimeren auf einen Rechts-Links-Shunt im Herzen bei offenem Foramen ovale interessant. Letzteres kommt in

der Bevölkerung sehr häufig vor, was gute statistische Voraussetzungen für eine Studie bieten würde.

In der Literatur wurde bisher wenig über D-Dimere beim Hörsturz berichtet, eine Studie fand bei 7 von 32 (22%) Hörsturzpazienten erhöhte Werte (166).

Aufgrund der niedrigen Spezifität von D-Dimeren für das Vorliegen einer Thrombose und aufgrund der fehlenden Kontrollen kann die beobachtete Häufung bei den vorliegenden Fällen allenfalls als schwaches Indiz für eine thrombotische Genese gewertet werden.

Homocystein, Vitamin B12 und Folsäure

Diese wurden als Begleitparameter zum MTHFR-Polymorphismus bestimmt (siehe 1.3.4). Der Homocystein-Stoffwechsel wird neben der C677T- Mutation entscheidend durch die Vitamine B6, B12 und Folsäure beeinflusst, ein Mangel dieser Vitamine führt zu erhöhtem Spiegel des Homocysteins (105-107). Die beiden untersuchten Vitamine sowie das Homocystein zeigten keine auffälligen Werte bei den untersuchten Fällen.

Homocystein ist ein Risikofaktor der Arteriosklerose (vgl.1.1.2). Auch für andere vaskuläre Risikofaktoren konnte in der Vergangenheit kein Zusammenhang mit dem Hörsturz nachgewiesen werden (2). Ob diese Aussage auch für Homocystein zutrifft, bedarf noch der Überprüfung durch eine kontrollierte Studie. Da in der vorliegenden Untersuchung nicht sichergestellt war, dass alle Patienten nüchtern waren, können die Messwerte für Homocystein nur bedingt als repräsentativ erachtet werden. Denn im nicht nüchternen Zustand können die Homocystein-Werte etwas erhöht sein.

Weder deuteten die Konzentrationen der Vitamine B6, B12 und Folsäure auf einen Mangel bei den untersuchten Patienten hin, noch zeigte sich eine Korrelation erhöhter Homocysteinwerte mit dem C677T-Polymorphismus im MTHFR-Gen (siehe auch dort).

Borrelien-Antikörper

In der Literatur existieren unterschiedliche Aussagen über einen Zusammenhang zwischen Borreliose und Hörsturz. 1989 wurde erstmals eine unkontrollierte Studie darüber veröffentlicht (167), 1990 eine ähnliche kontrollierte Folgestudie (168). Beide fanden in ca. 15% der Hörsturzpatienten auffällige Titer, wobei dies in der Folgestudie statistisch nicht signifikant war. Eine im Jahr 2000 veröffentlichte finnische Studie an 165 Hörsturzpatienten stellte ein 6-fach erhöhtes Vorkommen von Borrelien-Antikörpern im Vergleich zur Normalbevölkerung fest (169).

In der vorliegenden Arbeit ist bei den 69 untersuchten Patienten nur in einem Fall ein grenzwertiger Borreliose-IgM-Antikörper gefunden worden. Die anderen sechs auffälligen Werte waren IgG-Titer, die unspezifisch für ein akutes Geschehen sind und in einem Endemiegebiet der Borreliose wie dem Einzugsgebiet der Patienten (u.a. Nordschwarzwald) durchaus zu erwarten sind. Klinische Anzeichen von Borreliose wurden bei keinem Patienten beobachtet. Ein kausaler Zusammenhang zur Borreliose erscheint daher im daraufhin untersuchten Hörsturzkollektiv von 69 Patienten sehr unwahrscheinlich.

Hämatokrit, Fibrinogen

Es wurde keine auffällige Häufung von erhöhten Werten beobachtet. Von 74 Patienten hatten 5 (6,8%) einen Hämatokrit über 50% und bei 4 (5,4%) war das Fibrinogen über 400mg/dl (11,76 μ mol/l). Die Werte wurden jedoch nach Beginn der Infusionstherapie gemessen, und das Hörsturzereignis lag bei den Patienten unterschiedlich lange zurück. Daher sind die Daten kaum repräsentativ für den Zeitpunkt des Hörsturzes.

Weil Fibrinogen den größten Beitrag zur Viskosität des Blutes leistet und bei erhöhten Werten auch einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt, ist Fibrinogen in den Studien zur Frage nach einem Zusammenhang zwischen Hörsturz und kardiovaskulärem Risiko schon wiederholt untersucht worden (siehe oben). Bisher konnte ein Zusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden.

4.5 Schlussfolgerungen

4.5.1 Hinweis auf eine thrombotische Genese des Hörsturzes

Ein wesentliches Problem in der Erforschung des Hörsturzes ist die Unkenntnis darüber, wie heterogen dessen Ätiologie ist. Ist das Symptom „Hörsturz“ Folge einer vaskulären, hämatologischen, (sinnes)zellphysiologischen, immunologischen oder zentralnervösen Störung? Diese Frage ist mit einem statistischen Ansatz wie in der vorliegenden Assoziationsstudie schwerlich zu klären. Denn Gegenstand ist allein die Fragestellung nach einem Zusammenhang des Hörsturzes mit einem Gefäßverschluss aufgrund eines thrombotischen Prozesses. Nur für diese Hypothese sind Aussagen möglich. Das Fehlen einer Korrelation zwischen Hörsturz und den genetischen Risikofaktoren von Thrombose erlaubt dabei nicht, diese Hypothese zu verwerfen. Denn diese Faktoren müssen bei einer Störung im Hämostasesystem keineswegs zwingend auffällig werden. Andererseits kann auch ein positives Ergebnis allenfalls neue Hypothesen generieren und in eine Richtung weisen, in der weiter geforscht werden sollte.

Bei der Prothrombingen-Mutation wird dies sehr deutlich: Die Häufung bei Hörsturzpatienten ist ein Hinweis darauf, dass thromboembolische Verschlüsse pathogenetisch im Innenohr eine Rolle spielen. Zunächst könnte dieses Ergebnis entsprechend der statistischen Irrtumswahrscheinlichkeit zufällig sein. Damit wäre die Häufung durch andere als die vermuteten Einflüsse bedingt. Dafür spricht auch, dass die anderen Faktoren nicht auffällig sind. Aber selbst bei anderen, sicher Thrombose-assoziierten Erkrankungen sind die hier untersuchten Polymorphismen nicht gleichzeitig assoziiert. Die Annahme einer thrombotischen Pathogenese des Hörsturzes wird auch unterstützt durch die gefundene Häufung von Anti-Cardiolipin-Antikörpern und D-Dimeren bei den Patienten mit Hörsturz, wenngleich diese auch noch unkontrollierte Daten sind. Nach wie vor offen bleibt aber die Frage nach der Ätiologie, die zu einem thromboembolischen Prozess führen könnte. Dass nur die Prothrombingen-Mutation eine positive Korrelation zeigt und insbesondere nicht auch der Faktor V Leiden, lässt ebenfalls noch keine weiterreichenden Schlüsse auf die Pathogenese zu. Die

G20210→A-Punktmutation im Prothrombingen führt zwar zu einer erhöhten Prothrombinkonzentration im Plasma (79), während der Faktor-V-Leiden mit einer gebremsten Inaktivierung der Gerinnungskaskade einhergeht (73). Der Zuwachs an prothrombotischem Potential ist jedoch in beiden Fällen letztlich in einer erhöhten Thrombinaktivität zu sehen. Inwieweit und warum sich der unterschiedliche Angriffspunkt beider Polymorphismen im Hämostasegeschehen beim Hörsturz unterschiedlich manifestiert, kann derzeit noch nicht beantwortet werden. Wie groß der Anteil einer solchen Pathogenese bei der Gesamtzahl der Hörsturzdiagnosen sein könnte, bleibt ebenfalls unbeantwortet.

4.5.2 Ausblick

Nach einer jahrzehntelangen vergeblichen Suche nach der Ursache für den Hörsturz muss sich die Hörsturzforschung immer mehr darauf einlassen, Teilaspekte eines multikausalen Geschehens zu untersuchen. Denn die Wahrscheinlichkeit, dass alle Hörsturzfälle eines Tages mit einer Theorie zu erklären sein werden, nimmt ab. Entscheidend wird sein, dass zwei Dinge gemeinsam vorangetrieben werden, nämlich den Blick auf neue Erkenntnisse in anderen Bereichen der Medizin und Biowissenschaften zu behalten und neue Methoden zu finden, mit denen man das Hörsturzkollektiv sinnvoll stratifizieren kann. Möglicherweise werden sich an ausgesuchten Untergruppen in der Zukunft verschiedene Krankheitsbilder definieren lassen, die zum Symptom „Hörsturz“ führen. Dies wäre ein Durchbruch im Verständnis des Hörsturzes und würde die jahrzehntelange Diskussion über die Ätiologie des Hörsturzes grundlegend verändern.

Sicherlich werden auch genetische Untersuchungen eine zunehmende Rolle spielen. Beispielsweise bei bestimmten Fällen erblicher Taubheit ist dies schon seit längerem der Fall (170). Die Entschlüsselung des menschlichen Erbguts und methodische Entwicklungen wie die Etablierung der Chiptechnologie haben die Möglichkeiten für solche Ansätze wesentlich erweitert.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Der Hörsturz ist ein plötzlicher Funktionsausfall eines Innenohres mit unbekannter Ursache. Mit einem Auftreten von ungefähr 1 : 5000 pro Jahr ist es ein häufiges Krankheitsbild in der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde. Die Diagnose wird vor allem nach Ausschluss bakterieller Infektionen, bestimmter System- und Autoimmunkrankheiten, ototoxischer Einflüsse, von Traumata oder von Tumoren am achten Hirnnerven gestellt. Bei gering- und mittelgradigen Hörstürzen ist die Prognose gut, bei etwa zwei von drei Patienten lässt sich eine Remission erzielen, und es liegen Hinweise auf eine ähnlich hohe Spontanheilungsrate vor.

Sowohl aus klinischen Studien, als auch aus experimentellen Untersuchungen in vivo, post mortem oder im Tierversuch konnten bisher keine sicheren Erkenntnisse zur Ätiologie gewonnen werden. Es gibt drei Haupthypothesen, nämlich die Theorie einer versteckten Virusinfektion, einer Autoimmunreaktion im Innenohr und die einer Störung der Blutversorgung des häutigen Labyrinths. Keine dieser Hypothesen wurde bisher bewiesen oder widerlegt. Als therapeutische Konsequenz wird meist eine polypragmatische Therapie durchgeführt mit Kortikoiden, rheologisch wirksamen Infusionen und Schonung des Gehörs in ruhiger Umgebung.

Die Annahme einer gestörten Blutversorgung, also einer vaskulären Genese des Hörsturzes, gründet vor allem auf der Plötzlichkeit des Geschehens. Als Ursache wurden eine erhöhte Viskosität mit Verklumpung der Blutzellen, Spasmen der Gefäßmuskulatur, arteriosklerotische Schäden der Gefäßwand, eine vorübergehende Hypotension oder ein thromboembolisches Geschehen vermutet.

In den letzten Jahren wurden eine Reihe von genetischen Polymorphismen im Hämostasesystem entdeckt, die mit einem erhöhten Risiko für Thrombosen einhergehen. Sollte bei der Entstehung des Hörsturzes eine Dysfunktion im Hämostasesystem beteiligt sein, wäre auch eine Häufung von Risikofaktoren für eine solche Störung in einem Hörsturzkollektiv denkbar. Damit ergab sich ein

neuer, nicht invasiver Ansatz, diese Theorie zu untersuchen, denn eine Assoziation des Hörsturzes mit prothrombotischen Risikofaktoren wäre ein Argument für eine thrombotische Genese der Erkrankung. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie fünf solcher Polymorphismen in einem Hörsturzkollektiv von 118 Patienten und in einem Kontrollkollektiv von 352 Blutspendern mittels PCR untersucht.

Einschlusskriterien für die Fälle nach standardisierter Anamnese und Tonaudiometrie waren das Fehlen einer Ursache für die plötzliche Hörminderung, mindestens 20 dB Verlust in zwei benachbarten Frequenzen und ein Alter unter 66 Jahren, da keine älteren Kontrollen zur Verfügung standen. Die statistische Auswertung erfolgte mit einer logistischen Regression unter Berücksichtigung der Übereinstimmung von Alter und Geschlecht und drei Kontrollen pro einem Fall.

Die Faktor-V-Leiden-Mutation, die das Risiko für eine venöse Thrombose um das ca. 8-fache erhöht, trat bei den Hörsturzfällen nicht gehäuft auf. Ebenfalls keine Assoziation zeigten drei weitere Faktoren: Der HPA-1b-Polymorphismus im Fibrinogen-Rezeptor der Thrombozyten, der homozygote C677T-Polymorphismus im MTHFR-Gen und der gekoppelte Polymorphismus 807T / 873A im Kollagen-Rezeptor der Thrombozyten. Der Polymorphismus im Kollagen-Rezeptor der Thrombozyten wurde nicht in die statistische Auswertung eingeschlossen, da er nachträglich in die Studie aufgenommen wurde und die Prävalenz bei Fällen und Kontrollen nahezu übereinstimmte.

Die G20210A-Mutation im Prothrombingen ist wie der Faktor-V-Leiden ein etablierter Risikofaktor für venöse Thrombosen, verbunden mit einer 2- bis 3-fachen Risikoerhöhung. Diese Mutation führt wahrscheinlich auch zu einer leichten Risikoerhöhung für arterielle Thrombosen, zum Beispiel für ischämischen cerebralen Insult mit einer Odds-Ratio von 1,3. Der Polymorphismus trat bei den Patienten mit Hörsturz und einem Alter unter 40 Jahren signifikant gehäuft auf (4/43 versus 2/128; Odds-Ratio 16,0; 95% Konfidenzintervall 1,95-202; $p = 0,0091$). Auch im Gesamtkollektiv zeigte sich eine Häufung, die jedoch nicht signifikant war (7/118 versus 9/352; Odds-Ratio 3,37; 95% Konfidenzintervall

0,98-11,7; $p = 0,0573$). Dieses Ergebnis erweitert die Beobachtung einer anderen Arbeitsgruppe, die prothrombotische Risikofaktoren einschließlich des Faktor-V-Leiden und der G20210A-Mutation im Prothrombigen beim Hörsturz untersucht hat. Die Hörsturzfälle in dieser Arbeit waren allerdings vorselektiert und stammten aus einem Kollektiv von Thrombosepatienten. Auch dort war allein die Prothrombigen-Mutation statistisch auffällig (Odds-Ratio 9,3; 95% Konfidenzintervall 3,2-27; $p < 0,0001$).

Die Häufung dieses Faktors kann als Hinweis auf eine thrombotische Genese des Hörsturzes bei einer Subpopulation der Betroffenen gewertet werden. Dass die anderen untersuchten Polymorphismen keine Assoziation aufweisen, steht dem nicht entgegen. Denn einerseits spielen bei den Faktoren unterschiedliche prothrombotische Mechanismen eine Rolle. Andererseits ist davon auszugehen, dass der kausale Zusammenhang eines genetischen Risikofaktors für Thrombose mit dem Hörsturz so indirekt ist, dass er durch zahlreiche Einflussgrößen überlagert und verdeckt werden kann.

6. ANHANG

6.1 Anamnesebogen zur Hörsturzstudie

Vorläufige Einschlusskriterien erfüllt:

- keine infektiönsbedingte Hörminderung?
- kein akustischer Unfall: Lärmexposition?
- ungewohnte Arbeit über Kopf mit Drehung,...?
- kein Akustikusneurinom, Ruptur des Foramen rotundum, etc.?

Hörverlust (im Vergleich zu vorher) min. 20 dB in zwei benachbarten Frequenzen!

vorläufige Diagnose: Hörsturz links rechts

Patient wurde über Studiencharakter der Blutabnahme aufgeklärt und hat eingewilligt, teilzunehmen.

Name des Patienten:

Geburtsdatum:

Geschlecht: m/f

Beruf: .

Zeitspanne vom Auftreten des Hörsturzes bis zur Blutentnahme:

Es wurde schon antherapiert mit:

Symptome (Schwindel, Ohrgeräusch,...):

Hörverlust: ca. _____ dB

Frequenzbereich: tief mittel hoch

Bestand vor dem Hörsturz schon eine Schwerhörigkeit oder hat der Patient schon früher Probleme mit dem Gehör gehabt (evt. Hörsturzrezidiv)?

Zum Zeitpunkt des Hörsturzes: ZNS-Symptome wie Müdigkeit, Schmerzen, Depressionen, Schlafmangel, Stress,...?

Sind neurologische oder ophtalmologische Erkrankungen bekannt?

Ist Patient Atopiker / Allergien bekannt?

Bestehen Infektionen oder Entzündungen (auch außerhalb des HNO-Bereichs)?

Allgemeinerkrankungen des Patienten (Herz-Kreislauf, Herzarrhythmien, M. Boeck, M Waldenström, M. Refsum, andere internistische K., etc.):

Nierenprobleme?

Sind Autoimmunerkrankungen oder Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises bekannt?

Gehäufte Erkrankungen in der Familie?

Vor-OPs (der letzten Jahre):

Nikotinabusus (wie lange schon/bis wann, wie viel):

Cholesterin normal?

Blutdruck normal?

Größe/Gewicht?

Sind beim Patienten Thrombosen oder Embolien schon einmal beobachtet worden?

Sind andere Gefäßleiden (z.B. art. Verschlusskrankheit, etc.) bekannt?

Nimmt Patient Medikamente?-- Genaue Medikation zum Zeitpunkt des Hörsturzes:

Bewegungsanamnese: regelmäßige Bewegung/Sport
 wenig Bewegung
 Immobilisation

Gibt es Probleme im Hormonhaushalt(z.B. Östrogene, Schilddrüse)?

Bei Patientinnen:

Einnahme von Kontrazeptiva (welches Präparat) :

Gab es Schwangerschaften, Geburten, Spontanaborte (wann)?

In welcher Phase des Zyklus befand sich die Patientin beim Auftreten des Hörsturzes?

Ist die Menopause schon eingetreten, wenn ja, wann?

Sonstige Anamneseepunkte:

6.2 Tabellen zu den Ergebnissen

6.2.1: Prothrombotische genetische Risikofaktoren bei den Patienten

Legende:

Bei Faktor V Leiden, Prothrombinmutation und GPIIIa-Polymorphismus sind sowohl die heterozygote als auch die homozygote Form relevant, sie wurden bei der statistischen Auswertung zusammengefasst. In der Tabelle bezeichnet "1" die heterozygoten und "2" die homozygoten Fälle. Die Summe aus beiden steht am Fußende der Spalte.

Bei MTHFR-Mutation und GPIa-Polymorphismus ist nur das homozygote Vorliegen relevant und wurde als „1“ bezeichnet. Die Summe steht am Fußende der Spalte.

Beim "Alter beim ersten Hörsturz" steht am Fußende der Spalte der Mittelwert.

Die Zahlen zu den Rezidiven stammen aus der Anamnese.

Hörsturz-Nummer	Geschlecht	Geburtsdatum	Faktor-V-Leiden	Prothrombin-Mutation	GPIIIa HPA-1b	MTHFR: C677T-Mutation	GP-Ia 807: T/T-Genotyp	Alter beim 1.Hörsturz (Jahre)	Rezidive
3	w	17.04.1951	0	0	0	0	0	47	0
4	m	17.12.1938	0	0	0	1	0	55	2
5	m	26.08.1961	0	0	0	0	0	33	2
6	m	30.01.1937	0	0	2	0	0	60	1
9	m	15.09.1957	0	0	0	0	0	29	4
10	w	21.03.1963	0	0	0	0	0	35	0
12	m	07.07.1949	0	0	0	0	0	49	0
14	w	02.03.1984	0	0	0	0	0	13	4
15	w	10.10.1948	0	0	1	0	0	49	1
16	w	22.01.1958	0	0	0	0	0	40	0
17	w	24.04.1985	0	0	1	0	0	13	0
19	w	24.01.1960	0	0	2	0	0	38	0
20	m	01.01.1957	0	0	2	0	0	41	0
21	m	26.10.1936	0	0	1	0	0	62	0
22	m	18.09.1980	0	0	1	0	0	18	0
23	w	24.10.1976	0	0	1	0	0	22	0
24	m	12.05.1964	0	0	0	0	0	33	0
26	m	09.08.1960	0	0	1	0	1	37	0
27	m	16.10.1977	0	1	1	0	0	20	0
28	w	28.05.1937	0	0	0	0	0	58	1
30	m	15.09.1960	0	0	0	0	0	34	1
31	m	22.04.1967	1	1	0	0	0	28	0
32	m	16.12.1936	0	1	0	0	1	61	0
34	m	09.01.1983	0	0	0	0	1	16	0
37	m	29.05.1940	0	0	0	0	0	58	0
39	m	04.12.1959	0	0	0	0	0	39	0
41	w	29.09.1945	0	0	0	0	0	52	0
42	m	09.12.1971	0	0	0	1	0	25	2
46	w	08.04.1947	0	0	0	0	0	51	1
47	w	20.07.1967	0	0	0	0	0	31	3
48	m	01.03.1939	0	0	1	0	0	59	0
49	m	02.09.1970	0	0	1	0	0	28	0

Hörsturz- Nummer	Geschlecht	Geburtsdatum	Faktor-V-Leiden	Prothrombin- Mutation	GPIIIa HPA-1b	MTHFR: C677T- Mutation	GP-Ia 807: T/T- Genotyp	Alter beim 1.Hörsturz (Jahre)	Rezidive
52	w	21.08.1942	0	0	0	0	0	48	1
54	m	23.01.1963	0	0	0	0	0	31	0
59	w	21.04.1948	0	0	0	0	1	44	1
60	m	16.10.1945	0	1	0	0	0	51	0
61	w	03.01.1981	0	0	0	0	0	15	6
62	m	23.11.1956	0	0	0	0	0	41	1
63	m	23.10.1956	0	0	0	0	0	41	3
66	m	11.05.1964	0	0	1	1	1	32	0
68	m	19.05.1950	0	0	0	0	0	47	0
69	m	04.07.1945	0	0	1	0	0	53	0
70	m	11.01.1963	0	0	0	0	0	34	0
71	m	24.08.1946	0	0	0	0	0	52	1
398	m	23.11.1940	0	0	0	0	0	56	4
498	m	13.06.1964	0	0	1	0	0	28	5
598	m	12.05.1958	0	0	1	0	0	40	0
998	m	19.06.1937	0	0	1	0	0	61	0
1098	m	21.02.1955	0	0	1	0	0	43	0
1198	w	09.02.1964	0	0	0	0	0	34	0
1298	m	17.07.1942	0	0	0	0	0	56	0
1398	m	30.07.1955	0	0	0	0	0	43	0
1498	m	13.07.1954	0	0	0	0	1	44	0
1798	m	28.12.1957	0	0	0	0	1	32	3
1998	w	13.03.1949	0	0	0	0	0	49	0
2098	m	23.04.1961	0	0	1	0	1	31	1
2198	m	25.03.1945	0	0	0	0	0	53	0
2398	w	08.11.1940	0	0	0	0	1	54	3
2598	w	13.04.1950	1	0	1	0	0	47	1
2698	w	28.05.1940	0	0	1	0	0	58	0
2798	w	03.03.1956	0	0	0	0	1	41	2
199	m	13.06.1951	0	0	0	0	0	48	0
399	m	06.04.1964	0	0	0	0	0	35	0
499	w	12.08.1946	0	0	1	0	0	53	0
599	w	20.01.1952	1	0	1	0	0	47	0
699	w	28.12.1953	1	0	1	0	0	46	0
899	w	28.08.1966	0	0	0	1	1	33	0
1099	m	22.06.1965	1	0	0	0	0	34	0
1199	m	04.01.1939	0	0	1	0	0	60	0
1299	w	25.05.1940	0	0	0	0	0	59	0
1399	m	15.03.1949	0	0	0	0	0	50	0
1499	w	13.11.1943	1	0	1	0	0	55	0
1599	m	04.08.1949	0	0	0	0	0	50	0
1699	w	25.04.1949	0	1	0	0	0	33	3
1899	w	22.04.1938	0	0	0	0	0	61	0
2099	m	05.03.1963	0	0	0	1	0	36	0
2199	m	15.11.1943	0	0	0	0	0	42	3
2299	w	14.11.1939	0	0	0	1	1	60	1
2399	w	10.06.1958	0	0	0	0	0	41	0

Hörsturz- Nummer	Geschlecht	Geburtsdatum	Faktor-V-Leiden	Prothrombin- Mutation	GP1IIa HPA-1b	MTHFR: C677T- Mutation	GP-Ia 807: T/T- Genotyp	Alter beim 1.Hörsturz (Jahre)	Rezidive
2499	w	16.11.1963	0	1	0	0	0	35	0
2699	m	30.12.1941	0	0	2	0	0	58	0
2799	w	14.06.1943	1	0	1	0	0	52	1
3099	w	31.08.1936	0	0	0	0	0	63	0
3299	w	10.09.1946	0	0	0	0	1	53	0
3499	w	10.09.1941	0	0	0	0	0	58	0
3699	m	05.07.1942	0	0	0	0	1	57	0
3899	m	10.01.1941	0	0	0	0	1	56	2
3999	w	28.04.1964	0	0	1	1	0	35	0
4199	w	18.08.1954	0	0	0	0	0	45	0
4399	m	11.11.1946	0	0	0	1	0	53	0
4499	m	04.01.1958	2	0	0	0	0	41	0
4599	w	05.10.1936	0	0	0	0	0	57	2
4699	m	04.05.1938	0	0	1	0	0	59	0
4799	w	31.07.1952	0	0	0	0	0	47	0
5099	w	19.11.1938	0	0	1	0	0	61	0
5199	m	20.10.1975	0	0	0	0	0	24	0
5299	m	15.07.1956	0	0	1	0	0	43	0
5499	w	05.08.1950	0	0	1	0	0	49	0
5599	m	15.02.1956	0	0	0	0	0	35	6
5899	w	18.03.1959	0	0	0	0	0	40	0
5999	m	28.12.1958	0	0	1	0	0	39	1
6299	w	27.12.1965	0	0	0	1	0	34	0
400	m	05.12.1943	0	0	0	0	0	57	0
500	m	10.07.1951	0	0	1	0	0	49	0
600	m	17.07.1968	0	0	0	0	0	32	0
700	m	01.06.1974	0	0	0	0	0	26	0
1000	w	21.06.1960	0	0	1	0	0	40	0
1100	w	25.04.1941	0	0	0	0	0	49	1
1200	w	06.12.1937	0	1	0	0	0	63	0
1300	m	06.09.1973	0	0	0	0	1	27	0
1400	m	09.03.1963	0	0	1	1	0	37	0
1700	m	19.04.1957	0	0	1	0	0	43	0
2000	m	10.07.1950	1	0	0	0	1	50	0
2100	m	29.03.1935	0	0	1	0	0	65	0
2200	w	09.04.1979	0	0	0	0	1	21	1
2300	w	29.05.1969	1	0	0	0	0	31	0
2400	w	15.07.1956	0	0	0	0	0	44	0
2600	m	04.10.1943	0	0	1	0	0	56	0
118 Patienten	m = 68, w = 50		9 + 1 = 10	7 + 0 = 7	36 + 4 = 40	10	18	Mittelwert: 43,1	34 Rezidivpatienten

6.2.2: Anamnestische Daten und Hörverlust der Patienten

Die hier dokumentierten Merkmale dienen der Beschreibung der Patienten und wurden nicht für eine statistische Auswertung herangezogen.

Legende:

Hörverlust: Nach dem Tonaudiogramm erfolgte die Zuordnung zu fünf Kategorien:

- 0= Hörverlust bis max. 40 dB, unabhängig vom Frequenzbereich
- 1= kompletter Verlust des Gehörs
- 2= >40dB Verlust ausschließlich im mittleren Frequenzbereich
- 3= >40dB Verlust ausschließlich im hohen Frequenzbereich
- 5= >40dB Verlust ausschließlich im tiefen Frequenzbereich
- 4= >40dB Verlust pantonal oder Kombination aus 2, 3 und 5

Schwindel: Je nach anamnestischer Angabe erfolgte die Zuordnung zu vier Kategorien:

- 0= keine Schwindelsymptomatik
- 1= schwach ausgeprägter Schwindel während oder gleich nach dem Hörsturz
- 2= stark ausgeprägter Schwindel während oder gleich nach dem Hörsturz
- 3= Schwindelsymptomatik mit verzögertem Beginn

Bei den Medikamenten sind in der Tabelle die drei mit Abstand häufigsten erfasst worden (l=Lipidsenker, o=Östrogenpräparat, a=Acetylsalicylsäure, 0=keine Medikamenteneinnahme).

Sonstige Anamnese: RR=Blutdruck, OP=Operation, KHK=Koronare Herzkrankheit, AP=Angina Pectoris, MI=Myokardinfarkt, GI=Gastrointestinal, HWS=Halswirbelsäule, TVT=tiefe Venenthrombose, SD=Schilddrüse, COPD=chronisch obstruktive Lungenerkrankung, TIA=Transitorische ischämische Attacke, H=Hörsturz, CA=Karzinom

Hörsturz-Nummer	Hörverlust	Schwindel	Rezidive	Alter beim 1. Hörsturz	Alter beim letzten H.	Geschlecht	Zigaretten/Tag	Body Mass Index (kg/mm)	Medikamente	Erkältung beim letzten H.	sonst. Anamnese
3	0	0	0	47	47	w	0	28,5			Zustand nach M.Hodkin
4	0	1	2	55	60	m	0	27,4	0		Lagerungsschwindel seit 15J.
5	0	1	2	33	37	m	25	25,4	0		
6	0	0	1	60	60	m	0	23,7			RR190, beidseits H mit 1/2Jahr Abstand, KHK
9	0	1	4	29	40	m	50	16,9	0	1	Nasenbluten bei 1.+2.H, hohe Triglyceride
10	0	0	0	35	35	w	0	21,6		0	SD.niedrig (Hashimoto-Thyreoditis)
12	0	1	0	49	49	m	0	25,1	0	0	Aorteninsuffizienz, hohes Cholesterin
14	0	0	4	13	14	w	0	25,6	0	0	
15	0	1	1	49	50	w	0	32,5		0	Diabetes, hohes Cholesterin
16	0	0	0	40	40	w	0	20,9	0	1	M.Crohn, niedr.RR
17	0	0	0	13	13	w	0	18,9	0	0	
19	0	1	0	38	38	w	0	25,8	0	0	hoherRR
20	0	1	0	41	41	m	0	26,5	0	0	hoherRR
21	1	0	0	62	62	m	0	28	0	0	hoherRR
22	0	1	0	18	18	m	0	18,4	0	0	kontralateral Innen- und Mittelohrdysplasie

Hörsturz-Nummer	Hörverlust	Schwindel	Rezidive	Alter beim 1. Hörsturz	Alter beim letzten H.	Geschlecht	Zigaretten/Tag	Body Mass Index (kg/mm)	Medikamente	Erkältung beim letzten H.	sonst. Anamnese
23	0	0	0	22	22	w	0	21		0	Borreliose vor 2 Monaten, Neurodermitis, Migräne
24	0	0	0	33	33	m	10	21,6	0	0	im Liegen Gehör besser, HWS-Probleme
26	0	2	0	37	37	m	20	30,4	0	0	ab 2 Mo. vor H plötzliche Übelkeitsanfälle mit Erbrechen
27	0	0	0	20	20	m	0	23,1	0	0	
28	0	1	1	58	61	w	20	17,7		0	KHK, Arrhythmien, RR180, SD-Unterfunktion, hohes Cholesterin
30	0	0	1	34	36	m	15	24	0	1	
31	0	0	0	28	28	m	0	23,8	a	1	Retinopathia pigmentosa
32	0	2	0	61	61	m	0	29,1		0	RR190, "Herzkrank"(nimmt β -Blocker), fluktuierendesGehör, hohes Cholesterin
34	0	0	0	16	16	m	0	16,9	0	0	
37	0	0	0	58	58	m	40	28,4	al	0	Claudicatio, KHK, hoherRR, hohes Cholesterin
39	0	0	0	39	39	m	0	24,6	0	0	
41	0	0	0	52	52	w	0	23,3	o	0	niedr.RR
42	0	0	2	25	27	m	0	23,7	0	0	Migräne
46	0	0	1	51	51	w	0	23,8		0	niedr.RR, 3 Monate zuvor Mamma-CA-OP
47	0	0	3	31	31	w	0	20,7	0	0	niedr.RR,
48	0	0	0	59	59	m	0	30,3		0	hoherRR, Herzarrhythmien
49	0	2	0	28	28	m	10	23,7	0	0	im Flugzeug
52	1	0	1	48	55	w	0	20,7	o	0	RR schwankend, diabetische Neuropathie
54	0	0	0	31	31	m	0	30,6		0	Hochdruckkrisen bis systolisch RR 200, Synkopen
59	0	2	1	44	49	w	25	21,6	o	0	niedr.RR, hohes Cholesterin
60	0	0	0	51	51	m	0	26,5	l	1	TVT+Lungenembolie 1993(nachOP), niedr.RR(plötzliche Blutdruckabfälle), hohes Cholesterin
61	0	0	6	15	17	w	0	20,7	o	0	Pille 3Mo. vor 1.H begonnen, vor 5J. Borreliose-Meningitis
62	0	0	1	41	41	m	0	24,8	0	0	hoherRR, hohes Cholesterin
63	0	0	3	41	42	m	0		0	0	HWS-Verspannungen, hohes Cholesterin
66	0	0	0	32	32	m	10	27,2	0	0	
68	1	0	0	47	47	m	20	24,1	0	0	
69	0	0	0	53	53	m	0	27,4	0	1	hohes Cholesterin
70	0	0	0	34	34	m	10	22,8	0	0	
71	0	2	1	52	52	m	0	25,4		0	rezidivierende TVT
398	1	0	4	56	58	m	0		a	0	Hörsturz direkt nach Magen-OP, 3 Wochen danach zusätzlich kontralateral mit Tiefonverlust, RR180/140
498	0	0	5	28	34	m	0			0	Zustand nach Darmthrombose in 80erJahren, Hörstürze immer im Sommer gehabt
598	5	0	0	40	40	m	0			0	
998	1	0	0	61	61	m	0	31,6		0	hoherRR, "Herzmuskelschwäche"
1098	0	1	0	43	43	m	0	24,1	0	0	
1198	5	0	0	34	34	w		21,3	0	0	
1298	3	1	0	56	56	m	5	23,4	a	0	Endokarditis, KHK(Bypass-OP), Schwindel seit 9 Wo vor Hörsturz
1398	0	0	0	43	43	m	0	24,8		0	niedr.RR
1498	3	0	0	44	44	m	10	20,7	0	0	

Hörsturz-Nummer	Hörverlust	Schwindel	Rezidive	Alter beim 1. Hörsturz	Alter beim letzten H.	Geschlecht	Zigaretten/Tag	Body Mass Index (kg/mm)	Medikamente	Erkältung beim letzten H.	sonst. Anamnese
1798	0	1	3	32	41	m	20	42		0	Schizophrenie, seit langem Schwindel, Adipositas permagna
1998	0	0	0	49	49	w	0	23,7		1	
2098	1	3	1	31	37	m	0		0	0	Hirnstammbestrahlung '85 wegen Tumor, seitdem neurologische Ausfälle, "verengte Hirnarterie" (β-Blockertherapie), extrem niedriger Faktor XII --> art. Thromboseneigung
2198	0	0	0	53	53	m	0	24,3	0	0	atypische Migräne, schwankendes Hörvermögen
2398	4	2	3	54	58	w	0	24	lo	0	stark erhöhte Fette
2598	0	0	1	47	48	w	0		o	0	Turner-Syndrom, beidseits Schwerhörigkeit, hoherRR
2698	0	0	0	58	58	w	0	33,9	l	0	MI 1975, hoherRR, vor 2 J. plötzl. Gesichtsfeldausfall gehabt
2798	4	0	2	41	42	w	10	23	0	0	niedr.RR
199	2	0	0	48	48	m	20	25,9	0	0	
399	0	0	0	35	35	m	20	32,1	a	0	
499	0	1	0	53	53	w	10	26,6	a	0	MI, hoherRR
599	0	0	0	47	47	w	45			0	starke Raucherin, hoherRR, (+Faktor V Leiden!)
699	0	0	0	46	46	w	0			0	paranoide Psychose
899	0	0	0	33	33	w	20	28	o	0	Gesichtsfeldausfall 2 Wo.vorher, "Retinagefäße schlecht", niedr.RR
1099	2	0	0	34	34	m	20		0	0	hoherRR
1199	1	2	0	60	60	m	0	22,9		0	Apoplex vor 2 Jahren, hoherRR
1299	4	1	0	59	59	w	0	23,7		0	Migräne, niedr.RR, schon immer Schwindel gehabt
1399	5	0	0	50	50	m	15	22,8	0	0	Claudicatio intermittens?
1499	0	0	0	55	55	w	0			0	Migräne, Herzarrhythmien, niedr.RR
1599	0	0	0	50	50	m	0	24		1	
1699	0	3	3	33	50	w	0	28,2		1	1.Hörsturz in der Schwangerschaft
1899	1	2	0	61	61	w	0	24,5		0	Hörsturz 2 Wo nach MI und Stentimplantation, hoherRR
2099	1	0	0	36	36	m	5	39,5	0	1	hoherRR
2199	0	1	3	42	56	m	20	28,4	l	0	
2299	3	1	1	60	60	w	0	24,7	o	0	
2399	0	0	0	41	41	w	0	25,1	0	0	
2499	3	0	0	35	35	w	0	23,1	0	0	GI-Infekt zur Zeit des H, niedr.RR
2699	3	2	0	58	58	m	0	24,8	a	0	MI vor 10J., hat häufig Herpes-Zoster-Rezidive (aber: IgM-negativ zur Zeit des Hörsturzes)
2799	0	0	1	52	56	w	0	24,3	o	0	HWS-Prolaps, Schwindel bei Kopfbewegungen, unklare Beinschmerzen, RR160/110
3099	0	0	0	63	63	w	0	23	o	0	TVT nach Östrogeneinnahme gehabt, Sicca-Syndrom
3299	2	0	0	53	53	w	0		o	0	niedr.RR
3499	1	0	0	58	58	w	0	25,1	a	0	diab.Neuropathie, Nieren-/Leberschaden, AP, Herzinsuffizienz
3699	5	1	0	57	57	m	0	24,4		0	RR200/120, SD-Überfunktion
3899	0	0	2	56	58	m	0			0	Amaurosis fugax (nimmt Clopidogrel), Diabetes, MI '87, früher starker Raucher, Allergiker
3999	0	3	0	35	35	w	0	20,8	0	0	Schwangerschaft im 2. Monat

Hörsturz-Nummer	Hörverlust	Schwindel	Rezidive	Alter beim 1. Hörsturz	Alter beim letzten H.	Geschlecht	Zigaretten/Tag	Body Mass Index (kg/mm)	Medikamente	Erkältung beim letzten H.	sonst. Anamnese
4199	0	1	0	45	45	w	10	19,2	o	0	RR90/60
4399	0	0	0	53	53	m	0	34,4	0	0	
4499	4	0	0	41	41	m	0	24,6	0	0	TVT, niedr.RR
4599	1	0	2	57	63	w					Zustand nach zwei Herzinfarkten
4699	0	0	0	59	59	m					
4799	0	0	0	47	47	w	20	21,3	0	0	TVT
5099	0	0	0	61	61	w	0	27,7	lo	0	oberflächliche Venenthrombose am U-Schenkel
5199	0	0	0	24	24	m	5	24,7	0	1	
5299	1	0	0	43	43	m	0	29,1		0	Migräne, COPD, Atopiker, Ulcus ventrikuli
5499	0	1	0	49	49	w	0	24,2		0	starke Kopfschmerzen seit 6 Monaten
5599	0	0	6	35	43	m	0	24,8	0	0	
5899	1	2	0	40	40	w	0	19,7	0	0	ab und zu Synkopen
5999	0	0	1	39	41	m	0	23,6	a	0	Armvenenthrombose vor 2 Jahren (direkt vor 1.Hörsturz), hoherRR
6299	1	0	0	34	34	w	0	26,2	0	0	GI-Infekt zur Zeit des H
400	1	2	0	57	57	m	0	33,1	l	0	hoherRR
500	1	0	0	49	49	m	30	26,8	0	1	
600	5	0	0	32	32	m	30	21	0	0	
700	3	0	0	26	26	m	0	26,6	0	0	
1000	0	0	0	40	40	w	5	25,4	0	0	nicht gesicherte TVT vor 20Jahren, niedr.RR
1100	4	1	1	49	59	w	0	21,5	l	0	episodischer Trigeminusschmerz ipsilateral, niedr.RR
1200	1	2	0	63	63	w	0	27,4	a	1	Diabetes, Neurodermitis, RR170, häufig Nachtschweiß
1300	4	0	0	27	27	m	25	18,5	0	0	
1400	0	0	0	37	37	m	20	19,2	0	0	
1700	0	0	0	43	43	m	0	25,2	0	0	
2000	0	0	0	50	50	m	0	23,1	0	0	
2100	0	1	0	65	65	m	0	30,7	a	0	TIA vor 1 1/2J., Herzarrhythmien
2200	0	0	1	21	21	w	0	39,1	0	0	schwankendes Hörvermögen
2300	4	0	0	31	31	w	0	18,6		0	
2400	3	3	0	44	44	w	20	18,8	0	1	
2600	1	0	0	56	56	m	0	33,1	0	0	sehr muskulös
	66% mit leichtem Hörverlust	31 % mit Schwindel	29% Rezidivpatienten	Mittelwert 43,1	Mittelwert 44,3	Männer/Frauen = 68/50	71% Nichtraucher	Durchschnitt 25,8	13% (a); 9% (l); 15 (o)	12% mit Erkältung	

6.2.3: Zusätzliche Laboruntersuchungen bei 74 Patienten

Legende:

"Tage bis Blutabnahme" bezeichnet die Zeitspanne vom Hörsturzereignis bis zur Blutabnahme.

Der Homocysteinwert ist nur bei einer Blutabnahme innerhalb von 1 Woche aufgeführt.

Vitaminmangel: "1" bedeutet Folsäuremangel, "2" Vit.B12-Mangel und "0" keinen Mangel an diesen beiden Vitaminen.

Lipoproteine: A=erhöhtes Lipoprotein A, C=erhöhtes Cholesterin, T=erhöhte Triglyceride.

Am Fußende findet sich der prozentuale Anteil der erhöhten Werte.

Vorletzte Spalte: Werte in mg/dl bezeichnen einen Fibrinogenwert über 400mg/dl, Werte in % einen Hämatokrit über 50%, "DD" bezeichnet erhöhte D-Dimere und "ACLA" erhöhte Anti-Cardiolipin-Antikörper.

Borrelia-Antikörper: IgM oder IgG, bei "0" waren keine Borreliaantikörper nachweisbar.

Hörsturz- Nummer	Datum der Labor- untersuchung	Geburtsdatum	Tage bis Blutabnahme	Homocystein (umol/l)	Vitaminmangel Folsäure/B12	Lipoproteine	Fibrinogen, Hämatokrit, D-Dimere, Cardiolipin-AK	Borrelia- antikörper
398	10.08.1998	23.11.1940	7	14,2	2	0	0	0
498	10.08.1998	13.06.1964	1	6,1	0	0	538mg/dl	0
598	11.08.1998	12.05.1958	4	5,9	0	A	0	0
998	08.09.1998	19.06.1937	3	9,5	0	C	421mg/dl	0
1098	25.09.1998	21.02.1955	1	4,6	0	0	0	0
1198	25.09.1998	09.02.1964	0,5	2,9	0	0	0	0
1298	01.10.1998	17.07.1942	20		0	A	451mg/dl	0
1398	05.10.1998	30.07.1955	3	5,6	0	0	0	0
1498	05.10.1998	13.07.1954	0,5	8,8	2	0	DD	0
1798	23.10.1998	28.12.1957	7	8,7	0	T	0	0
1998	06.11.1998	13.03.1949	3	4,6	0	T	0	0
2098	19.11.1998	23.04.1961	1	7,2	0	0		0
2198	23.11.1998	25.03.1945	7	6,2	0	A	0	0
2398	14.12.1998	08.11.1940	3	7,6	0	TC	0	0
2598	16.12.1998	13.04.1950	8	6,1	2	0	471mg/dl	0
2698	28.12.1998	28.05.1940	6	5,6	0	A	DD; ACLA	0
2798	29.12.1998	03.03.1956	2	5,9	0	0	ACLA	0
199	04.01.1999	13.06.1951	7	9,6	0	T	0	0
399	07.01.1999	06.04.1964	3	7,9	0	TC	DD; ACLA	0
499	14.01.1999	12.08.1946	3	7	0	T	0	IgG
599	18.01.1999	20.01.1952	0,5	8,1	0	C	0	0
699	22.01.1999	28.12.1953	45		0	0	0	
899	10.02.1999	28.08.1966	3	6,4	1	0	0	IgG
1099	08.03.1999	22.06.1965	7	11,3	0	T	53%	0
1199	17.03.1999	04.01.1939	3	11,6	0	0	0	0
1299	19.03.1999	25.05.1940	1	13,5	0	0	0	
1399	23.03.1999	15.03.1949	2	10,7	0	CT	DD	0
1499	26.02.1999	13.11.1943	300		0	0	0	0
1599	29.03.1999	04.08.1949	7	11,2	0	0	0	0
1699	07.04.1999	25.04.1949	25		0	0	0	0
1899	19.04.1999	22.04.1938	2	6,5	0	A	ACLA	0

Hörsturz- Nummer	Datum der Labor- untersuchung	Geburtsdatum	Tage bis Blutabnahme	Homocystein (umol/l)	Vitaminmangel Folsäure/B12	Lipoproteine	Fibrinogen, Hämatokrit, D-Dimere, Cardiolipin-AK	Borrelien- antikörper
2099	07.05.1999	05.03.1963	20		1	T	52,2%	0
2199	14.05.1999	15.11.1943	2	14,8	0	T	0	0
2299	18.05.1999	14.11.1939	8	6,6	0	CA	0	0
2399	20.05.1999	10.06.1958	10		0	0	ACLA	IgM
2499	21.05.1999	16.11.1963	10		0	0	0	0
2699	11.06.1999	30.12.1941	4	18,6	0	0	0	0
2799	14.06.1999	14.06.1943	3	9,2	0	0	0	0
3099	29.06.1999	31.08.1936	4	8,2	0	0	0	IgG
3299	05.07.1999	10.09.1946	1	9,6	0	C	0	0
3499	05.07.1999	10.09.1941	4	7,7	0	CA	DD, ACLA	0
3699	22.07.1999	05.07.1942	5	9,9	0	C	0	IgG
3899	30.07.1999	10.01.1941	8	16,4	0	0	0	
3999	11.08.1999	28.04.1964	5	4,7	0	0	0	0
4199	24.08.1999	18.08.1954	18		0	0	ACLA	0
4399	06.09.1999	11.11.1946	2	9,6	0	T	DD	0
4499	07.09.1999	04.01.1958	3	11	0	C	0	0
4599	09.09.1999	05.10.1936	40		0	TC	0	IgG
4699	10.09.1999	04.05.1938	600		0	T	50,2%	0
4799	20.09.1999	31.07.1952	3	8,3	2	C	0	0
5099	04.10.1999	19.11.1938	3	6,4	0	C	0	0
5199	12.10.1999	20.10.1975	14		0	0	0	0
5299	14.10.1999	15.07.1956	2	5,5	0	C	50,7%	
5499	29.10.1999	05.08.1950	50		0	0	0	0
5599	03.11.1999	15.02.1956	2	18,6	0	0	DD	0
5899	23.11.1999	18.03.1959	3	4,2	0	0	DD (0,3)	0
5999	08.12.1999	28.12.1958	20		0	0	ACLA	0
6299	22.12.1999	27.12.1965	3	10,6	0	A	0	0
400	20.01.2000	05.12.1943	7	10,9	0	CT	0	0
500	28.01.2000	10.07.1951	40		1	CT	DD	0
600	04.02.2000	17.07.1968	7	6,7	0	0	DD	0
700	07.02.2000	01.06.1974	6	16,4	1	0	DD	0
1000	08.02.2000	21.06.1960	1	9,9	0	0	DD	0
1100	28.02.2000	25.04.1941	5	7,8	0	0	0	0
1200	29.02.2000	06.12.1937	4	15	0	A	ACLA	IgG
1300	06.03.2000	06.09.1973	10		0	T	0	0
1400	06.03.2000	09.03.1963	5	11,1	0	0	DD	0
1700	06.04.2000	19.04.1957	0,5	6,3	0	A	DD	
2000	09.05.2000	10.07.1950	20		0	0	ACLA	0
2100	12.05.2000	29.03.1935	1	10,3	0	CT	ACLA; 52,6%	0
2200	24.05.2000	09.04.1979	7	10,6	1	A	DD	0
2300	14.06.2000	29.05.1969	4	8,6	0	0	0	0
2400	24.07.2000	15.07.1956	20		1	C	0	0
2600	28.07.2000	04.10.1943	20		2	T	DD	0

Hörsturz- Nummer	Datum der Labor- untersuchung	Geburtsdatum	Tage bis Blutabnahme	Homocystein (umol/l)	Vitaminmangel Folsäure/B12	Lipoproteine	Fibrinogen, Hämatokrit, D-Dimere, Cardiolipin-AK	Borrelien- antikörper
				14% über der Norm(>12µM/l)	7% Folsäuremangel; 8% Vit.B12-Mangel	15% Lipoprotein A; 25% Triglyceride; 24% Cholesterin; bei 51% mind. 1 Wert erhöht	15% ACLA; 21% D-Dimere; 7% Fibrinogen; 5% Hämatokrit	9% erhöhtes IgG; 1 erhöhtes IgM

6.2.4: Prothrombotische genetische Risikofaktoren bei den Kontrollen

Legende:

Die Altersangaben beziehen sich auf das Alter zum Zeitpunkt der Zuordnung von Patient und Kontrolle (nicht auf den Zeitpunkt des Hörsturzes).

Bei Faktor V Leiden, Prothrombinmutation und GPIIIa-Polymorphismus sind sowohl die heterozygote als auch die homozygote Form relevant. Sie sind in der Tabelle zusammengefasst als "1" bezeichnet. Die Summe ist am Fußende der Spalte zu finden.

Bei MTHFR-Mutation und GPIa-Polymorphismus ist nur das homozygote Vorliegen relevant und wurde als „1“ bezeichnet. Die Summe steht am Fußende der Spalte.

Beim GPIa 807-Polymorphismus wurden nur 340 statt 352 Kontrollen bestimmt.

Kontroll-Nr.	Hörsturz-Nr.	Alter der Patienten	Alter der Kontrollen	Geschlecht	Faktor-V-Leiden	Prothrombin-Mutation	GPIIIa HPA-1b	MTHFR: C677T-Mutation	GP-Ia 807: T/T-Genotyp
7022468	3	47	48	w	0	0	0	0	0
8099383	3	47	48	w	0	0	1	0	0
7063326	4	60	62	m	0	0	1	0	0
7063431	4	60	62	m	0	0	1	1	1
8085418	4	60	60	m	0	0	0	1	1
6075010	5	37	38	m	0	1	0	0	0
7064209	5	37	38	m	0	0	0	0	0
8089922	5	37	37	m	0	0	1	0	1
7063644	6	60	64	m	0	0	0	0	
7063890	6	60	64	m	0	0	0	0	
8085617	6	60	57	m	0	0	0	1	
7022310	9	40	42	m	0	0	0	0	0
7063059	9	40	45	m	0	0	0	1	0
8082391	9	40	42	m	0	0	0	0	0
6075282	10	35	37	w	0	0	0	0	1
7064535	10	35	36	w	0	0	0	0	0
8081395	10	35	36	w	0	0	1	0	0
7064250	12	49	47	m	0	0	1	0	
7064098	12	49	51	m	0	0	0	0	1
8085730	12	49	50	m	0	0	0	0	0
7135939	14	14	19	w	0	0	1	1	0
7138440	14	14	19	w	0	0	1	0	1
8116105	14	14	18	w	0	0	0	1	0
7022360	15	50	51	w	0	0	0	0	0
8085676	15	50	51	w	0	0	0	0	0
9203545	15	50	49	w	0	0	1	0	0
7022182	16	40	39	w	0	0	0	0	0
7022921	16	40	41	w	0	0	1	0	1

Kontroll-Nr.	Hörsturz-Nr.	Alter der Patienten	Alter der Kontrollen	Geschlecht	Faktor-V-Leiden	Prothrombin-Mutation	GP1Ia HPA-1b	MTHFR: C677T-Mutation	GP-Ia 807: T/T-Genotyp
8089892	16	40	42	w	0	0	0	1	1
7137516	17	13	19	w	0	0	1	0	0
7138504	17	13	19	w	0	0	0	0	0
8116261	17	13	18	w	0	0	1	0	0
7022239	19	38	39	w	0	0	1	1	0
7063881	19	38	38	w	0	0	0	0	0
8091005	19	38	39	w	0	0	0	0	0
7022662	20	41	42	m	0	0	0	0	0
7064373	20	41	45	m	0	0	1	0	0
8084327	20	41	43	m	0	0	1	0	0
6075096	21	62	63	m	0	0	0	0	1
8089159	21	62	64	m	0	0	0	0	0
9203530	21	62	65	m	0	0	1	0	0
7021631	22	18	21	m	1	0	0	0	0
7022174	22	18	21	m	0	0	1	0	1
8083169	22	18	19	m	0	0	0	0	0
7022212	23	22	23	w	0	0	0	0	1
7138607	23	22	24	w	0	0	0	0	0
8085480	23	22	23	w	1	0	0	0	1
7022123	24	33	31	m	0	0	0	0	0
7064586	24	33	35	m	0	0	1	0	0
8083207	24	33	35	m	0	0	0	0	0
7022417	26	37	39	m	0	0	0	0	0
8083029	26	37	39	m	0	0	0	1	0
9203623	26	37	39	m	0	0	0	0	0
6075231	27	20	23	m	0	0	0	0	0
7022069	27	20	22	m	0	0	1	0	0
8081050	27	20	22	m	0	0	1	0	0
7138580	28	61	63	w	0	0	0	0	0
8080836	28	61	62	w	0	0	1	0	0
8081352	28	61	63	w	0	0	1	0	0
7064071	30	36	39	m	0	0	0	0	0
8084351	30	36	39	m	0	0	0	1	0
9203617	30	36	38	m	0	0	1	0	0
7021674	31	28	30	m	0	0	0	0	0
7063296	31	28	32	m	0	0	0	0	0
8083223	31	28	31	m	0	0	1	0	0
7022603	32	61	63	m	1	0	1	0	0
8084343	32	61	65	m	1	0	0	0	0
9203622	32	61	63	m	0	0	1	0	0
7021704	34	16	20	m	0	0	0	0	0
7021917	34	16	20	m	0	0	1	0	0
8103674	34	16	20	m	0	0	1	0	0
7021712	37	58	59	m	0	0	0	0	0

Kontroll-Nr.	Hörsturz-Nr.	Alter der Patienten	Alter der Kontrollen	Geschlecht	Faktor-V-Leiden	Prothrombin-Mutation	GP1IIa HPA-1b	MTHFR: C677T-Mutation	GP-Ia 807: T/T-Genotyp
8080828	37	58	59	m	0	0	0	0	0
9203533	37	58	59	m	0	0	0	0	0
7063164	39	39	40	m	0	0	1	0	0
8085668	39	39	38	m	0	0	0	1	0
9203625	39	39	39	m	0	0	0	0	0
7022824	41	52	54	w	1	0	1	0	0
8092109	41	52	54	w	0	0	1	0	0
9203575	41	52	52	w	0	0	1	0	0
6075185	42	27	26	m	0	0	1	0	0
7022760	42	27	29	m	0	0	0	0	0
8079919	42	27	28	m	0	0	0	0	0
6075169	46	51	52	w	0	0	0	1	0
7139110	46	51	52	w	0	0	0	0	1
8097780	46	51	53	w	0	0	0	0	1
7022905	47	31	30	w	0	0	1	0	0
7063563	47	31	32	w	0	0	0	0	0
8088195	47	31	33	w	0	0	0	0	0
7021739	48	59	62	m	0	1	0	0	0
8082642	48	59	60	m	0	0	0	0	0
9203555	48	59	59	m	0	0	0	0	0
6075290	49	28	30	m	0	0	0	0	0
7063121	49	28	29	m	0	0	0	0	0
8082464	49	28	30	m	0	0	1	0	
7137613	52	55	57	w	0	0	1	0	0
8085374	52	55	58	w	1	0	0	0	0
9203540	52	55	58	w	0	0	1	0	0
7022930	54	31	36	m	0	0	0	1	0
8081476	54	31	36	m	0	0	0	0	0
9203634	54	31	36	m	0	0	1	0	0
7021909	59	49	51	w	0	0	1	0	0
8111855	59	49	50	w	0	0	1	0	0
9203550	59	49	47	w	0	0	1	0	0
7022964	60	51	54	m	0	0	0	0	0
8081514	60	51	54	m	0	0	1	0	0
9203639	60	51	54	m	1	0	1	0	0
7063695	61	17	19	w	0	0	0	0	1
7137281	61	17	18	w	0	0	1	0	0
8081034	61	17	20	w	0	0	0	0	0
7063075	62	42	44	m	0	0	0	1	0
7063342	62	42	46	m	0	0	0	0	1
8091641	62	42	44	m	0	0	0	1	1
7063512	63	42	47	m	0	0	0	0	0
7063547	63	42	44	m	0	0	0	0	0
8085692	63	42	45	m	0	0	0	0	1

Kontroll-Nr.	Hörsturz-Nr.	Alter der Patienten	Alter der Kontrollen	Geschlecht	Faktor-V-Leiden	Prothrombin-Mutation	GP1IIa HPA-1b	MTHFR: C677T-Mutation	GP-Ia 807: T/T-Genotyp
7022646	66	32	32	m	0	0	1	0	0
7022689	66	32	34	m	0	0	0	0	1
8087156	66	32	35	m	0	0	0	0	0
6075320	68	47	46	m	0	0	0	0	0
7022891	68	47	47	m	0	0	0	0	0
8083010	68	47	48	m	0	0	0	0	0
7022018	69	53	53	m	0	0	0	0	0
8082014	69	53	51	m	0	0	1	0	0
9203630	69	53	54	m	0	0	1	0	0
7063083	70	34	36	m	0	0	0	0	0
7064101	70	34	32	m	1	1	1	0	0
9203535	70	34	35	m	0	0	1	0	0
7022204	71	52	53	m	0	0	1	0	0
8080844	71	52	51	m	0	0	0	0	0
9203646	71	52	53	m	0	0	1	0	0
7021860	199	48	48	m	0	0	1	0	0
7022352	199	48	48	m	0	0	1	0	0
8082944	199	48	48	m	0	0	1	0	0
7063245	398	58	58	m	0	0	0	0	0
7063792	398	58	59	m	0	0	1	0	1
8087598	398	58	58	m	0	0	1	0	0
6075118	399	35	35	m	0	0	0	0	1
7063806	399	35	36	m	0	0	0	0	0
8081298	399	35	35	m	0	0	0	0	1
7063377	400	57	57	m	0	0	1	0	0
8081530	400	57	55	m	0	1	0	0	0
9203543	400	57	56	m	1	0	0	1	1
6075207	498	34	34	m	0	0	0	0	1
7022220	498	34	33	m	0	0	1	0	0
8080860	498	34	34	m	0	0	1	0	0
7064365	499	53	53	w	0	0	0	0	0
7138474	499	53	53	w	0	0	1	0	1
8111103	499	53	53	w	0	0	1	0	1
7062877	500	49	49	m	0	0	0	1	1
7062931	500	49	49	m	0	0	0	0	0
8081409	500	49	47	m	0	1	0	0	0
7062990	598	40	40	m	0	0	0	0	0
7063601	598	40	40	m	0	0	0	0	0
8081310	598	40	40	m	0	0	0	0	0
7064330	599	47	47	w	0	0	0	0	1
7138407	599	47	46	w	0	0	0	1	0
8102988	599	47	46	w	0	0	0	0	0
7021690	600	32	32	m	0	0	0	0	0
7022166	600	32	32	m	0	0	0	0	1

Kontroll-Nr.	Hörsturz-Nr.	Alter der Patienten	Alter der Kontrollen	Geschlecht	Faktor-V-Leiden	Prothrombin-Mutation	GP1IIa HPA-1b	MTHFR: C677T-Mutation	GP-Ia 807: T/T-Genotyp
8083177	600	32	33	m	0	0	1	0	0
6075347	699	46	46	w	0	0	0	0	0
7063334	699	46	46	w	0	0	0	0	0
8111847	699	46	46	w	0	0	0	0	0
7021801	700	26	27	m	0	0	0	0	1
7021925	700	26	27	m	0	0	1	0	0
8086150	700	26	26	m	1	0	0	0	0
6075142	899	33	33	w	0	0	0	0	1
7021887	899	33	33	w	0	0	0	0	1
8081387	899	33	33	w	0	0	0	0	0
7021780	998	61	62	m	0	0	0	1	0
7064195	998	61	59	m	0	0	0	1	0
8081484	998	61	63	m	0	0	0	0	0
7062940	1000	40	39	w	0	0	0	0	0
7135335	1000	40	40	w	0	0	0	0	0
8083150	1000	40	41	w	1	0	0	0	0
7022581	1098	43	43	m	0	0	0	0	0
7063814	1098	43	44	m	0	0	0	0	0
8081506	1098	43	43	m	0	0	1	0	0
7021666	1099	34	34	m	0	0	1	0	0
7063156	1099	34	36	m	0	0	0	0	0
8082995	1099	34	33	m	0	0	0	0	0
7064446	1100	59	58	w	0	0	0	0	0
7135270	1100	59	61	w	0	0	0	1	0
9203803	1100	59	57	w	0	0	1	0	0
7021658	1198	34	33	w	0	0	0	0	0
7063407	1198	34	34	w	0	0	0	0	1
8081069	1198	34	34	w	0	0	0	0	0
7063202	1199	60	60	m	0	1	0	0	1
8080852	1199	60	62	m	0	0	0	0	0
9203554	1199	60	57	m	0	0	1	0	0
7064292	1200	63	64	w	0	0	0	0	1
8088608	1200	63	64	w	0	0	0	0	0
8093954	1200	63	64	w	0	0	0	0	0
7021720	1298	56	56	m	0	0	0	1	0
7022131	1298	56	56	m	0	0	1	0	0
8081271	1298	56	56	m	0	0	1	0	0
7063628	1299	59	59	w	1	0	0	0	1
7136323	1299	59	56	w	0	0	0	0	0
8079943	1299	59	59	w	0	0	0	0	0
6075240	1300	27	27	m	1	0	0	0	0
7022000	1300	27	28	m	1	0	1	0	1
8082626	1300	27	27	m	0	0	0	0	0
7063067	1398	43	41	m	0	0	1	0	0

Kontroll-Nr.	Hörsturz-Nr.	Alter der Patienten	Alter der Kontrollen	Geschlecht	Faktor-V-Leiden	Prothrombin-Mutation	GP1Ia HPA-1b	MTHFR: C677T-Mutation	GP-Ia 807: T/T-Genotyp
7063148	1398	43	43	m	0	0	0	0	0
8083240	1398	43	42	m	0	0	0	0	0
7064357	1399	50	50	m	1	0	0	0	0
7064403	1399	50	51	m	0	0	0	0	0
8082928	1399	50	49	m	0	0	1	1	0
7021992	1400	37	38	m	0	0	0	1	1
7022247	1400	37	38	m	0	0	0	0	0
8082375	1400	37	36	m	0	0	0	0	0
7022832	1498	44	44	m	0	0	0	0	0
7063784	1498	44	44	m	0	0	0	0	0
8086966	1498	44	44	m	1	0	0	0	1
7138105	1499	55	55	w	0	0	0	0	0
8091455	1499	55	55	w	0	0	0	0	0
9203569	1499	55	52	w	0	0	0	0	0
7022263	1599	50	50	m	0	0	0	0	0
7063016	1599	50	49	m	0	1	0	0	0
8085641	1599	50	49	m	0	0	1	0	0
7022808	1699	50	50	w	0	0	0	1	0
7137060	1699	50	50	w	0	0	0	0	1
8084335	1699	50	50	w	0	0	1	0	0
9203544	1700	43	45	m	0	1	0	0	0
9203589	1700	43	43	m	0	0	0	1	0
9203611	1700	43	44	m	1	0	0	0	0
6075088	1798	41	41	m	0	0	0	0	0
8082707	1798	41	40	m	0	0	0	0	
8084386	1798	41	41	m	0	0	1	0	0
7035335	1899	61	61	w	0	0	0	0	0
8082065	1899	61	62	w	0	0	0	0	0
9203972	1899	61	61	w	0	0	0	0	0
7135360	1998	49	45	w	0	0	0	0	1
7138431	1998	49	47	w	0	0	0	0	0
8088489	1998	49	47	w	1	0	0	0	0
7022883	2000	50	49	m	0	0	0	0	0
7063822	2000	50	50	m	0	0	0	0	0
8079935	2000	50	50	m	0	0	1	0	0
7022115	2098	37	37	m	0	0	0	0	0
7022751	2098	37	38	m	0	0	0	0	0
8087016	2098	37	38	m	0	0	0	0	0
7021941	2099	36	36	m	0	0	0	0	0
7063270	2099	36	36	m	0	0	0	0	0
8082146	2099	36	36	m	0	0	0	0	0
9203758	2100	65	65	m	0	0	1	0	0
9203853	2100	65	65	m	1	0	0	0	0
9203872	2100	65	65	m	0	0	1	1	0

Kontroll-Nr.	Hörsturz-Nr.	Alter der Patienten	Alter der Kontrollen	Geschlecht	Faktor-V-Leiden	Prothrombin-Mutation	GP1Ia HPA-1b	MTHFR: C677T-Mutation	GP-Ia 807: T/T-Genotyp
6075100	2198	53	52	m	0	0	1	0	0
7064349	2198	53	53	m	0	0	0	0	0
8085358	2198	53	53	m	0	0	0	0	1
7022859	2199	56	56	m	0	0	1	0	0
7063750	2199	56	55	m	0	0	0	0	0
8089248	2199	56	57	m	0	0	0	0	0
7021895	2200	21	23	w	0	0	1	0	0
7139187	2200	21	23	w	0	0	0	0	0
8081344	2200	21	23	w	0	0	0	0	0
7138784	2299	60	57	w	0	0	0	0	0
8105812	2299	60	63	w	0	0	1	0	0
9203913	2299	60	57	w	0	0	0	0	0
6075061	2300	31	34	w	0	0	0	0	0
7137931	2300	31	32	w	0	0	1	0	0
8082413	2300	31	32	w	0	0	0	0	0
7063768	2398	58	54	w	0	0	1	0	0
7137346	2398	58	58	w	0	0	0	1	0
8081468	2398	58	58	w	0	0	1	0	0
6075045	2399	41	40	w	0	0	0	0	0
7135653	2399	41	41	w	0	0	1	0	0
8097097	2399	41	40	w	0	0	0	1	0
6075053	2400	44	43	w	0	0	1	0	0
7138547	2400	44	43	w	0	0	0	0	0
8127514	2400	44	43	w	0	0	0	1	0
7063474	2499	35	36	w	0	0	0	0	0
7138946	2499	35	36	w	0	0	1	0	0
8085757	2499	35	36	w	0	0	0	0	0
7062907	2598	48	48	w	0	0	0	0	0
7139098	2598	48	47	w	0	0	0	0	0
8082960	2598	48	48	w	0	1	1	0	0
7063032	2600	56	57	m	0	0	1	0	
7063580	2600	56	56	m	0	0	0	0	
8081549	2600	56	55	m	0	0	0	0	
7135580	2698	58	56	w	0	0	0	1	0
7136951	2698	58	58	w	0	0	0	1	0
8089167	2698	58	57	w	0	0	0	0	0
7022158	2699	58	58	m	0	0	1	0	0
7063024	2699	58	57	m	0	0	0	0	0
8081301	2699	58	59	m	0	0	0	0	0
7022484	2798	42	42	w	0	0	0	0	0
7022727	2798	42	42	w	0	0	0	0	0
8083185	2798	42	42	w	0	0	0	1	1
7063130	2799	56	56	w	0	0	0	0	0
7136110	2799	56	52	w	0	0	0	0	0

Kontroll-Nr.	Hörsturz-Nr.	Alter der Patienten	Alter der Kontrollen	Geschlecht	Faktor-V-Leiden	Prothrombin-Mutation	GP1Ia HPA-1b	MTHFR: C677T-Mutation	GP-Ia 807: T/T-Genotyp
8091340	2799	56	57	w	0	0	0	0	0
7136960	3099	63	63	w	0	0	0	0	0
8117454	3099	63	63	w	0	0	0	0	0
9203920	3099	63	62	w	1	0	0	1	0
7064519	3299	53	52	w	0	0	0	0	1
7135998	3299	53	53	w	0	0	0	0	0
8085366	3299	53	54	w	0	0	0	0	0
7064314	3499	58	59	w	0	0	0	0	0
8108951	3499	58	55	w	0	0	1	0	0
9203772	3499	58	60	w	0	0	0	0	0
6075193	3699	57	57	m	0	0	0	0	0
7064039	3699	57	55	m	0	0	0	0	1
8082693	3699	57	60	m	0	0	0	0	0
7063741	3899	58	58	m	0	0	1	1	1
7064470	3899	58	58	m	0	0	0	0	0
8086958	3899	58	58	m	0	0	1	0	1
7136226	3999	35	34	w	0	0	0	0	1
7138172	3999	35	36	w	0	0	0	0	0
8081379	3999	35	35	w	0	0	0	0	0
6075002	4199	45	45	w	0	0	1	0	0
7021640	4199	45	44	w	0	0	0	0	0
8082952	4199	45	45	w	1	0	0	0	0
6075029	4399	53	53	m	0	0	0	0	0
7022433	4399	53	52	m	0	0	0	0	1
8087628	4399	53	52	m	0	0	1	0	0
7022638	4499	41	41	m	0	0	1	0	0
7063652	4499	41	41	m	0	0	0	0	
9203648	4499	41	41	m	1	0	1	0	0
7021771	4599	63	61	w	0	0	0	1	0
8121044	4599	63	61	w	0	0	0	1	1
9203922	4599	63	61	w	0	0	0	0	0
7063350	4699	59	61	m	1	0	0	1	0
8092192	4699	59	58	m	0	0	0	0	0
9203821	4699	59	61	m	0	0	1	1	1
7064233	4799	47	45	w	0	0	0	1	0
7135637	4799	47	47	w	0	0	0	0	0
8096732	4799	47	49	w	0	0	0	0	0
7139055	5099	61	61	w	0	0	0	0	
8079951	5099	61	61	w	0	0	0	0	
9203805	5099	61	57	w	0	0	1	0	1
6075177	5199	24	25	m	0	0	0	0	0
7021976	5199	24	23	m	0	0	0	1	1
8081085	5199	24	24	m	0	0	0	0	0
6075312	5299	43	45	m	0	0	0	0	0

Kontroll-Nr.	Hörsturz-Nr.	Alter der Patienten	Alter der Kontrollen	Geschlecht	Faktor-V-Leiden	Prothrombin-Mutation	GP1IIa HPA-1b	MTHFR: C677T-Mutation	GP-Ia 807: T/T-Genotyp
6075339	5299	43	43	m	0	0	0	0	0
8089272	5299	43	45	m	0	0	0	1	0
7064187	5499	49	50	w	0	0	1	1	0
7137770	5499	49	49	w	0	0	0	0	0
8085390	5499	49	47	w	0	0	0	0	1
7063440	5599	43	42	m	0	0	1	0	0
7063687	5599	43	43	m	0	0	0	0	0
8083002	5599	43	46	m	0	0	0	0	0
7022255	5899	40	43	w	0	0	1	0	1
7022441	5899	40	40	w	0	0	0	0	0
8090947	5899	40	41	w	0	0	1	0	0
7022450	5999	41	41	m	0	0	0	0	0
7064136	5999	41	39	m	0	0	0	0	0
8086133	5999	41	41	m	0	0	0	0	0
7135408	6299	34	34	w	0	0	0	0	0
8086176	6299	34	32	w	0	0	0	0	0
					23	9	104	43	55

7. EIGENE PUBLIKATIONEN

1. Arndt J., J.H. Patscheke, W. Heppt, H.P. Zenner, K.H. Reuner. Sudden hearing loss and prothrombotic genetic risk factors. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 79, Supplement, S7-S8 (Mai 2000)

2. Patscheke J.H., J. Arndt, K. Dietz, H.P. Zenner, K.H. Reuner. The prothrombin G20210A mutation is a risk factor for sudden hearing loss in young patients. *Thrombosis and Haemostasis*, 86, S. 1118-9. (September 2001)

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (2002). Hörsturz. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 017/010, <http://leitlinien.net>.
2. Michel, O. (1994). Der Hörsturz. Georg Thieme Verlag Stuttgart.
3. Arts, H.A. (1998). Differential diagnosis of sensorineural hearing loss, 2908-33 in: Cummings C.W., Fredrickson J.M., Harker L.A., Krause C.J., Schuller D.E.: Otolaryngology Head and Neck Surgery; Mosby-Year Book, Inc., St. Louis.
4. Mattox, D.E. (1980). Medical management of sudden hearing loss. Otolaryngol Head Neck Surg 88: 111-3.
5. Fetterman, B.L., Saunders, J.E., Luxford, W.M. (1996). Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. Am J Otol 17: 529-36.
6. Suckfüll, M., Zacharias, S., Mees, K. (1999). Explorative Analyse von Risikofaktoren akuter Innenohrfunktionsstörungen. Laryngorhinootologie 78: 4-8.
7. Wilson, W.R., Veltri, R.W., Laird, N., Sprinkle, P.M. (1983). Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden hearing loss. Otolaryngol Head Neck Surg 91: 653-8.
8. Garcia Berrocal, J.R.G., Ramirez-Camacho, R., Portero, F., Vargas, J.A. (2000). Role of viral and Mycoplasma pneumoniae infection in idiopathic sudden sensorineural hearing loss.[In Process Citation]. Acta Otolaryngol 120: 835-9.
9. Liao, B.S., Byl, F.M., Adour, K.K. (1992). Audiometric comparison of Lassa fever hearing loss and idiopathic sudden hearing loss: evidence for viral cause. Otolaryngol Head Neck Surg 106: 226-9.
10. Khetarpal, U., Nadol, J.B., Jr., Glynn, R.J. (1990). Idiopathic sudden sensorineural hearing loss and postnatal viral labyrinthitis: a statistical comparison of temporal bone findings. Ann Otol Rhinol Laryngol 99: 969-76.
11. Vasama, J.P., Linthicum, F.H., Jr. (2000). Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: temporal bone histopathologic study. Ann Otol Rhinol Laryngol 109: 527-32.
12. Schuknecht, H.F., Donovan, E.D. (1986). The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Arch Otorhinolaryngol 243: 1-15.
13. Sando, I., Loehr, A., Harada, T., Sobel, J.H. (1977). Sudden deafness: histopathologic correlation in temporal bone. Ann Otol Rhinol Laryngol 86: 269-79.
14. Yoon, T.H., Paparella, M.M., Schachern, P.A., Alleva, M. (1990). Histopathology of sudden hearing loss. Laryngoscope 100: 707-15.

15. Stokroos, R.J., Albers, F.W., Schirm, J. (1998). The etiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. *Am J Otol* 19: 447-52.
16. Eisenman, D., Arts, H.A. (2000). Effectiveness of treatment for sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126: 1161-4.
17. Tucci, D.L. (2000). Sudden sensorineural hearing loss: a viral etiology? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126: 1164-5.
18. Katholm, M., Johnsen, N.J., Siim, C., Willumsen, L. (1991). Bilateral sudden deafness and acute acquired toxoplasmosis. *J Laryngol Otol* 105: 115-8.
19. Gatehouse, S., Gallacher, J.E., Lowe, G.D., Yarnell, J.W., Hutton, R.D., Ising, I. (1989). Blood viscosity and hearing levels in the Caerphilly Collaborative Heart Disease Study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115: 1227-30.
20. Ohinata, Y., Makimoto, K., Kawakami, M., Haginomori, S., Araki, M., Takahashi, H. (1994). Blood viscosity and plasma viscosity in patients with sudden deafness. *Acta Otolaryngol* 114: 601-7.
21. Ohinata, Y., Makimoto, K., Kawakami, M., Haginomori, S., Araki, M., Takahashi, H. (1997). Blood flow in common carotid and vertebral arteries in patients with sudden deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106: 27-32.
22. Hall, S.J., McGuigan, J.A., Rocks, M.J. (1991). Red blood cell deformability in sudden sensorineural deafness: another aetiology? *Clin Otolaryngol* 16: 3-7.
23. Wilhelm, H.J., Jung, F., Kiesewetter, H., Recktenwald, C. (1986). On haemodilution therapy for patients with sudden loss of hearing: clinical and rheological results. *Klin Wochenschr* 64: 1058-61.
24. Fujino, M., Hisashi, K., Yashima, N., Takeshita, M., Fujiwara, Y., Chujo, K., Nakagawa, T., Komune, S., Komiyama, S. (1999). Treatment of sudden sensorineural hearing loss with a continuous epidural block. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 256: S18-21.
25. Lipkin, A.F., Jenkins, H.A., Coker, N.J. (1987). Migraine and sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 113: 325-6.
26. Viirre, E.S., Baloh, R.W. (1996). Migraine as a cause of sudden hearing loss. *Headache* 36: 24-8.
27. Luckhaupt, H. (1989). Was leistet die Umfelddiagnostik beim Hörsturz? *Laryngorhinootologie* 68: 632-3.
28. Walch, C., Anderhuber, W., Walzl, M. (1996). Die H.E.L.P.-Therapie (Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation) beim Hörsturz. *Laryngorhinootologie* 75: 641-5.
29. Suckfüll, M., Thiery, J., Wimmer, C., Mees, K., Schorn, K. (1997). Hypercholesterinämie und Hyperfibrinogenämie beim Hörsturz. *Laryngorhinootologie* 76: 453-7.

30. Suckfüll, M., Thiery, J., Schorn, K., Kastenbauer, E., Seidel, D. (1999). Clinical utility of LDL-apheresis in the treatment of sudden hearing loss: a prospective, randomized study. *Acta Otolaryngol* 119: 763-6.
31. Ullrich, D., Aurbach, G., Drobik, C. (1992). A prospective study of hyperlipidemia as a pathogenic factor in sudden hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 249: 273-6.
32. Schmolke, B., Hormann, K. (1990). Vaskuläre Risikofaktoren beim Hörsturz und ihre Häufigkeit in der Normalbevölkerung. *HNO* 38: 440-5.
33. Jones, N.S., Davis, A. (1999). A prospective case-controlled study of patients presenting with idiopathic sensorineural hearing loss to examine the relationship between hyperlipidaemia and sensorineural hearing loss. *Clin Otolaryngol* 24: 531-6.
34. Pirodda, A., Ferri, G.G., Modugno, G.C., Borghi, C. (2001). Systemic hypotension and the development of acute sensorineural hearing loss in young healthy subjects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127: 1049-52.
35. Ross, U.H., Brademann, G., Lehnhardt, E. (1993). Akute Hörminderung durch arteriellen Hypotonus. *HNO* 41: 436-9.
36. Scheibe, F., Haupt, H., Baumgartl, H. (1997). Effects of experimental cochlear thrombosis on oxygenation and auditory function of the inner ear. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 254: 91-4.
37. Umemura, K., Kohno, Y., Matsuno, H., Uematsu, T., Nakashima, M. (1990). A new model for photochemically induced thrombosis in the inner ear microcirculation and the use of hearing loss as a measure for microcirculatory disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 248: 105-8.
38. Galic, M., Giebel, W., Badrljiza, S. (1992). Experimentelle Untersuchungen zur Ischämie der Cochlea. Teil 3: Pathophysiologie. *Laryngorhinootologie* 71: 267-70.
39. Judkins, R.F., Rubin, A.M. (1995). Sudden hearing loss and unstable angina pectoris. *Ear Nose Throat J* 74: 96-9.
40. Moulonguet, H., Gougelot, L.M. (1985). [Mitral prolapse and sudden deafness]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 102: 415-9.
41. Cervantes Escarcega, J.L., Lopez Luciano, J., Fernandez, F., Molina, E., Barragan, R., Olvera, S. (1988). [Sudden deafness in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation]. *Arch Inst Cardiol Mex* 58: 447-51.
42. Sidman, J.D., Prazma, J., Pulver, S.H., Pillsbury, H.C.d. (1988). Cochlea and heart as end-organs in small vessel disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 97: 9-13.
43. Constantinidis, J., Mertzlufft, F., Steinhart, H. (1999). Akute einseitige Ertaubung und sensorineurale Schwerhörigkeit der anderen Seite nach Leistenhernienoperation in balancierter Anästhesie. *HNO* 47: 907-11.

44. Walsted, A., Andreassen, U.K., Berthelsen, P.G., Olesen, A. (2000). Hearing loss after cardiopulmonary bypass surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257: 124-7.
45. Asakura, M., Kato, I., Takahashi, K., Okada, T., Minami, S., Takeyama, I., Ohnuki, T. (1995). Increased platelet aggregability in patients with vertigo, sudden deafness and facial palsy. *Acta Otolaryngol Suppl* 520: 399-400.
46. Zajtcuk, J.T., Falor, W.H., Jr., Rhodes, M.F. (1979). Hypercoagulability as a cause of sudden neurosensory hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 87: 268-73.
47. Jaffe, B.F., Penner, J.A. (1968). Sudden deafness associated with hypercoagulation. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 72: 774-8.
48. Preyer, S., Schmidt, K., Wallroth, L., Matthias, R. (1992). Prospektive Studie zum kardiovaskulären Risiko von Hörsturzpatienten. *HNO* 40: 79-85.
49. Welleschik, B., Rasinger, G.A., Brunner, E. (1987). Ergibt das Tonaudiogramm Hinweise auf eine vaskuläre Ursache des Hörsturzes? *HNO* 35: 119-27.
50. Toubi, E., Ben-David, J., Kessel, A., Podoshin, L., Golan, T.D. (1997). Autoimmune aberration in sudden sensorineural hearing loss: association with anti-cardiolipin antibodies. *Lupus* 6: 540-2.
51. Hisashi, K., Komune, S., Komiyama, S., Nakamura, K. (1996). [Sudden sensorineural hearing loss associated with anticardiolipin antibody]. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 99: 1157-61.
52. Hartwein, J., Schottke, H., Terrahe, M. (1988). Unsere Erfahrungen mit der Tympanoskopie beim Hörsturz. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 67: 177-80.
53. Ryan, A.F., Harris, J.P., Keithley, E.M. (2002). Immune-mediated hearing loss: basic mechanisms and options for therapy. *Acta Otolaryngol Suppl* 548: 38-43.
54. Gottschlich, S., Billings, P.B., Keithley, E.M., Weisman, M.H., Harris, J.P. (1995). Assessment of serum antibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss and Meniere's disease. *Laryngoscope* 105: 1347-52.
55. Stone, J.H., Francis, H.W. (2000). Immune-mediated inner ear disease. *Curr Opin Rheumatol* 12: 32-40.
56. Ottaviani, F., Cadoni, G., Marinelli, L., Fetoni, A.R., De Santis, A., Romito, A., Vulpiani, P., Manna, R. (1999). Anti-endothelial autoantibodies in patients with sudden hearing loss. *Laryngoscope* 109: 1084-7.
57. Cadoni, G., Fetoni, A.R., Agostino, S., De Santis, A., Manna, R., Ottaviani, F., Paludetti, G. (2002). Autoimmunity in sudden sensorineural hearing loss: possible role of anti-endothelial cell autoantibodies. *Acta Otolaryngol Suppl* 548: 30-3.
58. Casselman, J.W. (2002). Diagnostic imaging in clinical neuro-otology. *Curr Opin Neurol* 15: 23-30.

59. Hegarty, J.L., Patel, S., Fischbein, N., Jackler, R.K., Lalwani, A.K. (2002). The value of enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of endocochlear disease. *Laryngoscope* 112: 8-17.
60. Schick, B., Brors, D., Koch, O., Schafers, M., Kahle, G. (2001). Magnetic resonance imaging in patients with sudden hearing loss, tinnitus and vertigo. *Otol Neurotol* 22: 808-12.
61. Naganawa, S., Koshikawa, T., Fukatsu, H., Ishigaki, T., Nakashima, T., Ichinose, N. (2002). Contrast-enhanced MR imaging of the endolymphatic sac in patients with sudden hearing loss. *Eur Radiol* 12: 1121-6.
62. Suckfüll, M. (2002). Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. *Lancet* 360: 1811-7.
63. Tucci, D.L., Farmer, J.C., Jr., Kitch, R.D., Witsell, D.L. (2002). Treatment of sudden sensorineural hearing loss with systemic steroids and valacyclovir. *Otol Neurotol* 23: 301-8.
64. Wilson, W.R., Byl, F.M., Laird, N. (1980). The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol* 106: 772-6.
65. Alexiou, C., Arnold, W., Fauser, C., Schratzenstaller, B., Gloddek, B., Fuhrmann, S., Lamm, K. (2001). Sudden sensorineural hearing loss: does application of glucocorticoids make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127: 253-8.
66. Cinamon, U., Bendet, E., Kronenberg, J. (2001). Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 258: 477-80.
67. Kitajiri, S., Tabuchi, K., Hiraumi, H., Hirose, T. (2002). Is corticosteroid therapy effective for sudden-onset sensorineural hearing loss at lower frequencies? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 365-7.
68. Guyot, J.P., Thielen, K. (2000). [Evolution of sudden deafness without treatment]. *Schweiz Med Wochenschr Suppl* 116: 93S-96S.
69. Probst, R., Tschopp, K., Ludin, E., Kellerhals, B., Podvinec, M., Pfaltz, C.R. (1992). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol* 112: 435-43.
70. Kronenberg, J., Almagor, M., Bendet, E., Kushnir, D. (1992). Vasoactive therapy versus placebo in the treatment of sudden hearing loss: a double-blind clinical study. *Laryngoscope* 102: 65-8.
71. Weinaug, P. (1984). Die Spontanremission beim Hörsturz. *HNO* 32: 346-51.
72. Lane, D.A., Grant, P.J. (2000). Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 95: 1517-32.

73. Bertina, R.M., Koeleman, B.P., Koster, T., Rosendaal, F.R., Dirven, R.J., de Ronde, H., van der Velden, P.A., Reitsma, P.H. (1994). Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369: 64-7.
74. Ridker, P.M., Miletich, J.P., Hennekens, C.H., Buring, J.E. (1997). Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 277: 1305-7.
75. Bertina, R.M., Reitsma, P.H., Rosendaal, F.R., Vandenbroucke, J.P. (1995). Resistance to activated protein C and factor V Leiden as risk factors for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 74: 449-53.
76. Hiller, E., Pihusch, R. (1998). Thrombophilie durch kongenitale Störungen der Blutgerinnung. *Fortschr Med* 116: 26-8.
77. Poort, S.R., Rosendaal, F.R., Reitsma, P.H., Bertina, R.M. (1996). 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* 88: 3698-703.
78. Kyrle, P.A., Mannhalter, C., Beguin, S., Stumpflen, A., Hirschl, M., Weltermann, A., Stain, M., Brenner, B., Speiser, W., Pabinger, I., Lechner, K., Eichinger, S. (1998). Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 1287-91.
79. Soria, J.M., Almasy, L., Souto, J.C., Tirado, I., Borell, M., Mateo, J., Slifer, S., Stone, W., Blangero, J., Fontcuberta, J. (2000). Linkage analysis demonstrates that the prothrombin G20210A mutation jointly influences plasma prothrombin levels and risk of thrombosis. *Blood* 95: 2780-5.
80. Rosendaal, F.R., Doggen, C.J., Zivelin, A., Arruda, V.R., Aiach, M., Siscovick, D.S., Hillarp, A., Watzke, H.H., Bernardi, F., Cumming, A.M., Preston, F.E., Reitsma, P.H. (1998). Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 79: 706-8.
81. Cumming, A.M., Keeney, S., Salden, A., Bhavnani, M., Shwe, K.H., Hay, C.R. (1997). The prothrombin gene G20210A variant: prevalence in a U.K. anticoagulant clinic population. *Br J Haematol* 98: 353-5.
82. Martinelli, I., Sacchi, E., Landi, G., Taioli, E., Duca, F., Mannucci, P.M. (1998). High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 338: 1793-7.
83. Ferraresi, P., Marchetti, G., Legnani, C., Cavallari, E., Castoldi, E., Mascoli, F., Ardissino, D., Palareti, G., Bernardi, F. (1997). The heterozygous 20210 G/A prothrombin genotype is associated with early venous thrombosis in inherited thrombophilias and is not increased in frequency in artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 2418-22.

84. De Stefano, V., Chiusolo, P., Paciaroni, K., Casorelli, I., Rossi, E., Molinari, M., Servidei, S., Tonali, P.A., Leone, G. (1998). Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 91: 3562-5.
85. Bushnell, C.D., Goldstein, L.B. (2000). Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 31: 3067-78.
86. Rosendaal, F.R., Siscovick, D.S., Schwartz, S.M., Psaty, B.M., Raghunathan, T.E., Vos, H.L. (1997). A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 90: 1747-50.
87. Gardemann, A., Arsic, T., Katz, N., Tillmanns, H., Hehrlein, F.W., Haberbosch, W. (1999). The factor II G20210A and factor V G1691A gene transitions and coronary heart disease. *Thromb Haemost* 81: 208-13.
88. Mercier, E., Quere, I., Campello, C., Mares, P., Gris, J.C. (1998). The 20210A allele of the prothrombin gene is frequent in young women with unexplained spinal cord infarction. *Blood* 92: 1840-1.
89. Calvete, J.J. (1995). On the structure and function of platelet integrin alpha IIb beta 3, the fibrinogen receptor. *Proc Soc Exp Biol Med* 208: 346-60.
90. Kunicki, T.J., Newman, P.J. (1992). The molecular immunology of human platelet proteins. *Blood* 80: 1386-404.
91. Newman, P.J. (1997). Platelet alloantigens: cardiovascular as well as immunological risk factors? *Lancet* 349: 370-1.
92. Nurden, A.T. (1997). Platelet glycoprotein IIIa polymorphism and coronary thrombosis. *Lancet* 350: 1189-91.
93. Weiss, E.J., Bray, P.F., Tayback, M., Schulman, S.P., Kickler, T.S., Becker, L.C., Weiss, J.L., Gerstenblith, G., Goldschmidt-Clermont, P.J. (1996). A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 334: 1090-4.
94. Ardissino, D., Mannucci, P.M., Merlini, P.A., Duca, F., Fetiveau, R., Tagliabue, L., Tubaro, M., Galvani, M., Ottani, F., Ferrario, M., Corral, J., Margaglione, M. (1999). Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood* 94: 46-51.
95. Carter, A.M., Ossei-Gerning, N., Wilson, I.J., Grant, P.J. (1997). Association of the platelet PI(A) polymorphism of glycoprotein IIb/IIIa and the fibrinogen Bbeta 448 polymorphism with myocardial infarction and extent of coronary artery disease. *Circulation* 96: 1424-31.
96. Walter, D.H., Schachinger, V., Elsner, M., Dimmeler, S., Zeiher, A.M. (1997). Platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis. *Lancet* 350: 1217-9.

97. Ridker, P.M., Hennekens, C.H., Schmitz, C., Stampfer, M.J., Lindpaintner, K. (1997). PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis. *Lancet* 349: 385-8.
98. Herrmann, S.M., Poirier, O., Marques-Vidal, P., Evans, A., Arveiler, D., Luc, G., Emmerich, J., Cambien, F. (1997). The Leu33/Pro polymorphism (PIA1/PIA2) of the glycoprotein IIIa (GPIIIa) receptor is not related to myocardial infarction in the ECTIM Study. *Etude Cas-Temoins de l'Infarctus du Myocarde. Thromb Haemost* 77: 1179-81.
99. Bottiger, C., Kastrati, A., Koch, W., Mehilli, J., Seidl, H., Schomig, K., von Becke-rath, N., Schomig, A. (2000). HPA-1 and HPA-3 polymorphisms of the platelet fi-brinogen receptor and coronary artery disease and myocardial infarction. *Thromb Haemost* 83: 559-62.
100. Gardemann, A., Humme, J., Stricker, J., Nguyen, Q.D., Katz, N., Philipp, M., Till-manns, H., Hehrlein, F.W., Rau, M., Haberbosch, W. (1998). Association of the platelet glycoprotein IIIa PIA1/A2 gene polymorphism to coronary artery disease but not to nonfatal myocardial infarction in low risk patients. *Thromb Haemost* 80: 214-7.
101. Frosst, P., Blom, H.J., Milos, R., Goyette, P., Sheppard, C.A., Matthews, R.G., Boers, G.J., den Heijer, M., Kluijtmans, L.A., van den Heuvel, L.P., et al. (1995). A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in me-thylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 10: 111-3.
102. McCully, K.S. (1969). Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 56: 111-28.
103. Malinow, M.R. (1996). Plasma homocyst(e)ine: a risk factor for arterial occlusive diseases. *J Nutr* 126: 1238S-43S.
104. den Heijer, M., Koster, T., Blom, H.J., Bos, G.M., Briet, E., Reitsma, P.H., Van-denbroucke, J.P., Rosendaal, F.R. (1996). Hyperhomocysteinemia as a risk fac-tor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 334: 759-62.
105. Wilcken, D.E., Wilcken, B. (1998). B vitamins and homocysteine in cardiovascular disease and aging. *Ann N Y Acad Sci* 854: 361-70.
106. Robinson, K., Mayer, E.L., Miller, D.P., Green, R., van Lente, F., Gupta, A., Kot-tke-Marchant, K., Savon, S.R., Selhub, J., Nissen, S.E., et al. (1995). Hyperho-mocysteinemia and low pyridoxal phosphate. Common and independent reversi-ble risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 92: 2825-30.
107. Robinson, K., Arheart, K., Refsum, H., Brattstrom, L., Boers, G., Ueland, P., Rubba, P., Palma-Reis, R., Meleady, R., Daly, L., Witteman, J., Graham, I. (1998). Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European CO-MAC Group. *Circulation* 97: 437-43.
108. Brattstrom, L., Wilcken, D.E., Ohrvik, J., Brudin, L. (1998). Common methylene-tetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation* 98: 2520-6.

109. Kunicki, T.J., Kritzik, M., Annis, D.S., Nugent, D.J. (1997). Hereditary variation in platelet integrin alpha 2 beta 1 density is associated with two silent polymorphisms in the alpha 2 gene coding sequence. *Blood* 89: 1939-43.
110. Moshfegh, K., Wuillemin, W.A., Redondo, M., Lammle, B., Beer, J.H., Liechti-Gallati, S., Meyer, B.J. (1999). Association of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/IIa receptor with risk of myocardial infarction: a case-control study. *Lancet* 353: 351-4.
111. Santoso, S., Kunicki, T.J., Kroll, H., Haberbosch, W., Gardemann, A. (1999). Association of the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction in younger patients. *Blood* 93: 2449-53.
112. Carlsson, L.E., Santoso, S., Spitzer, C., Kessler, C., Greinacher, A. (1999). The alpha2 gene coding sequence T807/A873 of the platelet collagen receptor integrin alpha2beta1 might be a genetic risk factor for the development of stroke in younger patients. *Blood* 93: 3583-6.
113. Corral, J., Gonzalez-Conejero, R., Rivera, J., Ortuno, F., Aparicio, P., Vicente, V. (1999). Role of the 807 C/T polymorphism of the alpha2 gene in platelet GP Ia collagen receptor expression and function--effect in thromboembolic diseases. *Thromb Haemost* 81: 951-6.
114. Kunicki, T.J. (2002). The influence of platelet collagen receptor polymorphisms in hemostasis and thrombotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 14-20.
115. Rosendaal, F.R., Siscovick, D.S., Schwartz, S.M., Beverly, R.K., Psaty, B.M., Longstreth, W.T., Jr., Raghunathan, T.E., Koepsell, T.D., Reitsma, P.H. (1997). Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 89: 2817-21.
116. Bray, P.F. (2000). Platelet glycoprotein polymorphisms as risk factors for thrombosis. *Curr Opin Hematol* 7: 284-9.
117. Bellissimo, D.B., Kirschbaum, N.E., Foster, P.A. (1996). Improved Method for factor V Leiden typing by PCR-SSP. *Thromb Haemost* 75: 520.
118. Poort, S.R., Michiels, J.J., Reitsma, P.H., Bertina, R.M. (1994). Homozygosity for a novel missense mutation in the prothrombin gene causing a severe bleeding disorder. *Thromb Haemost* 72: 819-24.
119. Jin, Y., Dietz, H.C., Nurden, A., Bray, P.F. (1993). Single-strand conformation polymorphism analysis is a rapid and effective method for the identification of mutations and polymorphisms in the gene for glycoprotein IIIa. *Blood* 82: 2281-8.
120. Reiner, A.P., Aramaki, K.M., Teramura, G., Gaur, L. (1998). Analysis of platelet glycoprotein Ia (alpha2 integrin) allele frequencies in three North American populations reveals genetic association between nucleotide 807C/T and amino acid 505 Glu/Lys (HPA- 5) dimorphisms. *Thromb Haemost* 80: 449-56.
121. Kleinbaum, D.G. (1994). *Logistic Regression: a self-learning text*. Springer-Verlag, New York.

122. Hosmer D.W., L.S. (1989). Applied logistic regression. John Wiley & Sons New York.
123. Quinn, D.A., Fogel, R.B., Smith, C.D., Laposata, M., Taylor Thompson, B., Johnson, S.M., Waltman, A.C., Hales, C.A. (1999). D-dimers in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1445-9.
124. Plath, P. (1977). Schwerhörigkeit bei Herz- und Kreislauferkrankungen. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 56: 334-8.
125. Almasy, L., MacCluer, J.W. (2002). Association studies of vascular phenotypes: how and why? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 1055-7.
126. Brattstrom, L., Wilcken, D.E. (2000). Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr* 72: 315-23.
127. De Stefano, V., Casorelli, I., Rossi, E., Zappacosta, B., Leone, G. (2000). Interaction between hyperhomocysteinemia and inherited thrombophilic factors in venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 26: 305-11.
128. van der Meer, F.J., Koster, T., Vandenbroucke, J.P., Briet, E., Rosendaal, F.R. (1997). The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 78: 631-5.
129. Mercier, E., Quere, I., Chabert, R., Lallemand, J.G., Daures, J.P., Berlan, J., Gris, J.P. (1999). The 20210A allele of the prothrombin gene is an independent risk factor for perception deafness in patients with venous thromboembolic antecedents. *Blood* 93: 3150-2.
130. Byl, F.M., Jr. (1984). Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope* 94: 647-61.
131. Gehring, N.H., Frede, U., Neu-Yilik, G., Hundsdorfer, P., Vetter, B., Hentze, M.W., Kulozik, A.E. (2001). Increased efficiency of mRNA 3' end formation: a new genetic mechanism contributing to hereditary thrombophilia. *Nat Genet* 28: 389-92.
132. Renner, W., Koppel, H., Hoffmann, C., Schallmoser, K., Stanger, O., Toplak, H., Wascher, T.C., Pilger, E. (2000). Prothrombin G20210A, factor V Leiden, and factor XIII Val34Leu: common mutations of blood coagulation factors and deep vein thrombosis in Austria. *Thromb Res* 99: 35-9.
133. Cattaneo, M., Chantarangkul, V., Taioli, E., Santos, J.H., Tagliabue, L. (1999). The G20210A mutation of the prothrombin gene in patients with previous first episodes of deep-vein thrombosis: prevalence and association with factor V G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase C677T and plasma prothrombin levels. *Thromb Res* 93: 1-8.
134. Smiles, A.M., Jenny, N.S., Tang, Z., Arnold, A., Cushman, M., Tracy, R.P. (2002). No association of plasma prothrombin concentration or the G20210A mutation with incident cardiovascular disease: results from the cardiovascular health study. *Thromb Haemost* 87: 614-21.

135. Van de Water, N.S., French, J.K., Lund, M., Hyde, T.A., White, H.D., Browett, P.J. (2000). Prevalence of factor V Leiden and prothrombin variant G20210A in patients age <50 years with no significant stenoses at angiography three to four weeks after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36: 717-22.
136. Young, G., Krohn, K.A., Packer, R.J. (1999). Prothrombin G20210A mutation in a child with spinal cord infarction. *J Pediatr* 134: 777-9.
137. Chamouard, P., Pencreach, E., Maloisel, F., Grunebaum, L., Ardizzone, J.F., Meyer, A., Gaub, M.P., Goetz, J., Baumann, R., Uring-Lambert, B., Levy, S., Dufour, P., Hauptmann, G., Oudet, P. (1999). Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. *Gastroenterology* 116: 144-8.
138. Duggan, C., Schmidt, M., Lawler, M., White, B., Cusack, S., McCann, S., Smith, O. (1999). The prothrombin gene variant G20210A but not factor V leiden may be associated with veno-occlusive disease following BMT. *Bone Marrow Transplant* 24: 693-4.
139. Santoliquido, A., Gaetani, E., Gerardino, L., Gasbarrini, A., Pola, R. (1999). Post-traumatic basilar artery thrombosis in a young man with atrial septum aneurysm and prothrombin gene G20210A polymorphism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 10: 389-92.
140. Akar, N., Egin, Y. (1999). A further case of homozygous G20210A prothrombin gene mutation without thromboembolic events. *Clin Appl Thromb Hemost* 5: 284.
141. Alatri, A., Franchi, F., Moia, M. (1998). Homozygous G20210A prothrombin gene mutation without thromboembolic events: a case report. *Thromb Haemost* 80: 1028-9.
142. Coughlin, S.R. (2000). Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 407: 258-64.
143. Soifer, S.J., Peters, K.G., O'Keefe, J., Coughlin, S.R. (1994). Disparate temporal expression of the prothrombin and thrombin receptor genes during mouse development. *Am J Pathol* 144: 60-9.
144. Citron, B.A., Smirnova, I.V., Zoubine, M.N., Festoff, B.W. (1997). Quantitative PCR analysis reveals novel expression of prothrombin mRNA and regulation of its levels in developing mouse muscle. *Thromb Res* 87: 303-13.
145. Kim, S., Buonanno, A., Nelson, P.G. (1998). Regulation of prothrombin, thrombin receptor, and protease nexin-1 expression during development and after denervation in muscle. *J Neurosci Res* 53: 304-11.
146. Stenberg, L.M., Brown, M.A., Nilsson, E., Ljungberg, O., Stenflo, J. (2001). A functional prothrombin gene product is synthesized by human kidney cells. *Biochem Biophys Res Commun* 280: 1036-41.
147. Stenberg, L.M., Nilsson, E., Ljungberg, O., Stenflo, J., Brown, M.A. (2001). Synthesis of gamma-carboxylated polypeptides by alpha-cells of the pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun* 283: 454-9.

148. Stapleton, A.M., Timme, T.L., Ryall, R.L. (1998). Gene expression of prothrombin in the human kidney and its potential relevance to kidney stone disease. *Br J Urol* 81: 666-71; discussion 671-2.
149. Niclou, S., Suidan, H.S., Brown-Luedi, M., Monard, D. (1994). Expression of the thrombin receptor mRNA in rat brain. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 40: 421-8.
150. Weinstein, J.R., Gold, S.J., Cunningham, D.D., Gall, C.M. (1995). Cellular localization of thrombin receptor mRNA in rat brain: expression by mesencephalic dopaminergic neurons and codistribution with prothrombin mRNA. *J Neurosci* 15: 2906-19.
151. Younge, B.R. (2001). Optic Neuropathy, Anterior Ischemic. *eMedicine Journal* 2.
152. Salomon, O., Huna-Baron, R., Kurtz, S., Steinberg, D.M., Moisseiev, J., Rosenberg, N., Yassur, I., Vidne, O., Zivelin, A., Gitel, S., Davidson, J., Ravid, B., Seligsohn, U. (1999). Analysis of prothrombotic and vascular risk factors in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 106: 739-42.
153. Weger, M., Stanger, O., Deutschmann, H., Simon, M., Renner, W., Schmut, O., Semmelrock, J., Haas, A. (2001). Hyperhomocyst(e)inaemia, but not MTHFR C677T mutation, as a risk factor for non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 85: 803-6.
154. Johnson, L.N., Krohel, G.B., Allen, S.D., Mozayeni, R. (1996). Recurrent herpes labialis as a potential risk factor for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Natl Med Assoc* 88: 369-73.
155. Talks, S.J., Chong, N.H., Gibson, J.M., Dodson, P.M. (1995). Fibrinogen, cholesterol and smoking as risk factors for non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye* 9: 85-8.
156. Hayreh, S.S., Joos, K.M., Podhajsky, P.A., Long, C.R. (1994). Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 118: 766-80.
157. Guy, J. (2000). New therapies for optic neuropathies: development in experimental models. *Curr Opin Ophthalmol* 11: 421-9.
158. Thomas, L. (1992). Labor und Diagnose. Die medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg.
159. Harris, E.N., Pierangeli, S.S., Gharavi, A.E. (1998). Diagnosis of the antiphospholipid syndrome: a proposal for use of laboratory tests. *Lupus* 7: S144-8.
160. Greaves, M. (1999). Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 353: 1348-53.
161. Vaarala, O., Manttari, M., Manninen, V., Tenkanen, L., Puurunen, M., Aho, K., Palosuo, T. (1995). Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 91: 23-7.

162. Wu, R., Nityanand, S., Berglund, L., Lithell, H., Holm, G., Lefvert, A.K. (1997). Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 3159-63.
163. Bili, A., Moss, A.J., Francis, C.W., Zareba, W., Watelet, L.F., Sanz, I. (2000). Anticardiolipin antibodies and recurrent coronary events: a prospective study of 1150 patients. *Thrombogenic Factors, and Recurrent Coronary Events Investigators. Circulation* 102: 1258-63.
164. Mustafa, A., Nityanand, S., Berglund, L., Lithell, H., Lefvert, A.K. (2000). Circulating immune complexes in 50-year-Old men as a strong and independent risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 102: 2576-81.
165. Heller, U., Becker, E.W., Zenner, H.P., Berg, P.A. (1998). Häufigkeit und klinische Relevanz von Antikörpern gegen Phospholipide; Serotonin und Ganglioside bei Patienten mit Hörsturz und progredienter Innenohrschwerhörigkeit. *HNO* 46: 583-6.
166. Einer, H., Tengborn, L., Axelsson, A., Edstrom, S. (1994). Sudden sensorineural hearing loss and hemostatic mechanisms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120: 536-40.
167. Hanner, P., Rosenhall, U., Edstrom, S., Kaijser, B. (1989). Hearing impairment in patients with antibody production against *Borrelia burgdorferi* antigen. *Lancet* 1: 13-5.
168. Riechelmann, H., Hauser, R., Vogt, A., Mann, W. (1990). Der Borrelitentiter bei HNO-Erkrankungen. *Laryngorhinootologie* 69: 65-9.
169. Peltomaa, M., Pyykko, I., Sappala, I., Viitanen, L., Viljanen, M. (2000). Lyme borreliosis, an etiological factor in sensorineural hearing loss? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257: 317-22.
170. Pfister, M. (2002). Molekulargenetische Aspekte in der HNO-Heilkunde. *HNO* 50: 791-3.

9. DANKSAGUNG

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn OA Dr. K.-H. Reuner und Herrn OA PD Dr. A. Ruf für die Betreuung der vorliegenden Arbeit und insbesondere Herrn Dr. S. Plontke für das ausführliche Korrekturlesen.

Herrn Prof. Dr. W. Heppt, Herrn Dr. J. Arndt und allen Mitarbeitern der HNO-Klinik im Städtischen Klinikum Karlsruhe danke ich für die tatkräftige Hilfe bei der Gewinnung der Patienten. Den Mitarbeitern des Zentrums für Labormedizin, Mikrobiologie und Transfusionsmedizin des Städtischen Klinikums Karlsruhe danke ich für die Unterstützung bei den Laboruntersuchungen. Hier möchte ich ganz besonders den Einsatz von Herrn Litfin und Herrn Kreft herausstellen, der die Studie in diesem Umfang ermöglicht hat.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H.-P. Zenner, der sich bereit erklärt hat, mich trotz der räumlichen Distanz zu Tübingen als Doktorand anzunehmen.

Herrn Prof. Dr. K. Dietz danke ich für die Durchführung der statistischen Auswertung und für die effiziente Beratung.

Dank auch allen Patienten und Blutspendern, die sich bereitwillig den Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben und dafür teilweise sogar eine längere Anfahrt zur Klinik in Kauf genommen haben.

Ich danke meiner geliebten Familie, die mich immer bedingungslos unterstützt hat, und vor allem meinem Vater, der mich auf die Idee zu dieser Studie gebracht hat und mir die ganze Zeit über mit Rat und Tat zur Seite stand.

10. LEBENS LAUF

Geburtsdatum	20. April 1975
Geburtsort	Heidelberg
Eltern	Prof. Dr. Heinrich Patscheke, Arzt Margit Patscheke, Krankengymnastin
Geschwister	eine Schwester
Schulbildung	
1985 –1991	Kurfürst-Friedrich-Gymnasium, Heidelberg
1992 –1994	Helmholtz-Gymnasium, Karlsruhe
1994	Abitur am Helmholtz-Gymnasium, Karlsruhe
Studium	
1995-2002	Medizinstudium an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.
13. Mai 2002	Abschluss mit drittem Staatsexamen
Stipendium und Auslandsstudium	Vom DAAD (Deutscher Akademischer Austausch Dienst) gefördertes achtmonatiges Studium in den USA im Rahmen des Praktischen Jahres am „New York Eye and Ear Infirmary“, New York Medical College in New York City und am Baylor College of Medicine, Houston Medical Center, Texas.
Wissenschaftliche Tätigkeit	Dissertation an der HNO-Klinik des Städtischen Klinikums Karlsruhe; akademischer Betreuer: Prof. Dr. Dr. h.c. H. P. Zenner, Direktor der HNO-Klinik der Universität Tübingen.
Fachgesellschaften	Mitglied der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde seit Herbst 2000.
Lehrtätigkeit	Im Sommer 1996 Vorpräparand im Kurs für makroskopische Anatomie für Prof. Dr. K. Unsicker, Direktor des Instituts für Anatomie an der Universität Heidelberg.
Ärztliche Tätigkeit	Von Januar 2003 bis April 2004 am Spital Oberengadin, Samedan (Schweiz). Ab Mai 2004 am Universitätsspital Basel, HNO-Klinik
Private Interessen	Bergsport, Schwimmen, klassischer Gesang.