

Aus dem Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie

Abteilung für Molekulare Zellbiologie

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. rer. physiol. Dr. h. c. Ulrike Beisiegel

Lipoprotein(a) und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren  
bei akutem Hörsturz

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Hendrik Bergter

aus Hamburg

Hamburg, 2002

Angenommen von dem Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss: der/die Vorsitzende:

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>9</b>
1.1 Lipoprotein(a)	9
1.1.1 Struktur des Lp(a)	9
1.1.2 Metabolismus des Lp(a)	11
1.1.3 Pathogenität von Lp(a)	12
1.1.4 Klinische Bedeutung des Lp(a)	13
1.1.5 Therapeutische Beeinflußbarkeit des Lp(a)-Plasmaspiegels	14
1.1.6 Lp(a)-Meßmethoden	15
1.2 Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren	15
1.3 Der Hörsturz	18
1.4 Der Tinnitus	21
1.5 Problemstellung	21
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>23</b>
2.1 Patientenkollektiv	23
2.2 Erhebung klinischer Daten	24
2.3 Blutuntersuchung	24
2.3.1 Messung von Glucose, Harnsäure, Fibrinogen und Plasmalipoproteinen	25
2.3.2 Messung von Apo A1, Apo B, Apo E, LPL und Lp(a)	26
2.3.3 Lp(a)-ELISA	27
2.3.3.1 Testprinzip	27
2.3.3.2 Testvorbereitung	27
2.3.3.3 Testablauf	28
2.4 Kontrollkollektiv	29
2.5 Statistische Auswertung	29

<b>3 Ergebnisse</b>	<b>30</b>
3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs	30
3.2 Lp(a)-Plasmaspiegel	32
3.2.1 Validität der Lp(a)-Messung: ELISA versus Nephelometer	32
3.2.2 Lp(a)-Plasmaspiegel bei akutem Hörsturz	33
3.3 Plasmalipoproteine bei akutem Hörsturz	35
3.4 Plasmalipoproteine der Patienten mit akutem Hörsturz in Abhängigkeit vom Zeitraum zwischen Krankheitsbeginn und Blutuntersuchung	37
3.5 Lp(a) und Plasmalipoproteine beim Tinnitus	38
3.6 Apo E-Isoformen bei akutem Hörsturz und Tinnitus	39
3.7 Polymorphismus des LPL-Gens bei akutem Hörsturz und Tinnitus	40
3.8 Plasmaspiegel von Fibrinogen, Glucose und Harnsäure bei akutem Hörsturz und Tinnitus	41
<b>4 Diskussion</b>	<b>43</b>
4.1 Lipoprotein(a)	43
4.2 Plasmalipoproteine	46
4.3 Tinnitus	48
4.4 Apolipoprotein E	48
4.5 Lipoproteinlipase	49
4.6 Fibrinogen, Harnsäure und Diabetes mellitus	50
4.7 Übergewicht, arterieller Hypertonus und Nikotinabusus	52
4.8 Ausblick	54
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>56</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>57</b>
<b>7 Danksagung</b>	<b>64</b>

<b>8 Lebenslauf</b>	<b>65</b>
---------------------	-----------

---

<b>9 Erklärung</b>	<b>66</b>
--------------------	-----------

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Zusammensetzung und physikalische Eigenschaften von Lp(a)	3
Tabelle 2 Apolipoprotein E-Phänotyp- und -Allel-Häufigkeit in einer gesunden Normalbevölkerung	9
Tabelle 3 Differentialdiagnose des symptomatischen Hörsturzes	11
Tabelle 4 Geschlechts- und Altersverteilung des Patientenkollektivs	15
Tabelle 5 Charakterisierung des gesamten Patientenkollektivs	22
Tabelle 6 Charakterisierung der Patienten mit akutem Hörsturz	23
Tabelle 7 Charakterisierung der Patienten mit Tinnitus ohne Hörsturz	23
Tabelle 8 Lp(a)-Plasmaspiegel bei Patienten mit akutem Hörsturz, seinen Untergruppen und Kontrollen	25
Tabelle 9 Plasmalipoproteine bei Patienten mit akutem Hörsturz und Kontrollen	28
Tabelle 10 Lp(a)-Plasmaspiegel bei Patienten mit akutem Hörsturz in Abhängigkeit vom Zeitraum zwischen Symptombeginn und Blutuntersuchung	30
Tabelle 11 Laborparameter bei Patienten mit akutem Hörsturz in Abhängigkeit vom Zeitraum zwischen Symptombeginn und Blutuntersuchung	30
Tabelle 12 Lp(a)-Plasmaspiegel bei Patienten mit Tinnitus ohne Hörsturz	31
Tabelle 13 Apo E-Allelhäufigkeit bei Patienten mit akutem Hörsturz und Kontrollen	31
Tabelle 14 Apo E-Allelhäufigkeit bei Patienten mit Tinnitus ohne Hörsturz und Kontrollen	32
Tabelle 15 Mutationshäufigkeit des LPL-Gens bei Patienten mit akutem Hörsturz und Tinnitus ohne Hörsturz	32
Tabelle 16 Fibrinogenplasmaspiegel bei Patienten mit akutem Hörsturz und alleinigem Tinnitus	33
Tabelle 17 Harnsäureplasmaspiegel bei Patienten mit akutem Hörsturz und alleinigem Tinnitus	34
Tabelle 18 Glucoseplasmaspiegel bei Patienten mit akutem Hörsturz und alleinigem Tinnitus	34

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Korrelation zwischen nephelometrisch und mittels ELISA gemessenem Lp(a)-Plasmaspiegel	24
Abb. 2	Verteilung des Lp(a)-Plasmaspiegels bei Patienten mit akutem Hörsturz und Kontrollen	26
Abb. 3	Median sowie erstes und drittes Quartil des Lp(a)-Plasmaspiegels bei Patienten mit akutem Hörsturz und Kontrollen	27
Abb. 4	Mittelwert und Standardabweichung der Plasmalipoproteine bei Patienten mit akutem Hörsturz und Kontrollen	29

## Abkürzungsverzeichnis

Apo(a)	Apolipoprotein(a)
Apo A1	Apolipoprotein A1
Apo B 100	Apolipoprotein B 100
Apo E	Apolipoprotein E
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-Reaktives-Protein
HDL	High Density Lipoprotein
kD	Kilodalton
LDL	Low Density Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein(a)
SAA	Serumamyloid A
UpM	Umdrehungen pro Minute
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

# 1 Einleitung

## 1.1. Lipoprotein(a)

Das Lipoprotein(a) (Lp(a)) wurde erstmals 1963 von K. Berg beschrieben. Er beobachtete, daß im Kaninchen hergestellte Antiseren gegen humanes Low Density Lipoprotein (LDL) nicht nur mit menschlichem LDL sondern auch mit einem anderen Antigen reagierten. Er hielt dieses Antigen damals für eine genetisch bedingte Variante des LDL und bezeichnete es als „lipoproteinassoziertes Antigen“ [Berg 1963].

Anfang der 80er Jahre erregte Lp(a) das medizinische Interesse, nachdem in Fall-Kontroll-Studien ein kausaler Zusammenhang zwischen frühzeitigem Herzinfarkt und erhöhtem Lp(a)-Plasmaspiegel entdeckt worden war [Kostner et al. 1981]. Ebenfalls bedeutsam war die Analyse der molekularen Struktur des Lipoprotein(a)-spezifischen Glykoproteins Apolipoprotein (a) (Apo(a)). Seine Struktur ähnelt der des Plasminogens, einem Faktor des Blutgerinnungssystems. Daher vermutete man eine mögliche Beteiligung des Lp(a) bei der Thrombogenese [Mc Lean et al. 1987].

Lp(a) ist seit seiner Erstbeschreibung Gegenstand intensiver Forschung, dank derer es gelungen ist, Struktur und Synthese des Partikels weitestgehend aufzuklären. Jedoch bleiben noch viele Fragen bezüglich seines Abbaus und seiner physiologischen sowie klinischen Bedeutung offen.

### 1.1.1 Struktur des Lp(a)

Das Lp(a) ist dem LDL-Cholesterin strukturell sehr ähnlich. Wie alle Lipoproteine setzt es sich aus einem Lipid- und einem Proteinanteil zusammen. Den nicht polaren Lipidkern bilden vor allem Triglyceride und Cholesterinester. An der Oberfläche befinden sich polare Phospholipide und nichtverestertes Cholesterin. Jene oberflächlichen, wasserlöslichen Lipide sind mit amphiphilen Proteinen assoziiert. Diese Proteine werden Apolipoproteine genannt. Apolipoproteine interagieren mit Zelloberflächenrezeptoren und spielen eine zentrale Rolle

für die rezeptorvermittelte zelluläre Lipoproteinaufnahme. Darüber hinaus dienen sie der Stabilisierung des Partikels und fungieren als Kofaktoren für Enzyme. Das Lp(a) enthält zwei Apolipoproteine: Apo B 100 und das Lp(a)-spezifische Apoprotein(a), einem Glykoprotein [Armstrong 1990]. Von den zwei Apolipoproteinen ist jeweils eines in jedem Lp(a)-Partikel enthalten. Beide sind über eine Disulfidbrücke miteinander verknüpft. Das Apoprotein(a) besitzt einen hohen Anteil an Neuraminsäuren. Seine Struktur ist mit der des Plasminogens nahe verwandt. Genau wie Plasminogen besitzt es sogenannte „Kringel“-Motive und eine Proteasendomäne [Mc Lean et al. 1987]. Diese kann jedoch nicht durch tissue Plasminogen Activator (tPA), Urokinase oder Streptokinase in eine aktive Protease umgewandelt werden, wie dies bei Plasminogen der Fall ist [Tomlinson et al. 1988]. Die Gene für Apo(a) und Plasminogen sind eng gekoppelt auf dem langen Arm des Chromosoms 6 (6q2.6-2.7) lokalisiert.

Das Apoprotein(a) weist einen genetisch determinierten Polymorphismus auf, welcher sich in einer Vielzahl von Apo(a)-Isoformen mit hohem Schwankungsbereich des Molekulargewichtes manifestiert. Die Isoformen können durch eine Polyacrylamid-Gelelektrophorese nach Größe getrennt und durch eine anschließende Proteinfärbung visualisiert werden. Je nach Wanderungsgeschwindigkeit bei der Gelelektrophorese unterscheidet man Partikel, die schneller, genauso schnell und langsamer als Apo B 100 wandern. Heutzutage kennt man über 20 Isoformen, die ein Molekulargewicht zwischen 400 und 700 kilodalton (kD) aufweisen. Durch Arbeiten von Utermann ist bekannt, daß eine negative Korrelation zwischen Apo(a)-Gewicht und -Plasmakonzentration besteht [Utermann et al. 1987].

Tabelle 1 zeigt die Zusammensetzung und physikalischen Eigenschaften des Lp(a) [Armstrong 1990, Morrisett et al. 1987]:

Tabelle 1: Zusammensetzung und physikalische Eigenschaften des Lp(a)

Größe [Å]	250
Durchschnittliches Molekulargewicht [kD]	3800
Isoelektrischer Punkt [pH]	4,9
Elektrophoretische Mobilität	prä-β
Dichte [g/ml]	1,05-1,12
Halbwertszeit im Blut [Tage]	3,3
Apoproteine	Apo B 100; Apo(a)
Freies Cholesterol [Gewichtsprozent]	7,9
Cholesterolester	37,1
Phospholipide	19
Triglyceride	5
Proteine	30,9
Kohlenhydrate [Gewichtsprozent]	8

### 1.1.2 Metabolismus des Lp(a)

Der Synthesort des Apo(a) ist die Leber. Zwar wurden auch in Gehirn und Testes Spuren von Apo(a)-mRNS festgestellt, jedoch konnte durch Untersuchungen bei lebertransplantierten Patienten die Leber als praktisch einzig wichtiges Organ der Apo(a)-Synthese bestätigt werden [Kraft et al. 1989]. Die Leber ist auch der Bildungsort von Apo B 100, dem zweiten Apolipoprotein von Lp(a).

Wo und wie aus den einzelnen Komponenten das Lp(a) synthetisiert wird, ist Gegenstand noch anhaltender Forschung. Die Mehrzahl der Untersuchungen spricht dafür, daß dieses extrazellulär hepatisch geschieht. Nach Sekretion von Apo(a) und Apoprotein B 100 durch Hepatozyten, kommt es in einem ersten Schritt zu einer nicht kovalenten Bindung zwischen

den beiden Apolipoproteinen. Im zweiten Schritt bildet sich eine kovalente Bindung in Form einer Disulfidbrücke aus [Dieplinger u. Utermann 1999].

Bezüglich des Katabolismus nahm man wegen der strukturellen Ähnlichkeit zum LDL zunächst an, daß Lp(a) über den LDL-Rezeptor metabolisiert werden könnte. Diese Vermutung konnte in einigen Studien bestätigt werden [Kostner 1983, Krempler 1984, Armstrong 1990, Siekmeyer et al. 1993]. Jedoch zeigten andere Studien, daß bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, also Personen mit einem LDL-Rezeptormangel, sowohl die vermutlich rezeptorvermittelte zelluläre Lp(a)-Aufnahme als auch die Lp(a)-Plasmaspiegel nicht auffällig gestört sind [Martmann-Moe u. Berg 1981]. Auf Basis dieser Daten ist die Frage einer potentiellen Interaktion zwischen dem LDL-Rezeptor (LDLR) und Lp(a) über mehr als zehn Jahre kontrovers diskutiert worden. Heute geht man davon aus, daß der LDLR zwar Lp(a) in vitro binden und dessen zelluläre Aufnahmen vermitteln kann, daß dieser Mechanismus jedoch nicht den Hauptabbauweg in vivo darstellt. Auf der Suche nach einem katabolen Mechanismus des Lp(a) wurden basierend auf strukturhomologischen Überlegungen weitere Rezeptoren untersucht, wie z.B. Plasminogenrezeptoren oder das LDLR-related Protein (LRP) [Reblin et al. 1997]. Kürzlich konnten zwei weitere Arbeitsgruppen zeigen, daß neben dem LDLR auch der VLDLR und Megalin-GP330, zwei weitere Mitglieder der LDLR-Genfamilie in der Lage sind, Lp(a) in vitro zu binden und dessen zelluläre Aufnahme zu vermitteln [Argraves et al. 1997, Niemeier et al. 1998]. Der physiologische Abbauweg des Lp(a) in vivo bleibt jedoch nach wie vor ungeklärt. Erste Hinweise in der Literatur deuten auf eine Elimination von Lp(a) aus dem Plasma in der humanen Nieren hin [Dieplinger u. Kronenberg 1999].

Die physiologische Bedeutung des Lipoprotein(a) ist im Gegensatz zur pathophysiologischen Relevanz bis heute unklar (s.u.). Interessant ist, daß Personen, die eine sehr geringe bzw. nicht nachweisbare Menge an Lp(a) im Serum aufweisen, keine Mangelerscheinungen zu haben scheinen [Utermann 1989].

### **1.1.3 Pathogenität von Lp(a)**

Das Lp(a) hat eine Bedeutung bei Erkrankungen des Gefäßsystems mit hauptsächlich zwei pathophysiologischen Wirkungen, einer atherogenen und einer thrombogenen.

Einige Studien liefern Hinweise dafür, daß Apo(a) zu einer Beeinflussung des fibrinolytischen Systems führt [Harpel et al. 1989, Loscalzo et al. 1989, Etingin et al. 1991, Miles et al. 1995]. So könnte Lp(a) Plasminogen kompetitiv von seinem Rezeptor verdrängen und dessen Umwandlung zu Plasmin behindern. Auch soll Lp(a) die Freisetzung und Synthese des Plasminogenaktivator-Inhibitors 1 stimulieren und dadurch die Plasminogenaktivierung unterbinden [Edelberg et al. 1989].

Neben diesem thrombogenen spielt auch ein atherogener Pathomechanismus eine Rolle. Lp(a) interagiert mit Glykosaminoglykanen der Intima von Arterien. Wahrscheinlich ist jene Interaktion dafür verantwortlich, daß sich Lp(a) in der Intima extrazellulär anreichert. Zahlreiche Studien beschreiben die Akkumulationen in atherosklerotischen Plaques von Bypass-Patienten [Hoff et al. 1988, Niendorf et al. 1990].

#### **1.1.4 Klinische Bedeutung des Lp(a)**

Klinische Studien bestätigen die schädigende Wirkung eines hohen Lipoprotein(a)-Spiegels auf das Herz-Kreislaufsystem.

So konnte gezeigt werden, daß erhöhte Lp(a)-Werte ( $> 25\text{mg/dl}$ ) im Blut das Risiko für eine KHK steigern [Sandholzer et al. 1992, Ridker et al. 1993, Linden et al. 1998]. Desweiteren stellte man fest, daß hohe Plasmawerte des Lipoprotein(a) signifikant häufiger bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, Hirninfarkt und peripherer arterieller Verschlusskrankheit auftreten [Oshima et al. 1991, Schreiner et al. 1993, Swahn et al. 1993, Valentine et al. 1994]. Bei Patienten nach aorto-koronarer Bypass-Operation korrelieren der Stenosierungsgrad der Implantate und die Progression der arteriosklerotischen Veränderungen mit den Lp(a)-Plasmaspiegeln [Shaukat et al. 1994, Terres et al. 1995].

Ein besonders hohes Risiko, an einer KHK zu erkranken, haben Patienten, die sowohl einen hohen LDL-Plasmaspiegel als auch einen erhöhten Lp(a)-Blutwert aufweisen. Bei Patienten mit zu hohen LDL-Werten ( $> 150\text{ mg/dl}$ ) ist das Lp(a) der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung [Armstrong et al. 1986, Seed et al. 1990].

All diese Erkenntnisse tragen dazu bei, daß Lipoprotein(a) heute als unabhängiger, genetisch determinierter Risikofaktor für die Atherosklerose anerkannt ist [Steinmetz u. Utermann 1992]. Blutwerte von mehr als  $25\text{ mg/dl}$  werden als pathologisch angesehen.

Darüber hinaus wird eine Rolle des Lp(a) im systemischen Entzündungsgeschehen diskutiert. In einer Studie mit dreizehn Patienten, die entweder an einer Sepsis oder einer Verbrennung erkrankt waren, kam es im akuten Stadium zu einer deutlichen Zunahme der bekannten systemischen Entzündungsparameter (C-Reaktives Protein, Interleukin 6), wohingegen die Lp(a)-Werte in der Akutphase abnahmen und nach Abfall der Entzündungsparameter wieder anstiegen. Basierend darauf postulierten die Autoren, daß sich Lp(a) wie ein negatives Akute-Phase-Protein verhält [Mooser et al. 2000]. Dagegen wurden in einer Studie mit 280 Hämodialysepatienten und einer weiteren Studie mit neun Patienten, bei denen durch Biphosphonate eine akute Phase Reaktion induziert worden war, erhöhte Lp(a)-Plasmaspiegel im Rahmen einer generalisierten Entzündung gemessen [Lippi et al. 1997, Zimmermann et al. 1999].

### **1.1.5 Therapeutische Beeinflußbarkeit des Lp(a)-Plasmaspiegels**

Die Verteilung der Lp(a)-Konzentration in der kaukasischen Bevölkerung ist schief aber kontinuierlich. Der Großteil weist niedrige Lp(a)-Plasmaspiegel auf und nur ein geringer Teil der Population hat hohe Lp(a)-Werte. Dabei weist das Lp(a) eine sehr breite Streuung der Konzentration auf, und zwar von  $< 1$  mg/dl bis  $> 200$  mg/dl mit einem Mittelwert von 14,1 mg/dl. Bei dem einzelnen Individuum ist der Plasmaspiegel sehr konstant und kaum durch exogene Einflüsse modulierbar. Er ist hauptsächlich genetisch determiniert, wobei gewisse endogenen Schwankungen beispielsweise bedingt durch Entzündungen diskutiert werden [Sing et al. 1974].

Aufgrund der thrombogenen und atherogenen Wirkung des Lp(a) wurde nach Möglichkeiten gesucht, einen pathologisch erhöhten Plasmawert ( $> 25$ mg/dl) zu senken. Jedoch gestaltet sich dies schwieriger als beim LDL-Cholesterin. Weder Diäten noch Medikamente wie HMG-CoA-Reduktasehemmer und Fibrate vermögen die Lp(a)-Plasmawerte entscheidend zu beeinflussen [Kostner et al. 1984]. Lediglich mit einer Kombination aus Niacin und Neomycin in hohen Dosen als auch durch anabole Steroide läßt sich eine Senkung des Plasmaspiegels erreichen [Albers et al. 1984, Gurakar et al. 1985]. Die starken Nebenwirkungen jener Präparate erlauben es jedoch nicht, sie therapeutisch einzusetzen, da eine Dauertherapie notwendig wäre.

Die einzig bisher bekannte klinisch relevante Methode, den Lp(a)-Plasmaspiegel zu senken, ist die LDL-Apharese. Sie ist jedoch Hochrisikopatienten vorbehalten.

Folglich sollte man bei Patienten mit einem pathologischen Lp(a)-Spiegel versuchen, die beeinflussbaren atherogenen Risikofaktoren auszuschalten.

### **1.1.6 Lp(a)-Meßmethoden**

Bei der Messung des Lp(a) kommen folgende Methoden zum Einsatz:

- Radiale Immundiffusion
- Immunelektrophorese
- Radioimmunoessay
- Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)
- Nephelometrie

Diese Meßmethoden basieren alle auf immunologischen Reaktionen. Eingesetzt werden Antikörper gegen Apo(a) und Apo B 100.

Kreuzreaktionen mit Plasminogen oder anderen „Kringel“-haltigen Proteinen stellen ein Problem bei der quantitativen Bestimmung von Lp(a) dar. Auch neigt das Lipoprotein bei Kälte und in hoher Konzentration zu Aggregation.

Der ELISA ist zur Zeit die sensitivste Methode, um Lp(a) zu messen [Fless et al. 1989].

## **1.2 Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Die pathologischen Veränderungen, die zu einer Minderperfusion im Gefäßsystem führen können, sind im wesentlichen Atherosklerose, Thrombosen und Thrombembolien, Verschlechterung der Blutrheologie sowie Gefäßspasmen.

Wie bereits oben erwähnt, hat Lp(a) ein atherogenes und thrombogenes Potential.

Zu den Hauptrisikofaktoren der Atherosklerose zählen zudem Hypertonie, Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus und Dyslipoproteinämie [Kannel 1979].

Weitere Faktoren, die das Auftreten einer Atherosklerose begünstigen, sind Bewegungsmangel, exzessiver Alkoholgenuß, hohe Fibrinogenspiegel und hohe

Harnsäurespiegel [Kannel 1997, Gordon u. Kannel 1984, Eklund et al. 1988, Yarnell et al. 1991, Wannamethe et al. 1997].

Im Rahmen von Dyslipoproteinämien besitzen vor allem hohe Werte an Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceriden sowie niedrige Plasmaspiegel an HDL-Cholesterin eine atherogene Wirkung [Kannel 1979, Hulley u. Rhoads 1982, Grundy 1987, Levy u. Kannel 1988]. Durch Messung der Apolipoproteine gewinnt man aussagekräftige Informationen bezüglich der Pathogenität des Plasmalipoproteinprofils. Klinisch bedeutsam sind vor allem die Apolipoproteine A1 und B (Apo A1 und Apo B). Apo A1 ist das Hauptapolipoprotein des HDL-Cholesterins, welches atheroprotektiv ist. Apo B dagegen ist das Hauptapolipoprotein des LDL-Cholesterins, welches eine atherogene Wirkung besitzt.

Zwei weitere Proteine, die im Lipoproteinstoffwechsel eine zentrale Rolle spielen, sind das Apolipoprotein E (Apo E) und die Lipoproteinlipase (LPL).

Apo E vermittelt zum Beispiel die zelluläre, rezeptormediierte Aufnahme von Chylomikronen-Remnants in der Leber und ist für den Abbau der VLDL-Remnants verantwortlich. Es gibt mehrere genetisch determinierte Apo E Isoformen, die unterschiedlichen Einfluß auf die Plasmakonzentration von Gesamtcholesterin, LDL und Triglyceriden haben. Man unterscheidet die Allele  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  und  $\epsilon 4$ . Das Allel  $\epsilon 2$  ist assoziiert mit erniedrigten Plasmaspiegeln an Gesamtcholesterin sowie LDL und erhöhten Triglyceriden. Dagegen bewirkt das Allel  $\epsilon 4$  ein erhöhtes Gesamtcholesterin und einen verminderten Triglyceridplasmaspiegel [Sing u. Davignon 1985]. Am häufigsten tritt in Deutschland mit etwa 77 % das Allel  $\epsilon 3$  auf. Das Allel  $\epsilon 4$  kommt mit einer Wahrscheinlichkeit von 15 % vor und am seltensten ist  $\epsilon 2$  mit 8 % (Tabelle 2) [Utermann et al. 1982].

Tabelle 2: Apolipoprotein E-Phänotyp- und -Allel-Häufigkeit in einer gesunden Normalbevölkerung [Utermann et al. 1982]

	<b>Deutschland (n = 1031)</b> [%]
<b>Phänotyp</b>	
E 4/4	2,8
E 4/3	22,9
E 3/3	59,8
E 3/2	12
E2/2	1
E4/2	1,5
<b>Allele</b>	
ε4	15
ε3	77,3
ε2	7,7

Die Lipoproteinlipase ist ein wichtiges Enzym des Fettstoffwechsels. Sie spaltet im Blutplasma aus den in Chylomikronen und VLDL enthaltenen Triglyceriden Fettsäuren ab. Verschiedene Punktmutationen des Gens bedingen Funktionsstörungen des Enzyms und führen zu Dyslipoproteinämien. Mutationen im Promoter (--93), Exon 2 (Asp9Asn) und Exon 6 (Asn291Ser) des Lipoproteinlipasegens sind mit einem vermehrten Auftreten von Hypertriglyceridämien verbunden. Dagegen bewirkt eine Veränderung der genetischen Information im Exon 9 (Ser447X) ein häufigeres Vorkommen von niedrigen Triglyceridplasmaspiegeln und erhöhten HDL-Werten [Gehrisch 1999].

Zu den unbeeinflussbaren Risikofaktoren der Atherosklerose zählen Alter und Geschlecht. Mit zunehmenden Alter nimmt auch die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung von atherosklerotischen Plaques in den Arterienwänden zu [Fraser 1988]. Männer sind bei gleich

hohen Risikofaktorwerten stärker vorbelastet als Frauen. Die einzige Ausnahme diesbezüglich ist der Diabetes mellitus [Kannel 1979]. Frauen mit Diabetes mellitus sind einem höheren Risiko ausgesetzt als Männer, die an Diabetes mellitus leiden.

Es hat sich gezeigt, daß Plasmalipoproteine und Fibrinogen nicht nur bei der Atherosklerose eine Rolle spielen, sondern auch die Hämorheologie, also die Fließeigenschaften des Blutes, entscheidend mitbeeinflussen. So führen Hyperlipidämie und erhöhtes Fibrinogen zu einer Verschlechterung der Blutrheologie. Dieses wiederum hat Mikrozirkulationsstörungen und eine Minderversorgung der Organe mit Sauerstoff zur Folge [Dintenfass u. Kammer 1977, Sepowitz et al. 1981, Kanakaraj u. Singh 1989].

Neben ihrem Einfluß auf die Entstehung von Atherosklerose und auf Blutfließeigenschaften üben die Lipoproteine auch Einfluß auf die Motorik der Blutgefäße aus. Insbesondere das LDL-Cholesterin vermindert die Freisetzung von Stickoxid aus dem Gefäßendothel. Die verminderte NO-Freigabe bewirkt ihrerseits eine endotheliale Dysfunktion und reduzierte Vasomotion [Seiler et al. 1993, Zeiher et al. 1993].

### **1.3 Der Hörsturz**

Bei dem Hörsturz handelt es sich um ein klinisches Bild, das bis vor 40 Jahren praktisch unbekannt war. In den ersten zehn Jahren nach dem zweiten Weltkrieg wurden nur etwa 100 Fälle in der Weltliteratur beschrieben. In den letzten 20 Jahren hat jedoch die Inzidenz des Krankheitsbildes stark zugenommen, und heutzutage ist es in der täglichen HNO-Praxis ein sehr häufiges Krankheitsbild [Feldmann 1981, Beck 1984, Lenhardt 1991].

Es handelt sich bei dem Hörsturz nicht um ein eigenständiges Krankheitsbild, sondern um ein Symptom, dem verschiedene Systemerkrankungen zugrunde liegen können. Wird die Hörverschlechterung im Zusammenhang mit einer auslösenden Erkrankung gesehen, spricht man von einem symptomatischen Hörsturz (acquired sensorineural hearing loss) (Tabelle 3) [Probst 1993, Hughes et al. 1996].

Tabelle 3: Differentialdiagnosen des symptomatischen Hörsturzes [Probst 1993, Hughes et al. 1996]

Infektionen	Viren (z.B. Herpes, Mumps, HIV) Bakterien (z.B. Syphilis) Protozoen (z.B. Toxoplasmose)
Traumata	Perilymphfistel; akutes akustisches Trauma; otologische Operationen; Dekompression des Innenohres; Fraktur des Os temporale
Neoplasien	Akustikusneurinom; Leukämien; Metastasen des inneren Gehörgangs; Myelom
Immunologisch	Cogan Syndrom; Polyarteriitis nodosa; Wegener Granulomatose; Arteriitis temporalis
Intoxikationen	ototoxische Medikamente (Aminoglykoside; Tuberkulostatika; Schleifendiuretika; NSAR; Antimalariamittel; Psychopharmaka)
Neurologisch	Multiple Sklerose; Migräneäquivalente
Andere Erkrankungen	Morbus Ménière; Psychogene Schwerhörigkeit; Cerumen obdurans; Erkrankungen der Arteria vertebralis bzw. basilaris

Zu den symptomatischen Hörstürzen zählt auch ein akuter Schub einer Hereditären Progredienten Presbyakusis. Die Schwerhörigkeit im Alter (Presbyakusis) ist von der physiologischen Altersschwerhörigkeit zu unterscheiden. Meist handelt es sich um einen Hochtonverlust von über 40 dB. Die Ätiologie ist multifaktoriell. Unter anderem werden mikrozirkulatorische Ursachen und eine enge Verknüpfung mit kardiovaskulären Risikofaktoren diskutiert [Böhme 1993].

Sind alle bekannten Ursachen für die Entstehung eines Hörsturzes ausgeschlossen, so spricht man per definitionem von der Ausschlußdiagnose idiopathischer Hörsturz (sudden deafness; sudden sensorineural hearing loss).

Klinisch zeigt sich der idiopathische Hörsturz in einer meist einseitigen Hörverschlechterung, die sich innerhalb von Sekunden, Stunden oder seltener auch Tagen

entwickelt. Die Hörstörung unbekannter Ursache muß cochleärer Natur sein, und es dürfen keine anderen Hirnnerven betroffen sein. Die Hörverschlechterung muß mindestens 20 dB betragen. Häufig wird der Hörverlust von einem Tinnitus begleitet. Typisch ist ein hoher gleichmäßiger Pfeifton, welcher auch zeitlich versetzt zu der Hörverschlechterung auftreten kann. In etwa 25 % der Fälle klagen die Patienten zusätzlich über ein Schwindelgefühl [Lenhard 1991]. Der Schwindel ist im Gegensatz zum Morbus Ménière ungerichtet und daher unspezifisch.

Bei der Diagnosestellung wird mit Hilfe von Anamnese, körperlicher Untersuchung und technischen Hilfsmitteln durch Ausschluß der bekannten Ursachen die Diagnose idiopathischer Hörsturz gesichert. Das Tonschwellenaudiogramm zeigt meist eine Störung des mittleren und hochfrequenten Bereichs, es können jedoch auch isoliert die tiefen Töne betroffen sein [Sheehy 1960, Rubin 1968]. Des weiteren dient der Diagnosestellung die Prüfung der Stapediusreflexschwelle, Sprachaudiogramm, thermische Gleichgewichtsprüfung, Hirnstammaudiometrie (BERA) und Magnetresonanztomographie (MRT).

Obwohl ein sicherer Nachweis einer wirksamen Therapie fehlt, gilt der Hörsturz wegen einer möglicherweise persistierenden Ertaubung und der Gefahr eines bleibenden Tinnitus als otologischer Notfall, dem möglichst schnell eine stationäre Behandlung zukommen sollte [Weinaug 1986]. Zu den wichtigsten Therapieformen zählen die hyperbare Sauerstofftherapie, Oxycarboninhalationen, intravenöse Applikation membranstabilisierender Pharmaka und Kortikosteroide [Wilson et al. 1980, Fisch 1983, Pilgram et al. 1985, Mann u. Beck 1986]. Ein neues Verfahren zur Therapie des akuten Hörsturzes ist die Heparininduzierte Extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.). Durch extrakorporale Filtrierung des Blutes wird eine Absenkung der Plasmaspiegel von Fibrinogen, Gesamtcholesterin, LDL und Lp(a) sowie eine Reduzierung der Plasma- und Vollblutviskosität erreicht. Zwei Studien mit kleinen Patientenkollektiven ( $n = 5$  u.  $n = 18$ ) zeigten erste Behandlungserfolge des H.E.L.P.-Verfahrens [Walch et al. 1996, Suckfüll et al. 1999].

Der Verlauf ist sehr variabel. Nahezu zwei Drittel der Patienten genesen ohne Therapie in den ersten zwei Wochen nach Krankheitsbeginn [Cole u. Jahrsdörfer 1988, Mattox u. Lyles 1989, Grandis et al. 1993]. In circa 15 % der Fälle persistiert der Hörverlust [Mattox u. Lyles 1989]. Als prognostisch ungünstig gilt es, wenn vestibuläre Symptome bestehen, zu Beginn

ein erheblicher Hörverlust auftritt und mit der Therapie später als zwei Wochen nach Krankheitsausbruch begonnen wird [Sheehy 1960, Mattox u. Lyles 1989].

## **1.4 Der Tinnitus**

Unter einem Tinnitus versteht man das Auftreten von Ohrgeräuschen. Es werden objektive von subjektiven Ohrgeräuschen unterschieden. Beim objektiven Tinnitus liegt im Körper des Patienten eine Schallquelle vor. Die subjektiven Ohrgeräusche, der eigentliche Tinnitus, entstehen durch eine fehlerhafte Kodierung auditorischer Informationen. In den meisten Fällen liegt beim subjektiven Tinnitus eine Schädigung der Haarzellen unterschiedlicher Ätiologie vor. Die Ursachen sind dieselben, wie bei der Schallempfindungsschwerhörigkeit (Tabelle 3). Seltener ist der Hörnerv oder die zentrale Hörbahn in Mitleidenschaft gezogen [Lenarz 1998].

Nach der Schädigung der Haarzellen kommt es zu einer Veränderung der Spontanaktivität im Hörnerv und zentral auditorischen System mit regelhaftem Muster. Die folgende kortikale Erregung führt zur Wahrnehmung des Tinnitus [Lenarz 1998].

Therapiert wird der akute subjektive Tinnitus wie ein akuter Hörsturz [Lenarz 1998].

## **1.5 Problemstellung**

Die Ätiologie und Pathogenese des Hörsturzes sind bis heute weitestgehend ungeklärt. Es werden unter anderem virale, autoimmune und vaskuläre Faktoren diskutiert, wobei die vaskulären im Vordergrund der Diskussion stehen. Man geht davon aus, daß die Blutversorgung der Cochlea eingeschränkt ist. Eine solche Mikrozirkulationsstörung könnte bedingt sein durch atherosklerotische Gefäßwandveränderungen, Thrombosen, Thrombembolien, Gefäßspasmen sowie Verschlechterungen der Blutrheologie.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben daher den Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und dem Hörsturz untersucht. Die Ergebnisse sind kontrovers. Bisher wurden gesteigerte Lipoprotein- und Fibrinogenplasmaspiegel, Hyperurikämie, Hyperglykämie, Übergewicht, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus und eine vermehrte Blut- sowie Plasmaviskosität bei Patienten mit akutem Hörsturz beobachtet [Wilke et al. 1977, Friedrich

u. Pilger 1981, Pruszewicz et al. 1983, Friedrich u. Wolf 1984, Hesse u. Hesch 1986, Schmolke u. Hörmann 1990, Ohinata 1994, Suckfüll et al. 1997]. Andere Studien wiederum konnten solche Zusammenhänge nicht aufzeigen [Ullrich et al. 1992, Preyer et al. 1992]. Ein Grund für die vordergründig diskordanten Ergebnisse liegt in zum Teil mangelhafter Vergleichbarkeit der Studien aufgrund heterogenen Studiendesigns.

Lipoprotein(a) ist ein unabhängiger Risikofaktor für die KHK [Armstrong 1991, Aversa et al. 1992, Cantin et al. 1998]. Daher könnte man auch eine schädigende Wirkung auf die Innenohrgefäße vermuten. Zwei Studien haben bis dato Lp(a) in einem Hörsturzkollektiv gemessen. Sie verwendeten die sogenannte H.E.L.P. (Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation) als ein neues Therapieverfahren für den akuten Hörsturz. Hierbei kommt es unter anderem zu einer Reduktion des Lp(a)-Plasmaspiegels [Walch et al. 1996, Suckfüll et al. 1999]. Unter H.E.L.P. kam es bei der Mehrzahl der Patienten, bei denen die konventionelle Therapie keinen Erfolg gezeigt hatte, zu einer deutlichen Besserung der Symptome. Spekulativ kann hieraus ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen Senkung des Lp(a)-Plasmaspiegels und Besserung der Hörsturzsymptomatik abgeleitet werden. Allerdings wurden in dieser Studie die Lp(a)-Werte nicht mit denen eines Kontrollkollektivs verglichen, und es wurden sehr kleine Fallzahlen ( $n = 5$  u.  $n = 18$ ) untersucht, die keine Verallgemeinerung der Ergebnisse und keine statistischen Aussagen zulassen.

Es existieren keine Studien, die an größeren Kollektiven gezielt den Lp(a)-Plasmaspiegel bei Patienten mit akutem Hörverlust untersuchen.

Ziel dieser prospektiven Studie sollte es sein, zur Klärung beizutragen, welche der bisher kontrovers diskutierten kardiovaskulären Risikofaktoren für einen akuten Hörsturz prädisponieren. Dazu wurden an einem großen Hörsturzkollektiv ( $n = 68$ ) mit entsprechender Kontrollgruppe umfassende Daten über etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren gewonnen, wobei erstmals Lipoprotein(a), Apo E-Isoformen und klinisch relevante Polymorphismen des Lipoproteinlipasegens berücksichtigt wurden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden Patienten einbezogen, die in dem Zeitraum von April 1998 bis Oktober 1998 in die HNO-Abteilung der Universitätsklinik Eppendorf (UKE) mit akutem Hörsturz stationär aufgenommen wurden.

Bei der Auswahl des Patientenkollektivs wurden folgende Ein- und Ausschlußkriterien berücksichtigt: Voraussetzung für die Teilnahme an der Untersuchung war ein akuter Hörverlust von mindestens 20 dB oder ein alleiniger Tinnitus. Zudem ist sichergestellt worden, daß das Krankheitsbild zuvor nicht medikamentös therapiert worden war und daß keine Medikamente eingenommen wurden, welche die Laborparameter hätten verfälschen können. Personen mit einem Trauma, einem Morbus Ménière, einem Knalltrauma oder einem Kleinhirnbrückenwinkeltumor als Ursache des Hörsturzes wurden nicht berücksichtigt.

80 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Von den 80 Patienten litten zwölf an einem alleinigen Tinnitus und 68 an einem akuten Hörverlust mit oder ohne begleitenden Tinnitus. Von den Personen mit akutem Hörverlust wiederum hatten 53 einen idiopathischen Hörsturz, elf einen symptomatischen Hörsturz entzündlicher Genese und vier einen akuten Schub einer Hereditären Progredienten Presbyakusis.

Der Mittelwert des Alters im Patientenkollektiv lag bei 44,7 Jahren mit einem Minimum von 14 und einem Maximum von 77 Jahren (Tabelle 4).

Tabelle 4: Geschlechts- und Altersverteilung des Patientenkollektivs

	<b>Anzahl [absolut/%]</b>	<b>Mittelwert des Alters [Jahre]</b>	<b>Median des Alters [Jahre]</b>	<b>Minimum des Alters [Jahre]</b>	<b>Maximum des Alters [Jahre]</b>
<b>Gesamtkollektiv</b>	80/100	44,7	43	14	77
<b>Frauen</b>	34/42,5	42,7	40	14	72
<b>Männer</b>	46/57,5	46,1	43,5	18	77

## 2.2 Erhebung klinischer Daten

Bei allen Patienten wurde zunächst eine schriftliche Einverständniserklärung über die Teilnahme an der Studie eingeholt. Desweiteren wurden anhand eines Fragebogens folgende anamnestische Daten erhoben:

- Alter und Geschlecht
- Körpergröße und -gewicht
- Zeitpunkt des Symptombeginns
- Art und Lokalisation der Symptome
- Anzahl der bisherigen Hörstürze
- Ursache und Art von eventuellen Operationen am Ohr
- Medikamenteneinnahme
- Vorerkrankungen
- Nikotin- und Alkoholkonsum
- Systolischer und diastolischer Blutdruck
- Streßanamnese

Alle klinischen Daten, Untersuchungsergebnisse und Diagnosestellungen jedes einzelnen Patienten von der stationären Aufnahme bis zur Entlassung wurden gesammelt und dokumentiert.

## 2.3 Blutuntersuchung

Bei der Blutuntersuchung der Patienten wurden folgende Befunde erhoben:

-Plasmaspiegel von

Lp(a)

Triglyceride (Nüchternwert), Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin , HDL-Cholesterin

Glucose (Nüchternwert)

Harnsäure

Fibrinogen

### Apolipoprotein A1, Apolipoprotein B

- Apo E-Genotyp
- Mutationsanalyse von Promoter (--93), Exon 2 (Asp9Asn), Exon 6 (Asn291Ser) und Exon 9 (Ser447X) des Lipoproteinlipase-Gens

Während der Aufnahme wurde allen Patienten Blutproben entnommen. Eine fünf ml S-Monovette mit Ammonium-Heparin zur Bestimmung von Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Harnsäure, eine fünf ml S-Monovette mit 0,5 ml Citratlösung zur Bestimmung von Fibrinogen, sowie eine neun ml S-Monovette mit EDTA für die Bestimmung von Apo A1, Apo B, Apo E und Lp(a). Am Morgen nach der Aufnahme wurde der Nüchternspiegel von Triglyceriden und Glucose durch die Blutentnahme mittels einer fünf ml S-Monovette mit Ammonium-Heparin bestimmt. Die gewonnenen Proben wurden darauf maximal zwei Stunden in einem Kühlschrank bei 4 °C zwischengelagert und gelangten dann in die entsprechenden Laboratorien. Triglyceride, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Glucose, Harnsäure und Fibrinogen wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikum Eppendorf (UKE) gemessen. Die übrigen Parameter wurden im Fettstoffwechsellabor Prof. Beisiegel der Medizinischen Abteilung des UKE erhoben. Dabei wurde das Lp(a) einerseits durch Nephelometrie andererseits durch eine ELISA bestimmt, um mögliche Meßfehler gering zu halten.

### **2.3.1 Messung von Glucose, Harnsäure, Fibrinogen und Plasmalipoproteinen**

Glucose, Harnsäure, Fibrinogen, Gesamtcholesterin, LDL und HDL sind nach Standardmethoden im Zentrallabor der Universitätsklinik Eppendorf bestimmt worden.

Die Triglyceride sind gemessen worden, indem sie zunächst enzymatisch gespalten wurden, und darauf die Glycerinkonzentration anhand einer Farbreaktion ermittelt wurde (Triglyceride GPO-PAP, Boehringer Mannheim).

Bei der Bestimmung des Gesamtcholesterins wurden die Cholesterinester durch eine Cholesterinesterase in Cholesterin und eine Carbonsäure gespalten. Durch eine Oxidation mittels einer Cholesterinoxidase entstand Cholestenon, dessen Konzentration durch eine

enzymatische Farbreaktion bestimmt wurde (Cholesterin CHOD-PAP-Methode, Boehringer Mannheim).

Bei der Messung des LDL und des HDL ist äquivalent verfahren worden (Boehringer Mannheim).

Zur Messung der Glucose bediente man sich der Hexokinase/Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Bestimmung (Gluco-quant, Boehringer Mannheim). Hierbei entsteht in zwei durch die beiden oben genannten Enzyme katalysierten Reaktionen in Anwesenheit von ATP und NADP<sup>+</sup> Gluconat-6-P, NADPH und H<sup>+</sup>. Über den Grad der UV-Absorption ließ sich der Glucosegehalt bestimmen.

Die Harnsäurekonzentration wurde ebenfalls durch einen enzymatischen Farbttest der modifizierten Methode nach M. H. Town ermittelt (Harnsäure plus, Boehringer Mannheim).

Die Bestimmung des Fibrinogen erfolgte durch die automatisierte Fibrinogenbestimmung nach Clauss (STA Fibrinogen, Boehringer Mannheim).

### **2.3.2 Messung von Apo A1, Apo B, Apo E, LPL und Lp(a)**

Für die laborchemischen Untersuchungen wurde aus dem mit EDTA versetzten Blut Serum gewonnen, indem es für zehn Minuten bei 2500 UpM und 4 °C zentrifugiert wurde. Anschließend wurde ein Aliquot des Serums für den Lp(a)-ELISA bei minus 20 °C eingefroren. Ein aus der Probe gewonnener Buffycoat diente der Bestimmung von Apo E- und LPL-Genetik. Als Buffycoat bezeichnet man eine weiße, trübe, nur wenige Millimeter dicke Schicht, die bei der Zentrifugation von Blut entsteht. Sie befindet sich zwischen dem Plasma und den restlichen korpuskulären Bestandteilen des Blutes und besteht hauptsächlich aus Leukozyten. Der übrige Teil des Serums wurde zur Messung von Apo A1, Apo B und Lp(a) herangezogen. Jene drei Parameter wurden alle nach demselben Prinzip mit einem Nephelometer gemessen (Beckmann, Array-Systeme). Dieses Gerät mißt die Zunahme des von den in der Lösung schwebenden Partikeln verursachten Streulichts. Diese Partikel entstehen bei der Bildung von Komplexen zwischen Antigen und Antikörper. Der zu bestimmende Parameter (Antigen) muß also vor der Messung mit einem für ihn spezifischen Antikörper versetzt werden. Die Streulichtzunahme rechnet das Nephelometer in die Reaktionsgeschwindigkeit um, welche der Antigenkonzentration proportional ist.

Die Genotypisierung des Apolipoprotein E und der Lipoproteinlipase erfolgte durch eine Polymerase-Ketten-Reaktion.

### **2.3.3 Lp(a)-ELISA**

#### **2.3.3.1 Testprinzip**

ELISA steht für enzyme linked immunosorbent assay. Er dient dem quantitativen Nachweis von Antigenen. Es wurde der „IMMUNOZYM Lp(a)“ der Firma Immuno verwendet, bei dem es sich um einen Einschnitt-Sandwich-ELISA handelt (ImmunozyM Lp(a), Immuno GMBH). In einem ersten Reaktionsschritt werden Plasmaproben zusammen mit einem Konjugat in die Vertiefungen des ELISA-Teststreifen gegeben. Die Vertiefungen sind mit spezifischen, polyklonalen Antikörpern gegen Apo(a) beschichtet. Das Konjugat besteht aus spezifischen, monovalenten, gegen Apo(a) gerichtete Fab-Fragmenten, die mit einer Peroxidase gekoppelt sind. In einem ersten Schritt werden Apo(a)-haltige Partikel an die Festphase gebunden und gleichzeitig durch das Fab-Fragment an das Enzym gekoppelt. Im zweiten Schritt wird Wasserstoffperoxid und ein Chromogen zugeführt, das durch die Peroxidase zu einer blau gefärbten Substanz oxidiert wird. Je mehr Lp(a) im Plasma vorhanden ist, desto mehr Peroxidase ist an das Apo(a) gebunden und desto schneller erfolgt die Farbreaktion. Durch Zugabe von Schwefelsäure wird die Reaktion gestoppt und es kommt zu einem Farbumschlag nach gelb. Da die Farbintensität der Lp(a)-Konzentration proportional ist, kann jene nach Messung der Extinktion errechnet werden.

#### **2.3.3.2 Testvorbereitung**

Die bei minus 20 °C eingefrorenen Plasmaproben wurden zusammen mit den übrigen ELISA-Komponenten auf Eis aufgetaut.

Währenddessen ist der Arbeitspuffer angesetzt worden. Hierzu wurden 100 ml Pufferkonzentrat mit 900 ml Aqua dest. verdünnt und gevortext.

Anschließend erfolgte die Herstellung der Kalibratoren und Kontrollseren. Man versetzte die lyophilisierten Humanseren mit je 200 µl Arbeitspuffer, ließ sie 15 Minuten stehen und mischte sie zuletzt mit einem Probenmischer.

Dann wurden die Kalibratoren, Kontrollseren und Plasmaproben verdünnt. 5000 µl Arbeitspuffer wurden vorgelegt und jeweils 10 µl der oben genannten Substanzen dazupipettiert. Die anschließende Mischung ist mit einem Probenmischer durchgeführt worden.

Zur Herstellung der Konjugat-Stammlösung wurde zu lyophilisiertem Konjugat, bestehend aus spezifischen, polyklonalen Antikörpern vom Schaf, 1,3 ml Arbeitspuffer hinzugegeben. Dieses Gemisch wurde darauf 15 Minuten rekonstituiert.

Die Konjugat-Gebrauchslösung gewann man, indem ein ml der Stammlösung mit zehn ml des Arbeitspuffers versetzt wurde.

Die Substratlösung ist erst kurz vor der Substratreaktion hergestellt worden. Hierfür wurde ein ml Chromogen, bestehend aus Tetramethylbenzidin in Ethanol/DMSO, mit 20 ml Substratpuffer gemischt. Jener bestand aus 0,025 mol/l Acetat und Wasserstoffperoxid.

### **2.3.3.3 Testablauf**

Zu Beginn der ELISA wurden jeweils 100 µl der Konjugat-Gebrauchslösung in die Testvertiefungen pipettiert. Jene sind mit spezifischen, polyklonalen Anti-Apo(a)-Antikörpern vom Schaf beschichtet. Es waren zwölf Teststreifen zu je acht Testvertiefungen vorhanden. Anschließend wurden je 100 µl der verdünnten Kalibratoren in die ersten beiden Teststreifen hinzugegeben. Die verdünnten Kontrollseren und Plasmaproben wurden den anderen Testvertiefungen zugeführt, ebenfalls jeweils 100 µl.

Darauf wurden die Proben bei Raumtemperatur 120 Minuten inkubiert.

Nach Ablauf der Inkubationszeit sind die Teststreifen gewaschen worden. Es wurden jeweils 200 µl des Arbeitspuffers in die Vertiefungen pipettiert, und dann der Inhalt aller Testvertiefungen verworfen. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt. Anschließend wurden die Teststreifen auf Zellulosepapier ausgeklopft und leergesaugt.

Nach dem Waschvorgang wurden 200 µl Substratlösung in alle Testvertiefungen gegeben und bei Raumtemperatur 30 Minuten stehen gelassen. Während der Inkubationszeit färbten sich die Lösungen in unterschiedlicher Intensität blau.

Zum Stoppen der Reaktion wurde mit einer Dispensierpipette in die Testvertiefungen jeweils 50 µl der Stopplösung (1,9 mol/l Schwefelsäure) verabreicht. Es kam zu einem Farbumschlag nach gelb.

Die anschließende Messung der Extinktionen wurde in einem computergesteuerten ELISA-Reader durchgeführt. Die Erstellung der Bezugskurve und die Bestimmung der Konzentrationen erfolgten durch den Computer des ELISA-Readers. Als Auswertsoftware verwendete man ein Rechenprogramm mit multipler nichtlinearer Regression.

Bei jedem ELISA wurden 90 Lp(a)-Werte bestimmt. Da jeder Lp(a)-Plasmawert eines Patienten zweimal gemessen wurde, konnten folglich pro ELISA die Parameter von 45 Patienten bestimmt werden. Es wurden zwei ELISA durchgeführt.

## **2.4 Kontrollkollektiv**

Für die Plasmaspiegel von Triglyceriden, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Apo A1, Apo B und Lp(a) sowie die Apo E-Genetik wurden Kontrollwerte von Nicht-Patienten benötigt. Daher wurden jene Parameter bei 80 Kontrollpersonen bestimmt, die sich einerseits aus Personen, die in der hämatologischen Abteilung des UKE Blut spendeten, andererseits aus Laborpersonal zusammensetzten. Man achtete darauf, daß das Alter der Kontrollpersonen im Vergleich zu dem der Testpersonen um nicht mehr als drei Jahre differierte. Das Geschlecht stimmte überein.

Die Plasmaspiegel von Glucose, Harnsäure und Fibrinogen sowie die Genetik der LPL wurden im Kontrollkollektiv nicht bestimmt.

## **2.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Rechenprogramms „Statistica für Windows“ Version 5.1. Zur Berechnung der statistischen Signifikanz wurde der t-Test nach Student verwendet. Lediglich die Signifikanzberechnungen für das nicht normalverteilte Lp(a) erfolgten mit dem U-Test von Mann und Whitney. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  gewählt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv (n = 80) lässt sich in zwei große Untergruppen aufteilen. Die Patienten der einen Gruppe wiesen einen akuten Hörverlust mit oder ohne Tinnitus auf (n = 68), die der anderen Gruppe (n = 12) litten dagegen an einem Tinnitus ohne gleichzeitigen Hörsturz. Von den n = 68 Patienten mit akutem Hörverlust hatten n = 53 einen idiopathischen Hörsturz, n = 11 eine zugrundeliegende entzündliche Erkrankung und n = 4 einen akuten Schub einer Hereditären Progredienten Presbyakusis.

Das gesamte Patientenkollektiv setzt sich zu 42,5 % aus Frauen und zu 57,5 % aus Männern zusammen. Das durchschnittliche Alter beträgt 44,7 Jahre (18 bis 77 Jahre). Der Mittelwert des Body Mass Index (BMI) beträgt 24,4 kg/m<sup>2</sup>, wobei die Frauen mit 22,9 kg/m<sup>2</sup> einen niedrigeren Mittelwert des BMI aufweisen als die Männer mit 25,2 kg/m<sup>2</sup>. Die Spannweite reicht von 16,8 bis 35,9 kg/m<sup>2</sup>. Zehn Prozent des Gesamtkollektivs weisen einen BMI zwischen 30 und 35 kg/m<sup>2</sup> auf und haben somit eine Adipositas Grad I. Ein Patient hat mit einem BMI von 35,9 kg/m<sup>2</sup> eine Adipositas Grad II. Das arithmetische Mittel des systolischen Blutdruckes liegt bei 133 mmHg (90 bis 190 mmHg). Pathologisch erhöhte systolische Blutdruckwerte über 140 mmHg liegen bei 23,75 % der Patienten vor. Der Raucheranteil im Patientenkollektiv beträgt 42,5 %, wobei 38,2 % der Frauen und 45,7 % der Männer einen Nikotinabusus aufweisen. 47,5 % der Patienten geben an, in den letzten Wochen vor dem Auftreten der Erkrankung mehr Streß gehabt zu haben, als dies normalerweise der Fall sei (Tabelle 5).

Tabelle 5: Charakterisierung des gesamten Patientenkollektivs

<b>Patienten- kollektiv</b>	<b>Anzahl [absolut/%]</b>	<b>Alter Mittelwert [Jahre]</b>	<b>BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup> [absolut/%]</b>	<b>syst. Blutdruck &gt; 140mmHg [absolut/%]</b>	<b>Raucher [absolut/%]</b>
<b>Frauen</b>	34/42,5	42,7	4/11,8	4/11,8	13/38,2
<b>Männer</b>	46/57,5	46,1	5/10,9	15/32,6	21/45,7
<b>Gesamt</b>	80/100	44,7	9/11,25	19/23,75	34/42,5

Bezüglich Alter, BMI, systolischem Blutdruck, Nikotinabusus und Streßanamnese weisen die Patienten mit akutem Hörsturz gegenüber dem gesamten Patientenkollektiv keine signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 6).

Tabelle 6: Charakterisierung der Patienten mit akutem Hörsturz

<b>Akuter Hörsturz</b>	<b>Anzahl</b> [absolut/%]	<b>Alter</b> Mittelwert [Jahre]	<b>BMI</b> > 30 kg/m <sup>2</sup> [absolut/%]	<b>syst. Blutdruck</b> > 140mmHg [absolut/%]	<b>Raucher</b> [absolut/%]
<b>Frauen</b>	30/44	43,4	2/6,7	2/6,7	12/40
<b>Männer</b>	38/56	48,8	4/10,5	14/36,8	15/39,5
<b>Gesamt</b>	68/100	46,4	6/8,8	16/23,5	27/39,7

Die Gruppe von zwölf Patienten, die nur einen Tinnitus ohne Hörverlust aufwies, ist mit einem Altersdurchschnitt von 35 Jahren statistisch signifikant jünger als das Gesamtkollektiv mit 44,7 Jahren ( $p = 0,011$ ) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Charakterisierung der Patienten mit Tinnitus ohne Hörsturz

<b>Tinnitus</b>	<b>Anzahl</b> [absolut/%]	<b>Alter</b> Mittelwert [Jahre]	<b>BMI</b> > 30 kg/m <sup>2</sup> [absolut/%]	<b>syst. Blutdruck</b> > 140mmHg [absolut/%]	<b>Raucher</b> [absolut/%]
<b>Frauen</b>	4/25	38,25	2/50	2/50	1/25
<b>Männer</b>	8/75	33,4	1/12,5	1/12,5	6/75
<b>Gesamt</b>	12/100	35	3/25	3/25	7/58,3

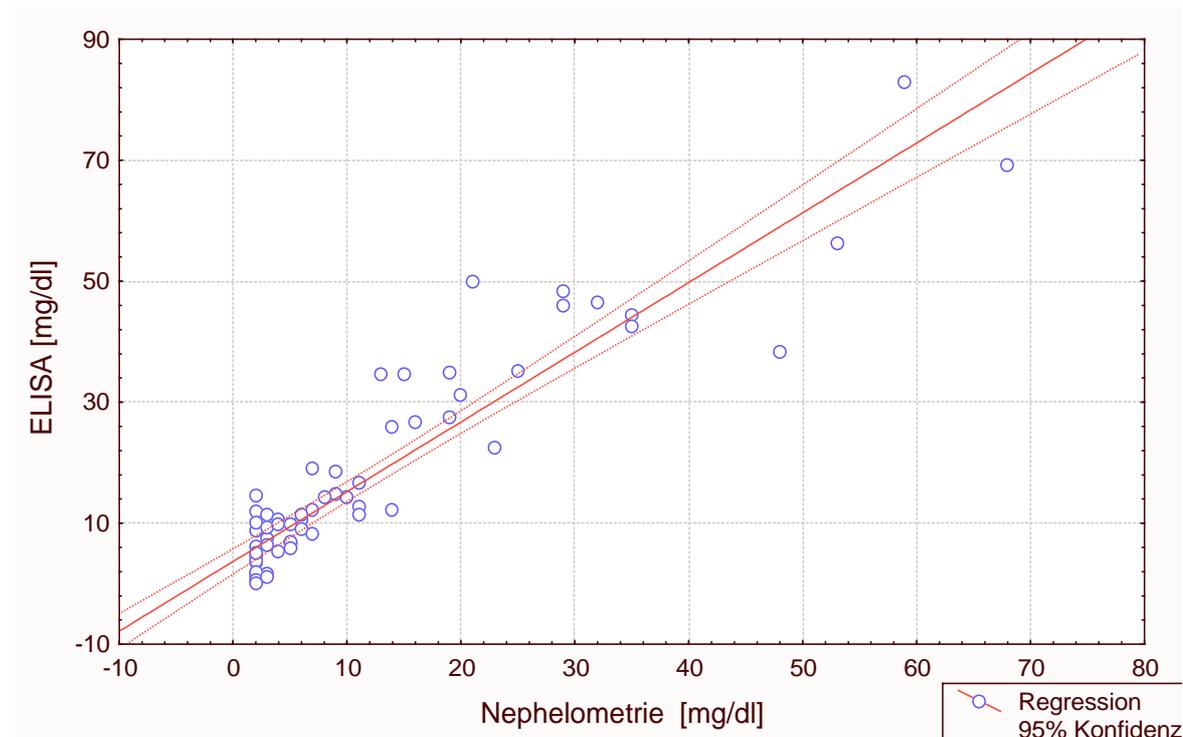
## 3.2 Lp(a)-Plasmaspiegel

### 3.2.1 Validität der Lp(a)-Messung: ELISA versus Nephelometer

Bei dem Gesamtkollektiv der Patienten wurde der Lp(a)-Plasmaspiegel sowohl mittels ELISA als auch Nephelometrie bestimmt.

Die Lp(a)-Werte der unterschiedlichen Meßmethoden weisen einen hohen Korrelationskoeffizienten auf ( $r = 0,92963$ ) (Abb. 1).

Abb. 1: Korrelation zwischen nephelometrisch und mittels ELISA gemessenem Lp(a)-Plasmaspiegel



Die hohe Korrelation von  $r = 0,93$  unterstreicht die Validität der Lp(a)-Messung.

Die nephelometrisch gemessenen Werte wurden zum Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv herangezogen.

### 3.2.2 Lp(a)-Plasmaspiegel bei akutem Hörsturz

Der Lp(a)-Plasmaspiegel der Patienten mit akutem Hörsturz ist im Vergleich zum Kontrollkollektiv erniedrigt.

Da der Lp(a)-Plasmaspiegel in der Bevölkerung nicht normalverteilt ist, ist, um einen Überblick zu gewinnen, ein Vergleich der Medianwerte geboten. Das arithmetische Mittel besitzt nur einen eingeschränkten Aussagewert.

Der Median des Lp(a)-Plasmaspiegels beträgt bei den Patienten 5 mg/dl mit einer Spannweite von 66 mg/dl. Demgegenüber hat der Median des Lp(a)-Plasmaspiegels bei den Kontrollen einen Median von 8 mg/dl und eine Spannweite von 93 mg/dl. Der Median und die Spannweite des Lp(a)-Plasmaspiegels sind bei den Patienten kleiner als bei den Kontrollen.

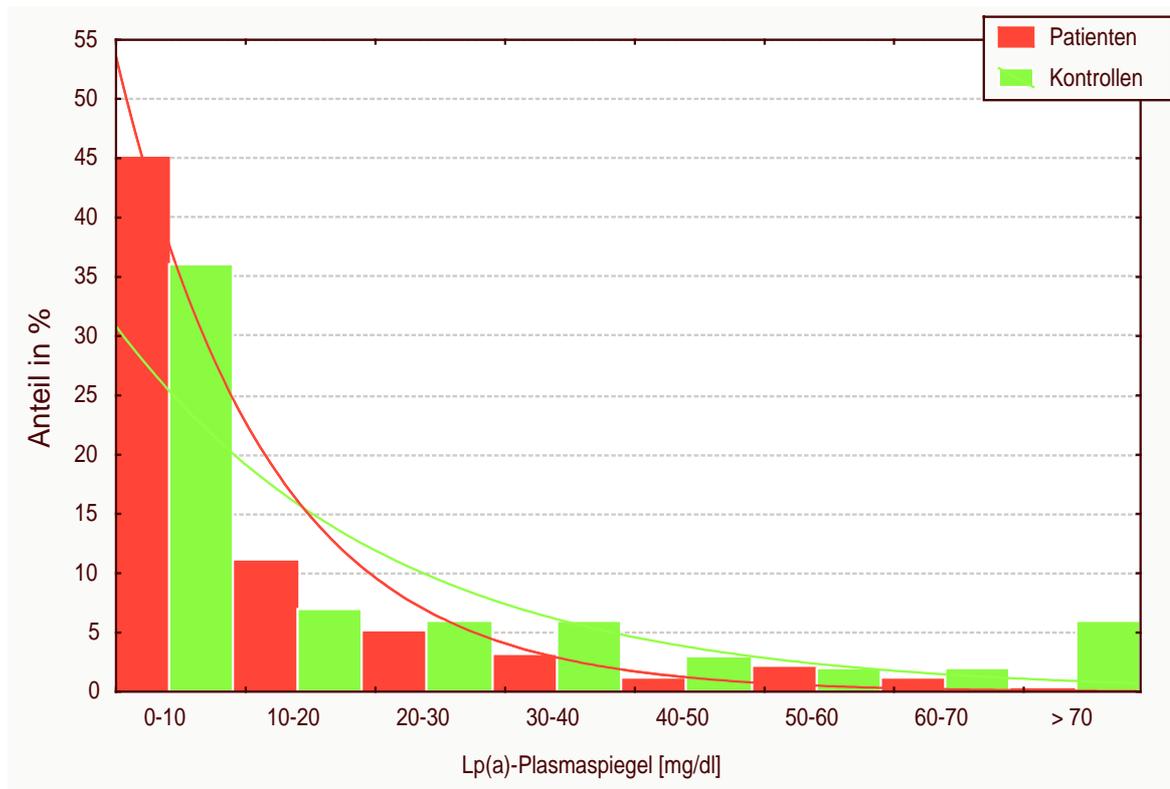
Die beiden Untergruppen des akuten Hörsturzes, nämlich der idiopathische Hörsturz und der Hörsturz bei entzündlicher Erkrankung, zeigen jeweils die gleichen Unterschiede bezüglich des Lp(a)-Spiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Lediglich bei dem Kollektiv der Hereditären Progredienten Presbyakusis findet man mit 4 mg/dl einen höheren Median als bei den Kontrollen mit 2 mg/dl, wobei aufgrund der niedrigen Patientenzahl ( $n = 4$ ) diese Werte nur sehr eingeschränkte Aussagekraft besitzen (Tabelle 8).

Tabelle 8: Lp(a)-Plasmaspiegel bei Patienten mit akutem Hörsturz, seinen Untergruppen (Idiopathischer Hörsturz, Hörsturz entzündlicher Genese, Hereditäre Progrediente Presbyakusis) und Kontrollen  
P: Patienten; K: Kontrollen

Kollektiv	Anzahl	Parameter [mg/dl]	Median		Spannweite	
			P	K	P	K
<b>Idiopath. Hörsturz</b>	53	Lp(a)	6	9	66	93
<b>Entzündung</b>	11	Lp(a)	5	6	30	70
<b>Presbyakusis</b>	4	Lp(a)	4	2	10	57
<b>Akuter Hörsturz</b>	68	Lp(a)	5	8	68	95

Bei 45 % der Patienten liegt der Lp(a)-Plasmaspiegel zwischen 0 und 10 mg/dl. Dagegen weisen nur 37 % der Kontrollen einen Lp(a)-Wert in diesem Intervall auf. In dem Intervall, in dem der Lp(a)-Plasmaspiegel zwischen 30 und 40 mg/dl liegt, haben dagegen die Kontrollen mit 7 % einen höheren Anteil als die Patienten mit 3 %. Einen Lp(a)-Plasmaspiegel  $> 70$  mg/dl haben 6 % der Kontrollen, der Anteil der Patienten in diesem Bereich ist kleiner als 1 % (Abb. 2).

Abb. 2: Verteilung des Lp(a)-Plasmaspiegels bei Patienten mit akutem Hörsturz und Kontrollen



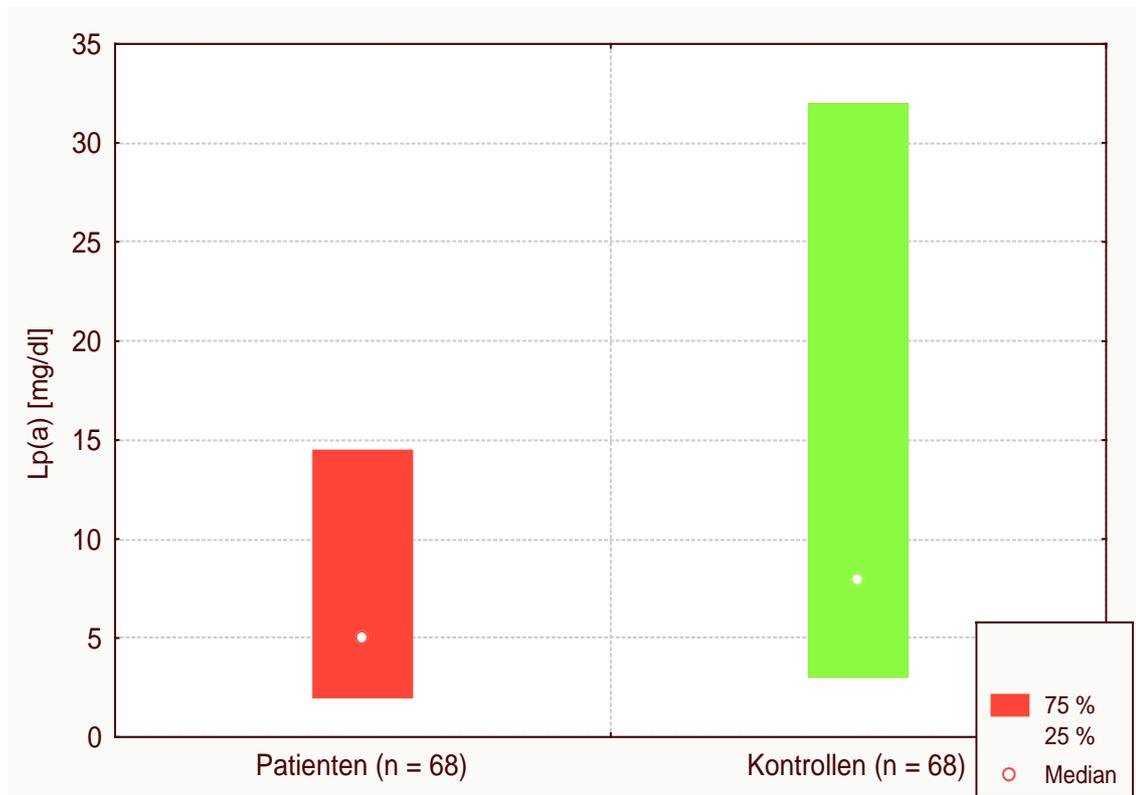
Von den 68 Patienten mit akutem Hörsturz haben 10 (14,7 %) pathologisch erhöhte Lp(a)-Plasmaspiegel ( $> 25$ mg/dl). Dagegen weisen 22 (32,35 %) der Kontrollpersonen Lp(a)-Werte von mehr als 25 mg/dl auf.

Die statistische Signifikanz der differierenden Lp(a)-Plasmaspiegel bei Patienten und Kontrollen wurde durch den Man-Whitney-U-Test errechnet, einen nichtparametrischen Signifikanztest für nicht normalverteilte Parameter.

Demnach ist die Wahrscheinlichkeit, daß der Lp(a)-Plasmaspiegel lediglich durch eine zufällige Verteilung bei Hörsturzpatienten erniedrigt ist,  $p = 0,07$ . Dieses Ergebnis erreicht noch nicht ganz die Grenze der statistischen Signifikanz von  $p < 0,05$ .

Nicht nur die Mediane (Mdn = 5 mg/dl vs. Mdn = 8 mg/dl), sondern auch das erste und dritte Quartil zeigen die unterschiedliche Verteilung der Lp(a)-Plasmaspiegel im Patienten- und Kontrollkollektiv auf. Bei den Patienten beträgt das erste und dritte Quartil 2 mg/dl sowie 14,5 mg/dl, bei den Kontrollen dagegen 3 mg/dl und 32 mg/dl (Abb. 3).

Abb. 3: Median sowie erstes und drittes Quartil des Lp(a)-Plasmaspiegels bei Patienten mit akutem Hörsturz und Kontrollen ( $p = 0,07$ )



### 3.3 Plasmalipoproteine bei akutem Hörsturz

Die Patienten mit akutem Hörsturz haben gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöhte Plasmaspiegel an Triglyceriden und Gesamtcholesterin. Bezüglich der Plasmaspiegel von LDL, Apo B 100, HDL und Apo A1 weisen die Kranken gegenüber den Gesunden keine Unterschiede auf.

Der Mittelwert des Triglyceridplasmaspiegels beläuft sich bei den Patienten auf 150 mg/dl gegenüber 116,6 mg/dl bei den Kontrollen. Die statistische Signifikanz wurde durch den t-Test nach Student geprüft, einem parametrischen Signifikanztest für normalverteilte Parameter. Demzufolge handelt es sich hierbei um eine statistisch signifikante Abweichung ( $p = 0,02$ ). Auch der Mittelwert des Gesamtcholesterinplasmaspiegels der Patienten ist mit 216 mg/dl gegenüber 200,9 mg/dl bei den Kontrollen signifikant erhöht ( $p = 0,04$ ).

Betrachtet man die Untergruppen des akuten Hörsturzes, so ergibt sich sowohl für die Patienten mit idiopathischem Hörsturz als auch für die mit Hereditärer Progredienter Presbyakusis ein signifikant erhöhtes Gesamtcholesterin im Plasma.

Der Mittelwert des Triglyceridplasmaspiegels beträgt bei den Patienten mit idiopathi-

schem Hörsturz 145,5 mg/dl gegenüber 112,9 mg/dl bei den Kontrollen und verfehlt damit mit einem  $p = 0,052$  die statistische Signifikanz nur knapp.

Lediglich die Untergruppe des akuten Hörsturzes, der eine entzündliche Erkrankung zugrunde liegt ( $n = 11$ ), weist bezüglich der Plasmalipoproteine keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen auf (Tabelle 9), (Abb. 4).

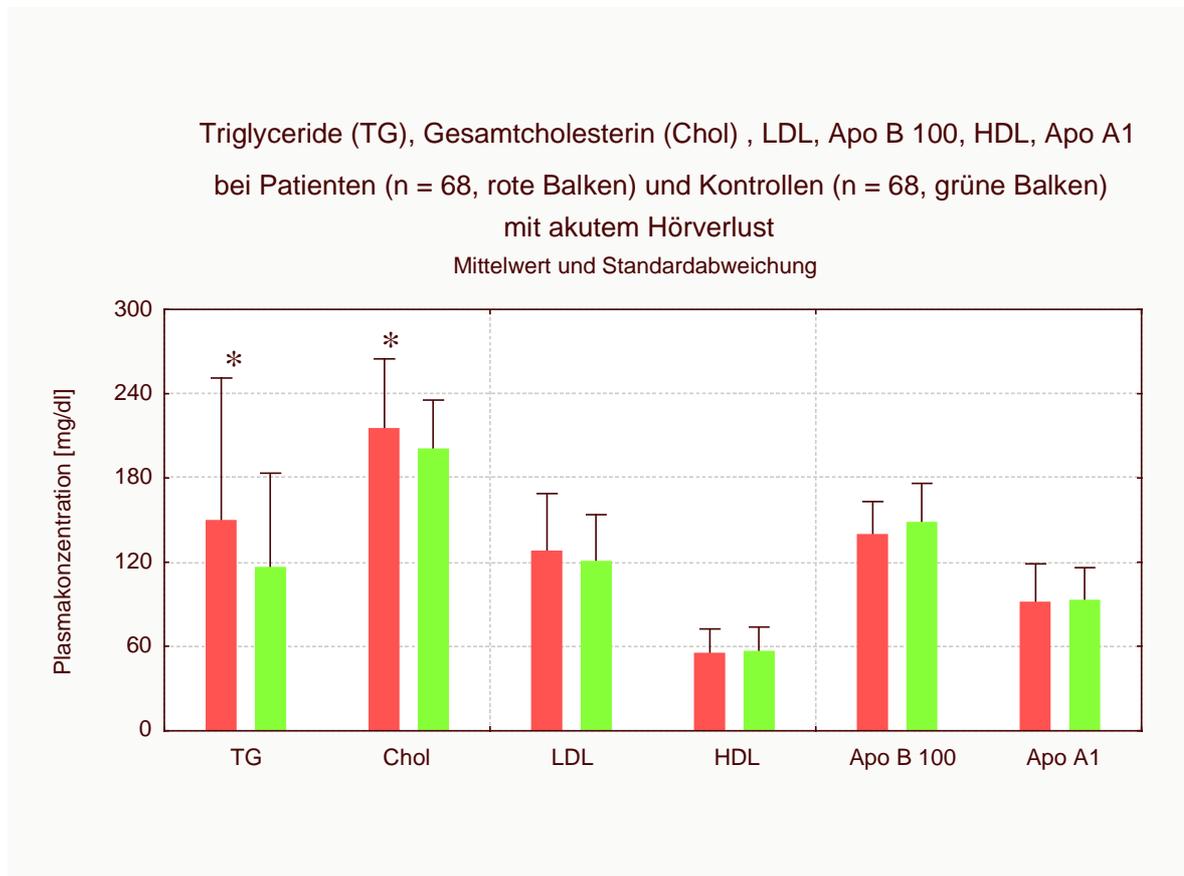
Tabelle 9: Plasmalipoproteine bei Patienten mit akutem Hörsturz und Kontrollen

P: Patienten; K: Kontrollen; \*: Signifikanz mit  $p < 0,05$

Kollektiv	Anzahl	Parameter [mg/dl]	Mittelwert		Standardabweichung	
			P	K	P	K
<b>Idiopathischer Hörsturz</b>	53	TG	145,51	112,87	101,87	64,86
		Gesamtchol	216,92*	200,32	44,56	35,91
		LDL	129,17	120,27	36,12	32,60
		Apo B 100	91,08	91,96	23,00	23,24
		HDL	57,15	56,45	15,63	16,95
		Apo A1	143,62	149,28	21,91	28,69
<b>Hörsturz entzündlicher Genese</b>	11	TG	129,36	123,00	57,71	71,69
		Gesamtchol	207,00	206,82	73,76	33,20
		LDL	128,18	127,45	60,07	29,53
		Apo B 100	86,18	96,73	43,53	22,85
		HDL	53,00	55,91	21,86	16,03
		Apo A1	127,92	142,09	25,79	18,55
<b>Hereditäre Progrediente Presbyakusis</b>	4	TG	267,75	147,75	130,46	90,66
		Gesamtchol	228,50*	191,75	8,66	25,51
		LDL	126,00	108,50	32,53	52,53
		Apo B 100	110,25	87,00	21,87	22,52
		HDL	43,25	55,50	13,28	29,24
		Apo A1	129,75	154,25	17,02	39,27
<b>Akuter Hörsturz</b>	68	TG	150,09*	116,56	101,13	66,90
		Gesamtchol	216,00*	200,87	48,79	34,72
		LDL	128,82	120,71	39,99	33,09
		Apo B 100	91,41	93,18	27,36	22,89
		HDL	55,66	56,31	16,76	17,31
		Apo A1	140,26	148,41	22,92	27,71

Abb. 4: Mittelwert und Standardabweichung der Plasmalipoproteine bei Patienten mit akutem Hörsturz und Kontrollen

\*: Signifikanz mit  $p < 0,05$



### 3.4 Plasmalipoproteine der Patienten mit akutem Hörsturz in Abhängigkeit vom Zeitraum zwischen Krankheitsbeginn und Blutuntersuchung

Der Zeitraum zwischen Symptombeginn und ärztlicher Behandlung differiert bei den Patienten.

Von den Patienten mit akutem Hörsturz begaben sich 24 (35,3 %) innerhalb eines Tages in Behandlung, 21 (30,9 %) innerhalb einer Woche, zwölf (17,6 %) zwischen dem achten und 17. Tag und elf Patienten (16,2 %) wurden nach mehr als 17 Tagen therapiert.

Vergleicht man den Lp(a)-Plasmaspiegel dieser unterschiedlichen Patientengruppen, so fällt auf, daß der Lp(a)-Wert bei den Patienten, denen erst nach 17 Tagen Blut entnommen wurde, im Vergleich mit den übrigen Werten erhöht ist. Der Median des Lp(a)-Plasmaspiegels beträgt hier 9 mg/dl, wohingegen er bei den Patienten, denen innerhalb eines Tages Blut entnommen wurde, einen Median von 4,5 mg/dl aufweist (Tabelle 10).

Tabelle 10: Lp(a)-Plasmaspiegel bei Patienten mit akutem Hörsturz in Abhängigkeit vom Zeitraum zwischen Symptombeginn und Blutuntersuchung

<b>Lp(a)-Spiegel [mg/dl]</b>	<b>1 Tag (n = 24)</b>	<b>2-7 Tage (n = 21)</b>	<b>8-17 Tage (n = 12)</b>	<b>&gt; 17 Tage (n = 11)</b>
<b>Median</b>	4,5	7	5	9
<b>unteres Quartil</b>	2	2	2,5	2
<b>oberes Quartil</b>	13,5	15	17,5	29

Die übrigen Plasmalipoproteine, Fibrinogen, Harnsäure und Glucose weisen bezüglich der Abhängigkeit von dem Zeitraum zwischen Symptombeginn und Blutentnahme keine signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 11).

Tabelle 11: Laborparamter bei Patienten mit akutem Hörsturz in Abhängigkeit vom Zeitraum zwischen Symptombeginn und Blutuntersuchung

<b>Akuter Hörverlust</b>	<b>1 Tag (n = 24) Mittelwert [mg/dl]</b>	<b>2-7 Tage (n = 21) Mittelwert [mg/dl]</b>	<b>8-17 Tage (n = 12) Mittelwert [mg/dl]</b>	<b>&gt; 17 Tage (n = 11) Mittelwert [mg/dl]</b>
<b>Triglyceride</b>	162,5	135,6	154,8	145,6
<b>Gesamtchol.</b>	222,1	222,9	188,4	219,6
<b>LDL</b>	131	140,1	101,2	132,5
<b>HDL</b>	54,5	56,4	54,4	58,1
<b>Apo B 100</b>	96,5	91,4	80	92,7
<b>Apo A1</b>	140,9	136,5	141,7	144,4
<b>Fibrinogen</b>	3,2	3,2	3	3,1
<b>Harnsäure</b>	5,2	5,4	5,1	5
<b>Glucose</b>	105,1	97,8	124,2	105,5

### 3.5 Lp(a) und Plasmalipoproteine beim Tinnitus

Die Patienten mit Tinnitus ohne Hörverlust weisen bezüglich dem Lp(a)-Plasmaspiegel keine signifikanten Unterschiede gegenüber dem Kontrollkollektiv auf. Der Median des Lp(a)-Spiegels beträgt bei den Patienten mit Tinnitus 3 mg/dl und bei den Kontrollen 3,5 mg/dl (Tabelle 12).

Tabelle 12: Lp(a)-Plasmapiegel bei Patienten mit Tinnitus ohne Hörsturz

P = Patienten; K = Kontrollen

Kollektiv	Parameter [mg/dl]	Anzahl	Median		unteres Quartil		oberes Quartil	
			P	K	P	K	P	K
Tinnitus	Lp(a)	12	3	3,5	2	2	8	7

Bei den Plasmalipoproteinen der an Tinnitus leidenden Patienten ist der Gesamtcholesterinwert auffällig. Der Mittelwert des Gesamtcholesterin-Plasmaspiegels beträgt bei den Patienten 207 mg/dl gegenüber 175,25 mg/dl bei dem Kontrollkollektiv. Nach dem Student t-Test ergibt sich ein  $p = 0,06$  und die statistische Signifikanz wird nur knapp verfehlt.

Die restlichen Plasmalipoproteine der Patienten wie Triglyceride, LDL-Cholesterin, Apo B 100, HDL-Cholesterin und Apo A1 weisen gegenüber der Kontrollgruppe keine Auffälligkeiten auf.

### 3.6 Apo E-Isoformen bei akutem Hörsturz und Tinnitus

Die Verteilung der Apo E-Allele weist weder bei den Patienten mit akutem Hörsturz noch bei denen mit Tinnitus signifikante Unterschiede zu den jeweiligen Kontrollgruppen auf.

Das Allel  $\epsilon 3$  tritt bei den Patienten mit akutem Hörverlust mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,706 im Kontrollkollektiv von 0,827 auf. Am zweithäufigsten findet man das Allel  $\epsilon 4$  mit einer Häufigkeit von 0,169 in dem Patientenkollektiv bzw. 0,112 im Kontrollkollektiv. Am seltensten ist das Allel  $\epsilon 2$  mit einer Häufigkeit von 0,125 bei den Patienten und 0,06 in der Kontrollgruppe (Tabelle 13).

Tabelle 13: Apo E-Allelhäufigkeit bei Patienten mit akutem Hörsturz und Kontrollen

Apo E Allelhäufigkeit	Patienten (n = 68)	Kontrollen (n = 58)
$\epsilon 2$	0,125	0,06
$\epsilon 3$	0,706	0,827
$\epsilon 4$	0,169	0,112

Das Kollektiv der an Tinnitus erkrankten Personen und deren Kontrollen weisen eine ähnliche Verteilung der Apo E-Allele auf (Tabelle 14).

Tabelle 14: Apo E-Allelhäufigkeit bei Patienten mit Tinnitus ohne Hörsturz und Kontrollen

<b>Apo E Allelhäufigkeit</b>	<b>Patienten (n = 12)</b>	<b>Kontrollen (n = 11)</b>
<b>ε2</b>	0,083	0,136
<b>ε3</b>	0,708	0,727
<b>ε4</b>	0,208	0,136

### 3.7 Polymorphismus des LPL-Gens bei akutem Hörsturz und Tinnitus

Die Patienten mit akutem Hörsturz weisen im Promoter (--93) und Exon 2 (Asp9Asn) des LPL-Genes keine Mutation auf.

Im Exon 6 (Asn291Ser) ist bei einem Patienten eine Mutation vorhanden. Die Häufigkeit beträgt damit 0,015.

Im Exon 9 (Ser447X) haben 14 Patienten eine Mutation, was einer Häufigkeit von 0,206 entspricht. Von diesen 14 Patienten sind drei (0,044) homozygote Träger und elf (0,162) heterozygote Träger jener Punktmutation.

Von den Patienten, die ausschließlich an einem Tinnitus litten, weist eine Person im Exon 9 (Ser447X) eine heterozygote Mutation auf (Tabelle 15).

Tabelle 15: Mutationshäufigkeit des LPL-Gens bei Patienten mit akutem Hörsturz und Tinnitus ohne Hörsturz

<b>Mutationshäufigkeit des LPL-Gens</b>	<b>Akuter Hörsturz (n = 68)</b>	<b>Tinnitus (n = 12)</b>
<b>Promoter (--93)</b>	0	0
<b>Exon 2 (Asp9Asn)</b>	0	0
<b>Exon 6 (Asn291Ser)</b>	0,015	0
<b>Exon 9 (Ser447X)</b>	0,206	0,083

### 3.8 Plasmaspiegel von Fibrinogen, Glucose und Harnsäure bei akutem

## Hörsturz und Tinnitus

Die Mittelwerte der Plasmapiegel von Fibrinogen, Glucose und Harnsäure liegen sowohl bei den Patienten mit akutem Hörverlust als auch bei denen mit Tinnitus im Referenzbereich.

Bei den Patienten mit akutem Hörsturz beträgt der Mittelwert des Fibrinogenplasmaspiegels 3,14 g/l, wobei vier Patienten (5,9 %) pathologisch erhöhte Werte aufweisen. Die Tinnituspatienten haben einen Mittelwert von 2,9 g/l und keine pathologisch erhöhten Blutwerte

an Fibrinogen (Tabelle 16)

Tabelle 16: Fibrinogenplasmaspiegel bei Patienten mit akutem Hörsturz und alleinigem Tinnitus

<b>Fibrinogen</b>	<b>Akuter Hörsturz Patienten (n = 68)</b>	<b>Tinnitus Patienten (n = 12)</b>
<b>Mittelwert [g/l]</b>	3,14	2,9
<b>Pathologisch erhöhte Werte [absolut/%]</b>	4/5,9	0/0
<b>Referenzbereich [g/l]</b>	1,5-4,5	

Der Mittelwert des Harnsäureplasmaspiegels beträgt bei den Patienten mit akutem Hörsturz 5,2 mg/dl. 32,3 % der Hörsturzpatienten weisen pathologisch erhöhte Werte auf. Die Patienten mit Tinnitus haben einen Mittelwert von 5,05 mg/dl, wobei bei 25% krankhaft erhöhte Plasmaspiegel vorliegen (Tabelle 17).

Tabelle 17: Harnsäureplasmaspiegel bei Patienten mit akutem Hörsturz und alleinigem Tinnitus

<b>Harnsäure</b>	<b>Akuter Hörsturz Patienten (n = 68)</b>	<b>Tinnitus Patienten (n = 12)</b>
<b>Mittelwert [g/l]</b>	5,2	5,05
<b>Pathologisch erhöhte Werte [absolut/%]</b>	22/32,3	3/25
<b>Referenzbereich [g/l]</b>	2,5-6	

Die Patientenkollektive mit akutem Hörsturz und alleinigem Tinnitus weisen Mittelwerte des Glucoseplasmaspiegels von 106,3 mg/dl bzw. 101,2 mg/dl auf. 4,4 % der Patienten mit akutem Hörverlust haben einen Diabetes mellitus, 8,3 % der Patienten mit Tinnitus (Tabelle 18).

Tabelle 18: Glucoseplasmaspiegel bei Patienten mit akutem Hörsturz und alleinigem Tinnitus

<b>Glucose</b>	<b>Akuter Hörsturz Patienten (n = 68)</b>	<b>Tinnitus Patienten (n = 12)</b>
<b>Mittelwert [mg/dl]</b>	106,3	101,2
<b>Pathologisch erhöhte Werte [absolut/%]</b>	3/4,4	1/8,3
<b>Referenzbereich [mg/dl]</b>	60-120	

## 4 Diskussion

### 4.1 Lipoprotein(a)

Lp(a) ist ein unabhängiger, genetisch determinierter Risikofaktor für die Atherosklerose. Klinische Studien zeigten, daß pathologisch erhöhte Lp(a)-Plasmaspiegel mit einem gesteigerten Risiko einhergehen, an einer Koronaren Herzkrankheit zu erkranken [Sandholzer et al. 1992, Ridker et al. 1993, Linden et al. 1998]. Die Rolle des Lp(a) in der Pathogenese der Atherosklerose ist noch nicht endgültig geklärt und Gegenstand laufender Forschung. Zum einen scheint Lp(a) durch einen thrombogenen zum anderen durch einen atherogenen Pathomechanismus die KHK mitzuverursachen [Hoff et al. 1988, Niendorf et al. 1990, Allen et al. 1998, Dangas 1998, Edelberg et al. 1998].

Neben viralen und autoimmunen Faktoren wird für die Ätiologie und Pathogenese des akuten Hörsturzes eine durch arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen der innenohrversorgenden Arterien hervorgerufene akute Ischämie der Cochlea diskutiert [Probst 1993]. Viele Autoren untersuchten daher den Einfluß kardiovaskulärer Risikofaktoren auf das Auftreten eines akuten Hörsturzes, ohne dabei gezielt das Lp(a) zu berücksichtigen [Friedrich u. Pilger 1981, Pruszewicz et al. 1983, Schmolke u. Hörmann 1990, Preyer et al. 1992, Ullrich et al. 1992, Ohinata et al. 1994, Suckfüll et al. 1997].

Lediglich zwei Arbeiten über das H.E.L.P.-Verfahren (Heparin-induzierte Extrakorporale LDL Präzipitation) schrieben bisher über Lp(a) im Zusammenhang mit dem akuten Hörsturz [Walch et al. 1996, Suckfüll et al. 1999]. Walch und Mitarbeiter therapierten fünf Hörsturzpatienten mit dem H.E.L.P.-Verfahren, nachdem die herkömmliche Infusionstherapie keine Erfolge gezeigt hatte. Vor und nach der H.E.L.P.-Therapie wurden folgende Laborparameter bestimmt: Lp(a), Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyceride, Fibrinogen, Plasmaviskosität, Vollblutviskosität und die red cell transmission time (RCTT). Es kam bei allen Patienten zu einer deutlichen Abnahme der Plasmalipoproteine sowie des Fibrinogen, zu einer Verbesserung der blutrheologischen Parameter und zu einer Verbesserung des Hörvermögens. Suckfüll und Mitarbeiter verglichen 18 Patienten, die mit H.E.L.P. behandelt wurden, mit neun Patienten, die einer herkömmlichen Therapie unterzogen wurden. Die Plasmaspiegel von Lp(a), LDL und Fibrinogen wurden durch H.E.L.P. signifikant gesenkt, und die Plasmaviskosität sowie die Erythrozytenaggregation

verbessert. Die 18 mit H.E.L.P. therapierten Patienten erlangten eine bessere Wiederherstellung des Hörvermögens als die übrigen Probanden.

Im Gegensatz zu diesen beiden Studien untersucht die vorliegende Arbeit gezielt den Lp(a)-Plasmaspiegel bei Patienten mit einem akuten Hörsturz und vergleicht diese Werte mit denen einer gesunden Kontrollgruppe. Die vorliegende Untersuchung zeigt bei Patienten mit einem akuten Hörsturz im Vergleich mit der Kontrollgruppe einen erniedrigten Lp(a)-Plasmaspiegel (Mdn = 5 mg/dl vs. Mdn = 8 mg/dl).

Die Arbeiten von Walch und Suckfüll lassen den Schluß zu, daß das H.E.L.P.-Verfahren in der Therapie des akuten Hörsturzes den herkömmlichen Verfahren überlegen ist. Bezüglich des Lp(a) könnte man vermuten, daß unter anderem durch ein Absenken des Lp(a)-Plasmaspiegels mittels H.E.L.P. der akute Hörsturz gebessert würde. Jedoch können die Autoren keine Aussage darüber treffen, ob das Lp(a) im Blut der Hörsturzpatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht oder erniedrigt ist, da keine entsprechenden Kontrollwerte vorhanden sind. Zudem werden neben dem Lp(a)-Wert durch das extrakorporale Filtrationsverfahren zahlreiche andere Plasmalipoproteine und blutrheologische Parameter beeinflusst, deren Veränderungen im Einzelnen bereits einen Therapieerfolg bewirken könnten. Daher ist es fraglich, ob die Erniedrigung des Lp(a)-Plasmaspiegels den Therapieerfolg herbeiführt. Weiterhin operieren beide Studien mit relativ niedrigen Patientenzahlen von fünf und 18. Ein anderer Punkt, der die Aussagekraft jener H.E.L.P.-Studien in bezug auf Lp(a) einschränkt, ist die Meßmethode für Lp(a). Walch verwendete die Elektroimmunodiffusion, bei Suckfüll wird das Verfahren im Paper nicht erwähnt.

Da die Lp(a)-Messung technisch nicht einfach ist, wurde zur Erhöhung der Validität der Ergebnisse der Lp(a)-Plasmaspiegel in dieser Studie durch zwei verschiedene Methoden bestimmt. Zum einen bediente man sich der Nephelometrie, zum anderen dem ELISA. Die hohe Korrelation zwischen den nephelometrisch gemessenen Lp(a) Plasmaspiegeln und den durch ELISA ermittelten Werten von  $r = 0,93$  garantiert die Validität der Lp(a)-Messung und schließt methodische Fehler weitestgehend aus.

Diese Studie zeigt, daß der Lp(a)-Plasmaspiegel in der akuten Phase des plötzlichen Hörverlustes erniedrigt ist. Es gibt zwei Möglichkeiten, dieses Resultat zu interpretieren. Zum einen könnte eine individuell genetisch determinierte niedrige Konzentration von Lp(a) im Blut zu einem akuten Hörsturz prädisponieren, zum anderen könnte es sich um eine temporäre Absenkung des Lp(a)-Plasmaspiegels im Rahmen des akuten

Krankheitsgeschehens handeln. Für eine Vorübergehende Erniedrigung des Lp(a)-Wertes würde das Ergebnis der vorliegenden Arbeit bezüglich der Veränderung des Lp(a)-Plasmaspiegels in Abhängigkeit vom Zeitraum zwischen Symptombeginn und Blutuntersuchung sprechen.

Der Lp(a)-Plasmaspiegel jedes einzelnen Individuums ist sehr konstant und durch äußere Einflüsse kaum zu verändern. Er ist hauptsächlich genetisch determiniert [Sing et al. 1974]. Neuere Untersuchungen propagieren jedoch die Zugehörigkeit des Lp(a) zu den sogenannten Akute-Phase-Proteinen. Die Plasmakonzentration von Lp(a) soll durch eine Entzündung beeinflusst werden [Lippi et al. 1997, Zimmermann et al. 1999, Mooser et al. 2000].

Lippi und Mitarbeiter lösten bei neun Personen durch eine Biphosphonatinfusion eine Akute-Phase-Reaktion aus und ermittelten vor und nach der Biphosphonatverabreichung die Plasmaspiegel von Lp(a), C reaktivem Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Apo A1 und Apo B. Die Plasmakonzentration von Lp(a) und CRP sowie die BSG nahmen signifikant zu, die von Apo A1 und Apo B wurde leicht gemindert. Zimmermann und Mitarbeiter untersuchten bei 280 Hämodialysepatienten die Blutwerte von Apo A1, Apo B, Lp(a), Fibrinogen, Serumalbumin, CRP und Serumamyloid A (SAA). Bei nahezu der Hälfte der Patienten stellte man erhöhte CRP- und SAA-Werte fest. Jenes Patientenkollektiv wiederum zeigte höhere Plasmaspiegel an Lp(a) und Fibrinogen sowie niedrigere Plasmaspiegel an Apo A1 und Serumalbumin als die Patienten mit normalen CRP- und SAA-Werten. Das Vorhandensein von erhöhten Lp(a)-Werten beschränkte sich auf Patienten, die eine hochmolekulare Isoform des Apo(a) aufwiesen. Aufgrund dieser Ergebnisse halten beide Forschungsgruppen das Lp(a) für ein positives Akute-Phase-Protein. Im Gegensatz dazu zeigte eine Arbeit von Mooser und Mitarbeitern, daß sich Lp(a) im Sinne eines negativen Akute-Phase-Proteins verhält. Bei neun Patienten mit einer Sepsis und vier Patienten mit schweren Verbrennungen sank der Lp(a)- und LDL-Plasmaspiegel wohingegen fast spiegelbildlich dazu das CRP anstieg. Von den fünf überlebenden Patienten wiesen alle einen Wiederanstieg des Lp(a) im Blut nach 16 bis 18 Monaten auf.

In Vorliegender Untersuchung sind die Lp(a)-Plasmaspiegel der Patienten, deren Blut mehr als 17 Tage nach Krankheitsausbruch analysiert wurde, deutlich höher als die der übrigen Probanden. Alle anderen Laborparameter zeigen keine Beeinflussung durch den Zeitraum zwischen Krankheitsbeginn und Blutanalyse.

Dieses Ergebnis läßt vermuten, daß Lp(a) nur in einem begrenzten Zeitraum nach akutem Hörsturz erniedrigt ist und sich darauf wieder normalisiert.

Durch die Erkenntnisse dieser Studie und die Arbeit von Mooser und Mitarbeitern an den Sepsis- und Verbrennungspatienten kann vermutet werden, daß der erniedrigte Lp(a)-Plasmaspiegel in der akuten Phase des plötzlichen Hörverlustes durch eine Reaktion des Lp(a) auf die Krankheit im Sinne eines negativen Akute-Phase-Proteins bedingt ist.

Problematisch ist, daß bisher bei allen Untersuchungen inklusive der vorliegenden Studie zur Klärung, ob Lp(a) ein Akute-Phase-Protein ist oder nicht, mit relativ geringen Patientenzahlen ( $n < 100$ ) operiert wurde.

Um die Vermutung zu erhärten, daß Lp(a) nur in der akuten Phase des plötzlichen Hörverlustes erniedrigt ist, müßte bei allen Patienten in einem hörsturzfreien Intervall erneut der Lp(a)-Plasmaspiegel bestimmt werden, um ihn mit den bereits erhobenen Daten zu vergleichen.

## **4.2 Plasmalipoproteine**

Aufgrund der Hypothese, daß der akute Hörsturz durch eine Mikrozirkulationsstörung auf dem Boden arteriosklerotischer Veränderungen der Arteria labyrinthi hervorgerufen wird, untersuchten einige Autoren den Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und dem akuten Hörsturz. Die Ergebnisse allerdings sind konträr [Friedrich u. Pilger 1981, Pruszewicz et al. 1983, Friedrich u. Wolf 1984, Hesse u. Hesch 1986, Schmolke u. Hörmann 1990, Preyer et al. 1992, Ullrich et al. 1992, Ohinata et al. 1994, Suckfüll et al. 1997].

In vorliegender Untersuchung haben die Patienten mit akutem Hörsturz statistisch signifikant erhöhte Plasmaspiegel an Gesamtcholesterin und Triglyceriden.

Dagegen fanden Ullrich und Mitarbeiter bei einer prospektiven Studie an 34 Hörsturzpatienten keine erhöhten Fettwerte im Blut [Ullrich et al. 1992]. Allerdings existierte keine Kontrollgruppe und die erhobenen Daten wurden mit den allgemein gültigen Normalwerten verglichen, was die Aussagekraft des Ergebnisses einschränkt. Eine weitere prospektive Studie von Preyer und Mitarbeitern an 135 Hörsturzpatienten stellte ebenfalls bei dem Vergleich mit 135 Kontrollpersonen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Plasmalipoproteinen und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren fest [Preyer et al. 1992]. Ein Grund für das zu der vorliegenden Studie diskordante Ergebnis könnte darin begründet sein, daß die Kontrollpersonen zu einem großen Teil an entzündlichen Erkrankungen litten. Eine Veränderung deren Plasmaspiegel an Lipiden und Lipoproteinen

wäre denkbar [Lippi et al. 1997, Mooser et al. 2000]. Schmolke und Mitarbeiter kamen durch ihre Untersuchung zu dem Ergebnis, daß die Hörsturzbereitschaft durch eine Hyperurikämie und Hyperglykämie gesteigert würde [Schmolke u. Hörmann 1990]. Allerdings handelte es sich um eine retrospektive Studie ohne Kontrollkollektiv.

Es gibt jedoch auch Arbeiten, welche eine positive Korrelation zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und akutem Hörsturz herstellen, was zum Teil durch die aktuellen Ergebnisse dieser Arbeit gestützt wird. Pruszewicz und Mitarbeiter fanden bei 42 Hörsturzpatienten verglichen mit den Normalwerten der Bevölkerung erhöhte Plasmaspiegel an Plasmalipoproteinen [Pruszewicz 1983]. Friedrich propagierte in einer prospektiven Studie mit 49 Patienten gesteigerte LDL-Werte im Blut von Hörsturzpatienten [Friedrich u. Pilger 1981]. Allerdings umfaßte das Patientenkollektiv auch Personen mit M. Ménière, Vertigo und sensoneuraler Schwerhörigkeit. Eine Arbeit aus Japan ermittelte eine vermehrte Blut- und Plasmaviskosität bei 51 Patienten mit akutem Hörsturz im Vergleich mit einer Kontrollgruppe [Ohinata 1994]. Es ist bekannt, daß erhöhte Lipoprotein- und Cholesterinplasmaspiegel in der Lage sind, die Blut- und Plasmaviskosität zu steigern [Dintenfass u. Kammer 1977, Sepowitz et al. 1981, Kanakaraj u. Singh 1989]. Somit könnte der Grund für die veränderte Blut- und Plasmaviskosität der Hörsturzpatienten darin liegen, daß die Lipoproteinspiegel erhöht sind.

Eine Arbeit von Suckfüll und Mitarbeitern ermittelte für Patienten mit akutem Hörsturz signifikant erhöhte Werte für Plasmaviskosität, Erythrozytenaggregation, Fibrinogen sowie Gesamtcholesterin [Suckfüll et al. 1997]. Es wurden prospektiv die Blutwerte von 23 Hörsturzpatienten mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Bezüglich des Gesamtcholesterins kommt diese Studie zu dem gleichen Ergebnis wie die vorliegende. Der Triglyceridplasmaspiegel wurde bei Suckfüll und Mitarbeitern nicht gemessen.

Alle Untersuchungen, die keinen Zusammenhang zwischen erhöhten Plasmaspiegeln an Plasmalipoproteinen und akutem Hörsturz feststellen konnten, weisen methodische Schwächen auf. Sie wurden entweder retrospektiv durchgeführt, hatten keine Kontrollgruppe oder die Probanden der Kontrollgruppe litten zu einem großen Teil an Entzündungen im Kopf-Hals-Bereich [Schmolke u. Hörmann 1990, Preyer et al. 1992, Ullrich et al. 1992]. Die Arbeiten, welche wie die vorliegende Studie mehr als 20 Patienten aufwiesen, prospektiv durchgeführt wurden und ein Kontrollkollektiv hatten, kamen zu dem Ergebnis, daß bei Hörsturzpatienten entweder Lipide im Blut erhöht oder blutheologische Parameter verändert

sind [Friedrich u. Pilger 1981, Pruszewicz et al. 1983, Ohinata et al. 1994, Suckfüll et al. 1997].

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte läßt sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie folgern, daß zumindest bei einem Teil der Hörsturzpatienten wahrscheinlich erhöhte Plasmaspiegel von Gesamtcholesterin und Triglyceriden für die Krankheitsgenese mitverantwortlich sind. Somit ließe sich in Zukunft durch eine diätetische bzw. medikamentöse Absenkung der Gesamtcholesterin- und Triglyceridplasmaspiegel das Risiko für das Auftreten oder Wiederauftreten eines akuten Hörsturzes reduzieren.

### **4.3 Tinnitus**

Ein Tinnitus kann isoliert oder in Zusammenhang mit einem Hörverlust auftreten. Meist handelt es sich dabei um eine Schädigung der Haarzellen mit den gleichen Ursachen wie für eine Schallempfindungsschwerhörigkeit [Lenarz 1998]. Seltener ist der Hörnerv oder der zentrale Bereich des Hörsystems betroffen.

Der Zusammenhang zwischen einem isolierten Tinnitus, der nicht mit einem Hörverlust einhergeht, und Fettstoffwechselfparametern ist bisher nicht untersucht worden.

In dieser Studie zeigt sich bei den Patienten, die an einem Tinnitus ohne begleitenden Hörverlust litten, weder eine signifikante Erhöhung an Triglyceriden und Gesamtcholesterin im Blut noch eine Erniedrigung des Lp(a)-Plasmaspiegels, wie dies bei den Hörsturzpatienten der Fall ist.

Dieses Ergebnis läßt vermuten, daß sich Ätiologie und Pathophysiologie von akutem Hörsturz sowie alleinigem Tinnitus unterscheiden. Im Gegensatz zum akuten Hörsturz scheinen erhöhte Plasmaspiegel an Triglyceriden und Gesamtcholesterin nicht für einen Tinnitus zu prädisponieren. Auch hat der Tinnitus keinen Einfluß auf den Lp(a)-Plasmaspiegel. Allerdings haben die Ergebnisse der vorliegenden Studie insofern einen eingeschränkten Aussagewert, als daß die Untersuchungen bezüglich isoliertem Tinnitus an lediglich zwölf Personen durchgeführt wurden.

### **4.4 Apolipoprotein E**

Apolipoprotein E kommt im Plasma in mehreren Isoformen vor. Dieser genetisch bedingte Polymorphismus beeinflusst den Abbau von Lipoproteinen und wirkt sich dadurch auf die Plasmakonzentration der Lipoproteine aus [Karadi u. Kostner 1990].

Es ist bisher nicht untersucht worden, ob der Einfluß von ApoE-Isoformen auf Dyslipoproteinämien in der Ätiopathogenese des akuten Hörsturzes und des Tinnitus eine Rolle spielt.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß weder bei akutem Hörsturz noch beim isolierten Tinnitus im Vergleich zum Kontrollkollektiv eine unterschiedliche Verteilung der Apo E-Allele vorliegt. Selbiges gilt für die Apo E-Genotypen. Auch eine Gegenüberstellung der Apo E-Allelverteilung unserer Patienten mit denen von 1031 Personen aus Deutschland kommt zu dem gleichen Ergebnis [Utermann et al. 1982].

Daher läßt sich ein Zusammenhang zwischen einer durch Apo E-Isoformen hervorgerufenen Dyslipoproteinämie und der Genese des akuten Hörsturzes und des Tinnitus weitestgehend ausschließen.

## 4.5 Lipoproteinlipase

Die Lipoproteinlipase spielt vor allem eine zentrale Rolle im Fettstoffwechsel. Sie spaltet im Blut aus den Triglyceriden, die in Chylomikronen und VLDL enthalten sind, Fettsäuren ab. Punktmutationen im Gen der Lipoproteinlipase können zu Struktur- sowie Funktionsveränderungen des Enzymes führen und konsekutiv die Plasmaspiegel an Triglyceriden und Cholesterin beeinflussen [Gehrisch 1999].

Bis dato ist die Häufigkeit an Punktmutationen im Gen der Lipoproteinlipase bei Patienten mit akutem Hörsturz bzw. Tinnitus nicht untersucht worden.

Im Vergleich mit Kollektiven, die eine normale Plasmalipoproteinkonzentration im Blut aufweisen, haben die Patienten mit akutem Hörsturz oder Tinnitus dieser Studie kein vermehrtes Auftreten an Punktmutationen (--93, Asp9Asn, Asn291Ser und Ser447X) im Lipoproteinlipasegen.

Von den Hörsturzpatienten weist lediglich eine Person eine Punktmutation im Exon 6 (Asp9Asn) auf, was einer Mutationshäufigkeit von 0,015 entspricht. In einer gesunden Population tritt jene genetische Variation mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,038 auf [Fisher et al. 1997]. Das Kollektiv mit akutem Hörsturz weist im Exon 9 (Ser447X) eine Mutationshäufigkeit von 0,162 (heterozygote Träger) auf. Dies entspricht etwa der Wahrscheinlichkeit für jene Mutation in der Normalbevölkerung (0,152) [Fisher et al. 1997]. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie bezüglich der klinisch relevanten Polymorphismen des LPL-Gens bei akutem Hörsturz bzw. Tinnitus läßt sich folgern, daß die

signifikant erhöhten Plasmaspiegel an Triglyceriden und Gesamtcholesterin im Blut der Patienten mit akutem Hörsturz nicht durch die oben genannten Mutationen der Lipoproteinlipase bedingt sind.

#### **4.6 Fibrinogen, Harnsäure und Diabetes mellitus**

Zu den Faktoren, die das Auftreten einer Atherosklerose begünstigen, zählen erhöhte Fibrinogenplasmaspiegel [Yarnell et al. 1991]. Gesteigerte Fibrinogenwerte im Blut führen zu einem Anstieg der Blut- und Plasmaviskosität [Dintenfass u. Kammer 1977].

Diese Eigenschaften des Fibrinogen lassen hypothetisch eine Beteiligung bei der Entstehung des akuten Hörsturzes vermuten. Einen indirekten Hinweis dafür liefern zwei Studien, die das H.E.L.P.-Verfahren als Therapie für den akuten Hörsturz untersucht haben [Walch et al. 1996, Suckfüll et al. 1999]. Durch die H.E.L.P.-Therapie kam es unter anderem zu einer Senkung des Fibrinogenplasmaspiegels und zu einer Verbesserung der Blutrheologie. Somit könnte der Therapieerfolg des H.E.L.P.-Verfahrens bei akutem Hörsturz in der Reduktion des Fibrinogen im Patientenblut liegen.

Wiederum Suckfüll und Mitarbeiter stellten in einer weiteren Studie bei 23 Hörsturzpatienten neben einer Hypercholesterinämie diskret erhöhte Fibrinogenplasmaspiegel im Vergleich mit einer Kontrollgruppe fest [Suckfüll et al. 1997]. Der Mittelwert des Fibrinogenplasmaspiegels wies bei den Hörsturzpatienten einen Wert von 3,09 g/l auf, bei den Kontrollpersonen nur 2,89 g/l.

Bei einer umfangreichen epidemiologischen Untersuchung, an der 1989/90 1840 Männer und 1784 Frauen zwischen 25 und 64 Jahren teilnahmen, betrug der Mittelwert des Fibrinogenplasmaspiegels 3,8 g/l [Tuut u. Hense 2001].

In dieser Studie beträgt der Mittelwert des Fibrinogenplasmaspiegels 3,14 g/l bei den Hörsturzpatienten. 5,9 % der Patienten mit akutem Hörsturz weisen pathologisch erhöhte Fibrinogenwerte auf. Bei den Tinnituspatienten hat keiner krankhaft erhöhte Fibrinogenplasmaspiegel und der Mittelwert beträgt 2,9 g/l. Im Kontrollkollektiv wurde Fibrinogen nicht gemessen.

Vergleicht man den Mittelwert des Fibrinogenplasmaspiegels der vorliegenden Studie mit den epidemiologischen Daten (Mittelwert = 3,14 g/dl vs. Mittelwert = 3,8 g/l), so spricht diese Gegenüberstellung dafür, daß Personen mit akutem Hörsturz keine erhöhten

Fibrinogenplasmaspiegel aufweisen. Die Tatsache, daß in vorliegender Studie lediglich 5,9 % der Patienten mit akutem Hörsturz einen pathologisch erhöhten Fibrinogenwert haben, unterstreicht diese Interpretation. Es ist auch zu bedenken, daß Suckfüll in seiner Arbeit mit 23 Hörsturzpatienten eine geringe, nicht statistisch signifikante Erhöhung der Fibrinogenplasmaspiegel im Hörsturzkollektiv ausmachte [Suckfüll et al. 1997]. Andererseits ist die Aussagekraft dieser Arbeit in Bezug auf das Fibrinogen insofern eingeschränkt, als daß Fibrinogen in der Kontrollgruppe nicht gemessen wurde.

Somit kann mit Hilfe der bis dato erhobenen Daten die Rolle des Fibrinogen bei plötzlichem Hörverlust nicht abschließend aufgezeigt werden. Zur weiteren Klärung dieser Frage müßten im Kontrollkollektiv dieser Studie die Fibrinogenplasmaspiegel bestimmt werden.

Ähnlich wie Fibrinogen begünstigen erhöhte Harnsäureplasmaspiegel die Entstehung einer Atherosklerose [Wannamethee et al. 1997]. Der Harnsäureplasmaspiegel von Hörsturzpatienten ist bisher in mehreren Studien kontrovers diskutiert worden. Hesse und Wilke fanden in ihren prospektiven Arbeiten keine erhöhten Harnsäureplasmaspiegel bei Hörsturzpatienten vor [Wilke et al. 1977, Hesse u. Hesch 1986]. In einer prospektiven Studie von Friedrich und einer retrospektiven von Schmolke dagegen war die Harnsäure in dem Blut von Patienten mit akutem Hörsturz im Vergleich mit Literaturwerten erhöht [Friedrich u. Wolf 1984, Schmolke u. Hörmann 1990]. In vorliegender Arbeit beträgt der Mittelwert des Harnsäureplasmaspiegels im Hörsturzkollektiv 5,2 mg/dl und deckt sich mit den Ergebnissen von Wilke. Hier betrug der Mittelwert bei 45 Hörsturzpatienten 5,3 mg/dl, der einer Kontrollgruppe 5,4 mg/dl. Jene Studie hat von den bisher publizierten den höchsten Aussagewert, da sie prospektiv durchgeführt wurde, und die Daten mit einer Kontrollgruppe verglichen wurden.

Somit ist vor dem Hintergrund der aktuellen Arbeit sowie der von Wilke wahrscheinlich, daß erhöhte Harnsäureplasmaspiegel keine Rolle in der Ätiopathogenese des akuten Hörsturzes spielen.

Zu den Hauptrisikofaktoren der Atherosklerose zählt der Diabetes mellitus [Kannel 1979]. Bisher untersuchten mehrere Studien den Blutzucker bei Hörsturzpatienten.

Schmolke und Mitarbeiter stellten retrospektiv bei 128 von 412 Hörsturzpatienten (31,1 %) eine Hyperglykämie (Nüchternblutzucker über 110 mg/dl oder manifester Diabetes mellitus) fest [Schmolke u. Hörmann 1990]. Verglichen mit den Ergebnissen des Spandauer

Gesundheitstest, einer epidemiologischen Studie, bei der 176 von 1195 Männern (14,7 %) und 207 von 1949 Frauen (10,6 %) pathologisch erhöhte Glucoseplasmaspiegel aufwiesen, zeigten die Patienten mit akutem Hörsturz erhöhte Werte im Vergleich zur Normalbevölkerung [Schoknecht 1985]. In einer prospektiven Studie von Wilke wurde bei 65 % der Hörsturzpationen ein pathologischer Glucose-Toleranztest nachgewiesen, wohingegen nur 4,8 % der Kontrollgruppe krankhaft erhöhte Glucoseplasmaspiegel aufzeigten [Wilke et al. 1977]. Auch Friedrich und Hesse wiesen in ihren Arbeiten ein häufigeres Auftreten eines Diabetes mellitus bei Hörsturzpationen als bei Normalhörenden nach [Friedrich u. Wolf 1984, Hesse u. Hesch 1986].

Dagegen konnte eine jüngere prospektive Studie von Preyer und Mitarbeitern an 135 Hörsturzpationen einen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und akutem Hörsturz nicht feststellen [Preyer et al. 1992]. Hier litten 4,4 % der Hörsturzpationen und 5,9 % der Kontrollpersonen an einem Diabetes mellitus.

In der vorliegenden Studie haben drei von 68 Hörsturzpationen (4,4 %) einen Diabetes mellitus. Im Kontrollkollektiv wurde der Blutzuckerspiegel nicht bestimmt. Das Ergebnis dieser Arbeit deckt sich mit dem von Preyer und Mitarbeitern. Verglichen mit den Daten des Spandauer Gesundheitstest, mit einem Diabetes mellitus-Anteil von 14,7 % bei Männern und 10,6 % bei Frauen, haben die Patienten mit akutem Hörsturz sogar niedrigere Glucoseplasmaspiegel als die Normalbevölkerung [Schoknecht 1985].

Die Angaben in der Literatur über Blutzuckerspiegel bei akutem Hörsturz sind widersprüchlich, ohne daß sich wesentliche methodische Unterschiede als Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse finden lassen.

Das Resultat dieser Studie spricht jedoch dafür, daß erhöhte Glucoseplasmaspiegel nicht für einen akuten Hörsturz prädisponieren. Zusammenfassend können Glucosestoffwechselstörungen demnach wahrscheinlich nicht als Risikofaktor für einen plötzlichen Hörverlust gelten.

#### **4.7 Übergewicht, arterieller Hypertonus und Nikotinabusus**

Weitere Faktoren, die in der Ätiopathogenese der Atherosklerose eine Rolle spielen, sind Übergewicht, arterieller Hypertonus und Nikotinabusus [Kannel 1979].

Zwei Arbeiten aus den Achtziger Jahren propagierten bei Hörsturzpationen ein im Durchschnitt erhöhtes Körpergewicht im Vergleich zur Normalbevölkerung [Friedrich u. Wolf 1984, Hesse u. Hesch 1986]. Allerdings wurden die Messungen nicht mit denen einer Kontrollgruppe verglichen, sondern mit Literaturwerten. Schmolke und Hörmann dagegen konnten in einer retrospektiven Studie an 412 Patienten dieses Ergebnis nicht bestätigen [Schmolke u. Hörmann 1990]. Auch Preyer und Mitarbeiter wiesen bei 135 Hörsturzpationen im Vergleich mit einer Kontrollgruppe kein erhöhtes Körpergewicht für die Patienten nach [Preyer et al. 1992].

In der vorliegenden Studie haben 8,8 % der Patienten mit akutem Hörsturz einen BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. Verglichen mit den Ergebnissen einer epidemiologischen Studie, bei der 2330 Personen von 1991-1994 in Ostdeutschland unter anderem auf Körpergewicht, Bluthochdruck und Nikotinabusus untersucht worden sind (MONICA Untersuchung), liegt der Anteil an übergewichtigen Patienten im Hörsturzkollektiv sogar deutlich unter dem der Normalbevölkerung [Heinemann 1998]. Hier wiesen 18 % der Probanden einen BMI > 30kg/m<sup>2</sup> auf.

Dieses Ergebnis bestätigt die Arbeit von Preyer, daß ein erhöhtes Körpergewicht nicht als Risikofaktor für einen akuten Hörsturz zu werten ist [Preyer et al. 1992].

Dieselben Studien, die ein erhöhtes Körpergewicht für den akuten Hörsturz mitverantwortlich machten, fanden auch gesteigerte Blutdrücke bei Hörsturzpationen [Friedrich u. Wolf 1984, Hesse u. Hesch 1986]. Diesem Ergebnis widersprechen die Arbeiten von Schmolke und Preyer [Schmolke u. Hörmann 1990, Preyer et al. 1992]. Sie fanden keine erhöhten Blutdruckwerte bei den Personen mit akutem Hörsturz im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv bzw. zu Literaturwerten. In der vorliegenden Studie haben 23,5 % der Hörsturzpationen systolische Blutdruckwerte über 140 mmHg. Bei Preyer lag der Anteil von Personen mit einem Bluthochdruck an dem Hörsturzkollektiv bei 21,5 %. Die MONICA-Untersuchung ergab eine Hypertoniehäufigkeit von 29,4 % bei Männern und Frauen zwischen 25 und 64 Jahren in Ostdeutschland [Heinemann 1998]. Vergleicht man das Ergebnis dieser Arbeit mit dem von jüngeren Hörsturzstudien und epidemiologischen Studien, so kommt man zu der Erkenntnis, daß Hörsturzpationen keine höheren Blutdrücke aufweisen als die Normalbevölkerung.

Bezüglich des Nikotinabusus existierte bis dato nur eine wissenschaftliche Veröffentlichung mit einem höheren Anteil an Rauchern bei Personen mit akutem Hörsturz im Vergleich zur Normalbevölkerung [Hesse u. Hesch 1986]. Friedrich und Schmolke, die ebenfalls ihre Daten mit epidemiologischen Literaturwerten verglichen, konnten diese Erkenntnis in ihren Arbeiten nicht bestätigen [Friedrich u. Wolf 1984, Schmolke u. Hörmann 1990]. Auch die prospektive Studie an 135 Patienten von Preyer und Mitarbeitern wies keinen Zusammenhang zwischen akutem Hörsturz und Nikotinabusus nach [Preyer et al. 1992]. Hier betrug der Raucheranteil im Hörsturzkollektiv 29,6 %, im Kontrollkollektiv 34,8 %. In der vorliegenden Studie ist der Anteil an Rauchern im Patientenkollektiv mit 39,7 % sehr hoch. Von den Männern weisen 39,5 %, von den Frauen sogar 40 % einen Nikotinabusus auf. Verglichen mit epidemiologischen Daten aus Ostdeutschland, die zwischen 1991 und 1994 erhoben worden sind, ist der Raucheranteil im Hörsturzkollektiv signifikant erhöht [Heinemann 1998]. Hier lag der Raucheranteil insgesamt bei 26,27 %. Jedoch ist die Aussagekraft eingeschränkt, da Literaturwerte zum Vergleich herangezogen werden und kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe erfolgt, weil eine Raucheranamnese im Kontrollkollektiv nicht erhoben werden konnte.

## **4.8 Ausblick**

Auf Basis der bisher publizierten Literatur und der vorliegenden Arbeit prädisponieren wahrscheinlich hohe Plasmaspiegel an Gesamtcholesterin und Triglyceriden für das Auftreten eines akuten Hörsturzes. Auch scheinen Nikotinabusus und möglicherweise Hyperfibrinogenämie eine Rolle bei der Entstehung eines plötzlicher Hörverlustes zu spielen.

Diese Ergebnisse sprechen für die These, daß ein akuter Hörsturz durch eine Ischämie der Cochlea hervorgerufen wird. Hyperlipidämien und Nikotinabusus könnten zu arteriosklerotischen Veränderungen der A. labyrinthi führen bzw. durch eine Vasokonstriktion eine Ischämie bedingen. Erhöhte Fibrinogenplasmaspiegel dagegen könnten durch eine Verschlechterung der Blut- bzw. Plasmaviskosität eine Minderperfusion und konsekutiv eine Minderversorgung des Innenohres mit Sauerstoff bedingen.

Die Patienten mit einem akuten Hörsturz dieser Studie weisen niedrigere Lp(a)-Plasmaspiegel als ein gesundes Kontrollkollektiv auf. Als mögliche Erklärung für diese

Beobachtung kommt in Betracht, daß Lp(a) als negatives Akute-Phase-Protein reagieren könnte.

Um die Ergebnisse der vorliegenden Studie in Bezug auf Triglyceride und Gesamtcholesterin zu bekräftigen, wird derzeit an der Universitätsklinik Eppendorf in Hamburg das Patientenkollektiv mit akutem Hörsturz auf  $n > 100$  ausgedehnt. Um validere Aussagen über die Rolle des Fibrinogen bei akutem Hörsturz treffen zu können, wird der Fibrinogenplasmaspiegel im Kontrollkollektiv nachbestimmt. Zur Klärung der Frage, ob der Lp(a)-Plasmaspiegel bei akutem Hörsturz als Ausdruck einer die Krankheit bedingende Akute-Phase-Reaktion erniedrigt ist, wird bei den Patienten mit akutem Hörsturz das C-Reaktive-Protein (CRP) bestimmt. Desweiteren ist geplant, bei den Patienten mit akutem Hörsturz den Lp(a)-Plasmaspiegel in einem hörsturzfreien Intervall erneut zu bestimmen.

## 5 Zusammenfassung

Ziel der prospektiven Studie dieser Dissertation war es, umfassender als alle bisherigen Studien die Assoziation kardiovaskulärer Risikofaktoren mit der Entstehung des akuten Hörsturzes zu untersuchen. Zusätzlich zu den bisher in diesem Zusammenhang berücksichtigten Parametern wurden prospektiv erstmals der Lp(a)-Plasmaspiegel, klinisch relevante Polymorphismen des Lipoproteinlipasegens und die Apo E-Isoformen unter Einbeziehung eines Kontrollkollektivs untersucht. Es wurden 68 Patienten mit akutem Hörsturz und darüber hinaus zwölf Patienten mit alleinigem Tinnitus in die Studie eingeschlossen. Die Plasmaspiegel von Lp(a), Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyceriden, Apo A1 und Apo B sowie die Apo E-Isoformen wurden mit einem Kontrollkollektiv verglichen. Zur Auswertung der gemessenen Daten für die Polymorphismen des LPL-Gens, Fibrinogen, Harnsäure, Glucose, BMI, arteriellem Hypertonus und Nikotinabusus wurden Literaturwerte herangezogen.

In der vorliegenden Arbeit ist bei den Patienten mit akutem Hörsturz ( $n = 68$ ) der Lp(a)-Plasmaspiegel gegenüber dem Kontrollkollektiv erniedrigt (Mdn = 5 mg/dl vs. Mdn = 8 mg/dl). Möglicherweise ist dies auf eine Reaktion des Lp(a) im Sinne eines negativen Akute-Phase-Proteins zurückzuführen, also auf ein Absinken des Lp(a)-Plasmaspiegels während des akuten Krankheitsgeschehens. Gestützt wird diese These in der vorliegenden Studie dadurch, daß die Lp(a)-Plasmaspiegel der Patienten, die innerhalb der ersten 17 Tage nach Symptombeginn untersucht wurden, niedriger sind, als die der später rekrutierten Patienten. Der Triglyceridspiegel (Im Mittel: Patienten = 150,09 mg/dl vs. Kontrollen = 116,56 mg/dl ( $p = 0,02$ )) und das Gesamtcholesterin (Im Mittel: Patienten = 216 mg/dl vs. Kontrollen = 200,87 mg/dl ( $p = 0,04$ )) sind im Blut der Hörsturzpatienten statistisch signifikant erhöht. Ebenfalls auffällig ist das vermehrte Vorkommen eines Nikotinabusus im Hörsturzkollektiv (39,7 %). Alle weiteren untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren weisen keine Auffälligkeiten auf.

Bei den Patienten mit einem Tinnitus ohne Hörsturz ( $n = 12$ ) weisen alle untersuchten Parameter keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

Somit sprechen die Ergebnisse dieser Studie dafür, daß sowohl erhöhte Plasmaspiegel an Triglyceriden und Gesamtcholesterin als auch Nikotinabusus Risikofaktoren für einen akuten Hörsturz darstellen. Lp(a) ist im Hörsturzkollektiv erniedrigt, was vermuten läßt, daß Lp(a) bei einem akuten Hörsturz als negatives Akute-Phase-Protein reagiert.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Albers JJ, Taggart HM, Applebaum-Bowden D, Haffner S, Chesnut CH, Hazzard WR (1984) Reduction of lecithin-cholesterol acyltransferase, apolipoprotein B and the Lp(a) lipoproteins with the anabolic steroid stanozolol. *Biochem Biophys Acta* 795:293
2. Allen S, Khan S, Tam S, Koschinsky M, Taylor T, Yacoub M (1998) Expression of adhesion molecules by Lp(a): a potential novel mechanism for its atherogenicity. *The FASEB Journal* 12:1765
3. Argraves KM, Kozarsky KF, Fallon JT, Harpel PC, Strickland DK (1997) The atherogenic lipoprotein Lp(a) is internalized and degraded in a process mediated by the VLDL receptor. *Journal of clinical investigation* 9:2170-81
4. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wieland H, Kreuzer H, Seidel D (1986) The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis* 62:249-257
5. Armstrong VW (1990) Lipoprotein (a): Charakteristik eines besonderen Lipoproteins und dessen mögliche klinische Bedeutung. *Ther Umschau* 47:475-481
6. Armstrong VW (1991) Lipoprotein (a) - ein weiterer Risikofaktor für Atherosklerose. *Fortschritte der Diagnostik* 2:33-34
7. Averna MR, Barbagallo CM, Ocello S, Doria O, Davi G, Scafidi V, Albiero R, Notarbartolo A (1992) Lp(a) levels in patients undergoing aorto-coronary bypass surgery. *Eur Heart J* 13:1405-1409
8. Beck C (1984) Pathologie der Innenohrschwerhörigkeit. *Arch Oto-Rhino-Laryngol* 1:1-57
9. Berg K (1963) A new serum type system in man: The Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 59:369-382
10. Böhme G, Welzl-Müller K (1993) Audiometrie. Hörprüfung im Erwachsenen- und Kindesalter. Ein Lehrbuch. 3. Aufl. Huber, Bern.
11. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, Despres JP, Lamarche B, Lupien PJ, Dagenais GR (1998) Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *Journal of the American College of Cardiology* 31(3): 519-25
12. Cole RR, Jahrsdoerfer RA (1988) Sudden hearing loss: An update. *Am J Otol* 9:211-215
13. Dangas G (1998) Lipoprotein(a) and Inflammation in Human Coronary Atheroma: Association With the Severity of Clinical Presentation. *Atherosclerosis* 32:2035-42
14. Dieplinger H, Kronenberg F (1999) Genetics and metabolism of lipoprotein(a) and their clinical implications (Part 1). *Wien Klin Wochenschr* 111(1):5-20
15. Dieplinger H, Utermann G (1999) The seventh myth of lipoprotein(a): where and how is it assembled? *Curr Opin Lipidol* 10(3):275-83
16. Dintenfass L, Kammer S (1977) Plasma viscosity in 651 subjects. Effect on fibrinogen, globulin and cholesterol in normals, peripheral vascular disease, retinopathy and melanoma. *Biorheology* 14:247-251

17. Edelberg JM, Gonzales-Gronow M, Pizzo SV (1989) Lipoprotein(a) inhibits streptokinase mediated activation of human plasminogen. *Biochemistry* 28:2370-2347
18. Eklund L-G, Haskell WL, Johnson JL (1988) Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men. The Lipid Research Clinics Mortality Follow-Up Study. *New Engl J Med* 319:1379-1384
19. Etingin OR, Hajjar DP, Hajjar KA, Harpel PC, Nachman RL (1991) Lipoprotein(a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. A potential mechanism in thrombogenesis. *J Biol Chem* 266:2459-2465
20. Feldmann H (1981) Sudden hearing loss: A clinical survey. *Adv Otorhinolaryngol* 27:40-69
21. Fisch U (1983) Management of sudden deafness. *Otolaryngol Head Neck Surg* 91:3-8
22. Fisher RM, Humphries SE, Talmud PJ (1997) Common variation in the lipoprotein lipase gene: Effects on plasma lipids and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 135:145-159
23. Fless GM, Snyder ML, Scanu AM (1989) Enzyme linked immunoassay for Lp(a). *J Lipid Res* 30:651-662
24. Fraser GE (1988) Determinants of ischemic heart disease in seventh day adventists: A review. *A J Clin Nutr* 48:833-836
25. Friedrich G, Pilger E (1981) Lipoproteinmuster bei cochleovestibulären Störungen. *Arch Otorhinolaryngol* 232:101-105
26. Friedrich G, Wolf G (1984) Prognostisch relevante Faktoren beim Hörsturz. *HNO* 32:74-80
27. Gehrlich S (1999) Common Mutations of the Lipoprotein Lipase Gene and their Clinical Significance. *Current Atherosclerosis Reports* 1:70-78
28. Gordon T, Kannel WB (1984) Drinking and mortality: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 120:97-107
29. Gurakar A, Hoeg JM, Kostner G, Papadopoulos NM, Brewer HB Jr (1985) Levels of Lp(a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis* 57:293-301
30. Grandis JR, Hirsch BE, Wagener MM (1993) Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 14:183-185
31. Grundy S (1987) Disorders of lipids and lipoproteins. In: Stein JH (ed) *Internal Medicine*. Little Brown, Boston, 2<sup>nd</sup> ed.
32. Harpel PC, Gordon BR, Parker TS (1989) Plasmin catalysis binding of lipoprotein(a) to immobilised fibrinogen and fibrin. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:3847-3851
33. Hesse G, Hesch RD (1986) Bewertung von Risikofaktoren bei verschiedenen Formen der Innenohrschwerhörigkeit. *HNO* 34:503-507
34. Heinemann LA, Garbe E, Classen E, Willich SN, Bath W, Thiel C (1998) Trends im kardiovaskulärem Risikofaktorenprofil in Ostdeutschland. Drei unabhängige Bevölkerungsuntersuchungen im Rahmen des Projekts MONICA Ostdeutschland. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 123(30):889-95
35. Hoff H, Beck GJ, Skibinski CI, Jürgens G, O'Neil J, Kramer J, Lytle B (1988) Serum Lp(a) levels as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patients. *Circulation* 77:1238-1244

36. Hughes G, Freemann M, Haberkamp T, Guay M (1996) Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol-Clin-North-Am.* 29:393-405
37. Hulley SB, Rhoads GG (1982) The plasma lipoproteins as risk factors: comparison of electrophoretic and ultracentrifugation results. *Metabolism* 31:773-777
38. Kanakaraj O, Singh M (1989) Influence of hypercholesterolemia on morphological and rheological characteristics of erythrocytes. *Atherosclerosis* 76:209-218
39. Kannel WB (1979) An overview of the risk factors for cardiovascular disease. In: Saunders WB (ed) *Prevention of coronary heart disease - practical management of the risk factors.* Philadelphia
40. Karadi I, Kostner GM (1990) Die Rolle der Apolipoproteine für den Lipidstoffwechsel. *Ther Umsch* 47(6):467-74
41. Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Qunici GB (1981) Lipoprotein (a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 38:51-61
42. Kostner GM (1983) Lipoprotein (a) in man: Structure, metabolism and myocardial infarction risk. In: Crepaldi G (Hrsg) *Diabetes Obsity*, Academic Press, London; 9-14
43. Kostner GM, Klein G, Krempler F (1984) Can serum Lp(a) concentrations be lowered by drugs and/ or diet? In: Carlson LA, Olsson AG (eds) *Treatment of Hyperlipoproteinemia.* Raven, New York, p. 151-156
44. Kraft HG, Menzel HJ, Hoppichler F, Vogel W, Utermann G (1989) Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation. *J Clin Invest* 83:137-142
45. Krempler F (1984) Metabolism and clinical significance of lipoprotein (a). *Latent Dyslipoproteinemias and Atherosclerosis*, edited by J. L. de Gennes et al., Raven Press New York 117-122
46. Lenarz T (1998) Diagnosis and Management of Tinnitus. *Laryngorhinootologie* 77: 54-60
47. Lenhardt E (1991) Die akute Innenohrschwerhörigkeit. *HNO* 39:378-385
48. Levy D, Kannel WB (1988) Cardiovascular risks: New insights from Framingham. *Am Heart J* 116:266-272
49. Linden T, Taddei Peters W, Wilhelmsen L, Herlitz J, Karlsson T, Ullstom T, Wiklund O (1998) Serum lipids, lipoprotein (a) and apo (a) isoforms in patients with established coronary artery disease and their relation to disease and prognosis after coronary by-pass surgery. *Atherosclerosis* 137:175-86
50. Lippi G, Braga V, Silvano A, Giancesare G (1997) Modification of serum apolipoprotein A-I, apolipoprotein B and lipoprotein(a) levels after bisphosphonates-induced acute phase response. *Clinica Chimica Acta* 271:79-87
51. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu A (1989) Lp(a), fibrinbinding and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 10:240-245
52. Mann W, Beck C (1986) Calcium antagonists in the treatment of sudden deafness. *Arch Otorhinolaryngol* 243:170-173
53. Martmann-Moe K, Berg K (1981) Lp(a) enters cultured fibroblasts independently of the plasma membrane low density receptor. *Clin Gen* 20:352-362

54. Mattox DE, Lyles CA (1989) Idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 10:242-247
55. Mc Lean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, Lawn RM (1987) cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Nature* 300:132-137
56. Miles LA, Fless GM, Scanu AM, Baynham P, Sebald MT, Skocir P, Curtiss LK, Levin EG, Hoover-Plow JL, Plow EF (1995) Interaction of Lp(a) with plasminogen binding sites on cells. *Thrombosis and Haemostasis* 73:458-465
57. Morriset JD, Guyton JR, Gaubatz JW, Gotto AM (1987) Lipoprotein (a): Structure, metabolism and epidemiology. Elsevier Science Publ.: Chapter 4
58. Mooser V, Berger MM, Tappy L, Cayeux C, Marcovina SM, Darioli R, Nicod P, Chiolero R (2000) Major Reduction in Plasma Lp(a) Levels During Sepsis and Burns. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1137-1142
59. Niemeier A, Willnow T, Dieplinger H, Jacobsen C, Meyer N, Hilpert J, Beisiegel U (1999) Identification of megalin/gp 330 as a receptor for lipoprotein(a) in vitro. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 19(3):552-61
60. Niendorf A, Rath M, Wolf K, Peters S, Arps H, Beisiegel U, Dietel M (1990) Morphological detection and quantification of lipoprotein (a) deposition in atheromatous lesions of human aorta and coronary arteries. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 417:105-111
61. 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 Stockh.* 114:601-607
62. Oshima S, Uchida K, Yasu T, Uno K, Nonogi H, Haze K (1991) Transient increase of plasma lipoprotein (a) in patients with unstable angina pectoris. Does lipoprotein (a) alter fibrinolysis? *Arterioscler and Thromb* 11:1772-1777
63. Pilgram M, Lamm H, Schumann K (1985) Zur hyperbaren Sauerstofftherapie beim Hörsturz. *Larygo-Rhino-Otol* 64:351-354
64. Preyer S, Schmidt K, Wallroht L, Matthias R (1992) Prospektive Studie zum kardiovaskulären Risiko von Hörsturzpatienten. *HNO* 40:79-85
65. Probst R (1993) Hörsturz. *Therapeutische Umschau* 9:641-646
66. Pruszewicz A, Kruk-Zagajewska A, Szyfter W, Smolinska K (1983) Lipid levels in patients with sudden deafness of unknown aetiology. *Audiology* 22:63-72
67. Reblin T, Niemeier A, Meyer N, Willnow TE, Kronenber F, Dieplinger H, Greten H, Beisiegel U (1997) Cellular uptake of lipoprotein (a) by mouse embryonic fibroblasts via the LDL receptor and the LDL receptor related protein. *J Lipid Res* 38(10):2103-10
68. Ridker PM, Henkens CH, Stampfer MJ (1993) A prospective study of lipoprotein (a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 270:2195-2199
69. Rubin W (1968) Sudden hearing loss. *Laryngoscope* 78:829-833
70. Sandholzer C, Saha N, Kark JD, Rees A, Jaross W, Dieplinger H, Hoppichler F, Boerwinkle E, Utermann G (1992) Apo (a) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six populations. *Arterioscler Thromb* 12:1214-1226

71. Schmolke B, Hörmann K (1990) Vaskuläre Risikofaktoren beim Hörsturz und ihre Häufigkeit in der Normalbevölkerung. *HNO* 38:440-445
72. Schoknecht G (1985) Der Spandauer Gesundheitstest. Ergebnisse der Erstuntersuchung 1982/1983 *SozEp-Hefte* 1/1985. Herausgeber: Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie des Bundesgesundheitsamtes
73. Schreiner PJ, Morrisett JD, Sharrett AR, Patsch W, Tyroler HA, Wu K, Heiss G (1993) Lipoprotein(a) as a risk factor for preclinical atherosclerosis. *Atheroscler Thromb* 13(6):826-833
74. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, Mc Carthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, Utermann G (1990) Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *New Engl J Med* 322:1494-1499
75. Seiler C, Hess OM, Buechi M, Suter TM, Krayenbueh HP (1993) Influence of serum cholesterol and other coronary risk factors on vasomotion of angiographically normal arteries. *Circulation* 88:2139-2148
76. Sepowitz A, Chien S, Smith F (1981) Effects of lipoproteins on plasma viscosity. *Atherosclerosis* 38:89-95
77. Shaikat N, Ashraf SS, Mackness MI, Mbewu AD, Bhatnagar D, Durrington PN (1994) A prospective study of serum lipoproteins after coronary artery bypass surgery. *QJM* 87:539-45
78. Sheehy J (1960) Vasodilatation therapy in sensorineural hearing loss. *Laryngoskope* 70:885-915
79. Siekmeyer R, März M, Scharnagl H, Beckmann A, Mondorf U, Groß E, Groß W, Schneider W, Hüttinger M (1993) Die Aufnahme von Lipoprotein (a) in kultivierte Zellen erfolgt über LDL-Rezeptoren für alpha2-Makroglobulin und t-PA. *Lab. Med.* 17:251-252
80. Sing CF, Schultz JS, Shreffler DC (1974) The genetics of the LP antigen II. A family study and proposed models of genetic control. *Ann Hum Genet* 38:47-56
81. Sing CF, Davignon J (1985) Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. *American journal of human genetics* 37(2): 268-85
82. Steinmetz A, Utermann G (1992) Lipoprotein (a) als Risikofaktor für Arteriosklerose. *Internist* 33:24-31
83. Suckfüll M, Thiery J, Wimmer C, Mees K, Schorn K (1997) Hypercholesterinämie und Hyperfibrinogenämie beim Hörsturz. *Laryngo-Rhino-Otol* 76:453-457
84. 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(7):763-766
85. Swahn E, Von Schenk H (1993) Prognostic importance of plasma lipoprotein analyses in patients with unstable coronary artery disease. *Scan J Clin Lab Invest* 53:289-295
86. Terres W, Tatsis E, Pfalzer B, Beil U, Beisiegel U, Hamm CW (1995) Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with elevated Lipoprotein (a). *Circulation* 91:948-950

87. Tomlinson JE, Mc Lean JW, Lawn RM (1988) Rhesus Monkey Apolipoprotein (a). *J Biol Chem* 10:5957-5965
88. Tuut M, Hense HW (2001) Smoking, Other Risk Factors and Fibrinogen Levels: Evidence of Effect Modification. *Ann Epidemiol* 11:232-238
89. Ullrich D, Aurbach G, Drobik C (1992) A prospective study of hyperlipidemia as a pathogenic factor in sudden hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 249:273-276
90. Utermann G, Steinmetz A, Weber W (1982) Genetic control of human apolipoprotein E polymorphism: comparison of one- and two-dimensional techniques of isoprotein analysis. *Hum Genet* 60:344-351
91. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C (1987) Lp(a) Glycoprotein phenotypes. *J Clin Invest* 80:458-465
92. Utermann G (1989) The mysteries of lipoprotein (a). *Science* 246:904-910
93. Valentine RJ, Grayburn PA, Vega GL, Grundy SM (1994) Lp(a) is an independent, discriminating risk factor for premature peripheral atherosclerosis among white men. *Arch Intern Med* 154:801-806
94. Walch C, Anderhuber W, Walzl M (1996) Die H.E.L.P.-Therapie (Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Prazipitation) beim Hörsturz. *Laryngo-Rhino-Otol.* 75:641-645
95. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH (1997) Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* 78:147-153
96. Weinaug P (1986) Hörsturz - ein Notfall? *Z Ärztl Fortbil* 80:65-67
97. Wilke H, Großgerge H, Haubold E, Kahlke W, Frahm H, Regler B (1977) Häufigkeit und Verteilung von Risikofaktoren beim Hörsturz. *Fortschr Med* 28:1757-1764
98. Wilson WR, Byl FM, Laird N (1980) The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Arch Otolaryngol* 106:772-776
99. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM (1991) Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation* 83:836-844
100. Zeiher A, Drexler H, Saurbier B, Just H (1993) Endotheliummediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia and hypertension. *J Clin Invest* 92:652-662

101. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C (1999) Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney International* 55:648-658

## 7 Danksagung

Mit diesen Zeilen möchte ich Allen meine Dankbarkeit zum Ausdruck bringen, ohne die die praktische Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Besonderer Dank gebührt Frau Prof. Dr. U. Beisiegel für die Möglichkeit, die Arbeit in ihrer Abteilung durchführen zu können, für ihren Einsatz bei der Planung sowie Verwirklichung der Studie und für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung. Sie war jederzeit bereit, mir beratend und wegweisend zur Seite zu stehen.

Ausdrücklichen Dank will ich ebenfalls Dr. A. Niemeier aussprechen für sein sehr großes Engagement und seine Zuverlässigkeit bei der Betreuung der Studie. Er scheute keine Mühen, mich bei der Durchführung der Studie zu unterstützen und mir sein breites Wissen über die Thematik der Arbeit und das wissenschaftliche Arbeiten zu vermitteln.

Auch Prof. Dr. U. Koch und Dr. M. Jähne will ich Dank bekunden. Sie ermöglichten die Durchführung der Studie in der HNO-Abteilung der Universitätsklinik Eppendorf. Zudem war Dr. M. Jähne an der Organisation der Studie in der HNO-Klinik maßgeblich beteiligt und immer bereit, fachliche und organisatorische Fragen zu klären.

Weiterhin Dank aussprechen will ich Frau S. Plöhn, Frau H. Reschke, Frau C. Runge, Herrn D. Münch-Harrach und Herrn A. Kantusch. Sie unterstützten mich während der Laborarbeiten und führten mich in die notwendigen Arbeitstechniken ein.

Ebenfalls danken will ich allen Ärzten und Pflegekräften der HNO-Abteilung der Universitätsklinik Eppendorf, ohne deren Hilfe die Umsetzung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

## 8 Lebenslauf

### Angaben zur Person

Name: Hendrik Bergter  
 Wohnort: Wrangelstr. 121  
 20253 Hamburg  
 Geburtstag und -ort: 24.05.1973 in Hamburg  
 Nationalität: deutsch

### Schulbildung

07.1979-07.1983 Grundschule Reinbek, Schleswig-Holstein  
 08.1983-05.1992 Sachsenwaldgymnasium Reinbek, Schleswig-Holstein  
 23.05.1992 Abitur

### Bundeswehr

01.07.1992-30.06.1993 5. Panzergrenadierbataillon, Bose-Bergmann-Kaserne/  
 Wentorf

### Berufsausbildung

10.1993 Beginn des Humanmedizinstudiums an der  
 Universität Hamburg  
 09.1995 Ärztliche Vorprüfung  
 08.1996 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
 09.1999 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
 10.1999-09.2000 Praktisches Jahr (Innere/Hamburg, Chirurgie/Kapstadt u.  
 Hamburg, Anästhesie/Hamburg)  
 12.2000 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
 02.2001-08.2002 Arzt im Praktikum, Anästhesie, AK Altona, Hamburg

### Promotion

seit 03.1998 Prof. Dr. U. Beisiegel, Institut für Medizinische Bio-  
 chemie und Molekularbiologie des Universitätsklinikum  
 Hamburg-Eppendorf  
 Thema: Lipoprotein(a) und weitere kardiovaskuläre  
 Risikofaktoren bei akutem Hörsturz.

### Präsentation

06.2000 Posterpräsentation, Titel: Sudden hearing loss is associated  
 with low levels of lipoprotein(a), Zwölftes internationales  
 Symposium der IAS (International Atherosclerosis So-  
 ciety)/Stockholm

Hamburg, den 01. Juli 2002

## **9 Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.