 SpringerWienNewYork

Plinkert · Klingmann (Hrsg.)

Hören und Gleichgewicht

Im Blick des gesellschaftlichen Wandels

7. Hennig-Symposium, Heidelberg

SpringerWienNewYork

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Peter K. Plinkert

Priv.-Doz. Dr. Christoph Klingmann

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universität Heidelberg, Deutschland

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Buch berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Produkthaftung: Sämtliche Angaben in diesem Fachbuch erfolgen trotz sorgfältiger Bearbeitung und Kontrolle ohne Gewähr. Eine Haftung des Herausgebers oder des Verlages aus dem Inhalt dieses Werkes ist ausgeschlossen.

© 2010 Springer-Verlag/Wien

Printed in Germany

SpringerWienNewYork ist ein Unternehmen von

Springer Science+Business Media

springer.at

Satz: JungCrossmedia Publishing GmbH, 35633 Lahnau, Deutschland

Druck: Strauss GmbH, 69509 Mörlenbach, Deutschland

Gedruckt auf säurefreiem, chlorfrei gebleichtem Papier – TCF

SPIN 12455188

Mit 180 (teils farbigen) Abbildungen

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-211-99269-2 SpringerWienNewYork

Vorwort

Schwindel und der Funktionsverlust des Hörens sind die häufigsten Beschwerden im Laufe des Lebens. Beide Symptome betreffen aber keineswegs nur die älteren Menschen, von denen bis zu 40% betroffen sind, sondern es können auch Kinder, junge und ältere Erwachsene sowie Hochleistungssportler, Piloten und Raumfahrer darunter leiden. Hörstörungen treten in jedem Lebensalter auf. Durch die enorme Schallbelastung im Beruf und der Freizeit sowie durch die demografische Entwicklung der Bevölkerung wird in den kommenden Dekaden die Zahl der Innenohrschwerhörigen deutlich zunehmen. Durch die modernen mikrochirurgischen und technischen Möglichkeiten kann den meisten Betroffenen heute ein zufriedenstellendes soziales Gehör wiedergegeben werden. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang die mikrochirurgische Verbesserung der konduktiven Schwerhörigkeiten, die digitale Hörgeräte-Technik und implantierbare Hörsysteme bei cochleären Schwerhörigkeiten und Cochlea-Implantate bei hochgradiger Schwerhörigkeit bzw. Taubheit. Deren differentialtherapeutischer Einsatz muss sorgfältig abgewogen und mit den Patienten individuell besprochen werden.

Um diesem komplexen Thema ein Forum zu geben, fand am 14. und 15. November 2008 in Heidelberg zum 7. Mal das HENNIG-Symposium unter dem Leitthema „Hören und Gleichgewicht – Im Blick des gesellschaftlichen Wandels“ statt. Einen Schwerpunkt dieser von einem breiten Fachpublikum angenommenen Veranstaltung, die von mehr als 500 Teilnehmern besucht wurde, stellte die sich verändernde und alternde Gesellschaft dar. Aus diesem Grund befasst sich ein großer Teil dieses Buches mit der Physiologie und Pathophysiologie des alternden cochleo-vestibulären Systems und deren Therapiemöglichkeiten.

Die heutige Gesellschaft verändert jedoch nicht nur ihre Altersstruktur, sondern auch das Freizeitverhalten der Bevölkerung wird zunehmend Grenzbereich-orientierter. In diesen Grenzbereichen auf See, unter Wasser, im Gebirge oder auch in der Schwerelosigkeit herrschen besondere Umweltbedingungen, die Hör- und Gleichgewichtsorgan in einem besonderen Maße fordern, aber auch gefährden können. Experten aus den Bereichen der Seefahrt, des Tauchsports, des Bergsteigens und aus der Raumfahrt beleuchten die Besonderheiten des Gleichgewichts/Hör-systems in diesem Werk.

Die modernen Möglichkeiten der Schwindelbehandlung und der Wiederherstellung der Hörfunktion werden von den führenden Experten aus dem deutschsprachigen Raum ausführlich dargestellt und der Leser auf den aktuellen Stand der Forschung und deren Perspektiven gebracht. Die Spannweite reicht von den theoretischen Grundlagen über die diagnostischen Möglichkeiten bis hin zu moderner pharmakologischer, operativer und rehabilitativer Therapie, die in diesem Buch in verständlicher Form aufgezeigt werden.

Wir danken der Firma Hennig Arzneimittel, insbesondere deren wissenschaftlichen Leiter, Herrn Dr. Baumann, für ihre konstruktive Unterstützung bei der Planung und Durchführung dieses Symposiums in Heidelberg sowie für die großzügige Ausstattung dieses Buches, das ohne eine solche Förderung nicht in dieser Form zu publizieren wäre. Unser besonderer Dank gilt den Referenten und Autoren der Beiträge dieses Werkes, ohne deren Mühe die Veröffentlichung dieses Buch nicht möglich wäre. Wir hoffen, Sie haben bei der Lektüre der einzelnen Kapitel viel Freude.

Inhaltsverzeichnis

IX Verzeichnis der Autoren (Coautoren im Beitrag angeführt)

Presbyakusis und moderne Möglichkeiten zur Hörtherapie

- 3 Grundlagen des Hör- und Gleichgewichtssystems
GOEFFERT, Köln
- 9 Presbyakusis- genetische und umweltbedingte Risikofaktoren
PFISTER, Tübingen
- 15 Pharmakotherapie bei Hörstörungen
PLONTKE, Tübingen
- 25 Gentherapie des Innenohrs
PRAETORIUS, Heidelberg
- 33 Versorgung resthöriger Patienten mit einem neuen hörerhaltenden Cochlea-Implantat-System
BÜCHNER, Hannover
- 43 Cochlea-Implant-Versorgung beim alten Menschen: Rules and Pitfalls
BATTMER, Hannover
- 51 Vestibuläre Effekte der Cochlea Implantation
BLÖDOW, Berlin

Pro und Contra aktiver Mittelohrimplantate

- 61 Rehabilitation der Schallempfindungsschwerhörigkeit mit dem teilimplantierbaren Hörsystem MedEL Vibrant®
TISCH, Ulm
- 69 Kriterien gegen den Einsatz aktiver Mittelohrimplantate
STEFFENS, Regensburg

Gleichgewichtssystem

- 79 Ungelöste Probleme bei der Untersuchung und Bewertung vestibulärer Störungen
SCHERER, Berlin
- 95 Funktionelle Bildgebung des vestibulären Systems
DIETERICH, Mainz
- 103 Pharmakotherapie vestibulärer Erkrankungen
WALDFAHRER, Erlangen
- 115 Physiotherapeutische Schwindelrehabilitation
SCHOLTZ, Innsbruck

- 129 Tauglichkeit zum Führen von Fahrzeugen bei Erkrankungen des Gleichgewichtssinns
STOLL, Münster

Presbyvertigo

- 145 Veränderungen des vestibulären Systems im höheren Lebensalter
HAMANN, München
- 153 Presbyvertigo – HNO-ärztliche Aspekte
SCHMÄL, HNO Zentrum Münsterland
- 161 Schwindel im Alter
WESTHOFEN, Aachen
- 173 Movement strategies after vestibular loss: aiding these with prosthetic feedback
ALLUM, Basel

Das Gleichgewichtssystem im Grenzbereich

- 185 Die Entstehung von Kinetosen
HEGEMANN, Zürich
- 195 Schwindel auf See
WESTHOFEN, Aachen
- 205 Schwindel beim Tauchsport
KLINGMANN, Heidelberg
- 215 Schwindel beim Bergsteigern
BAUMGARTNER, Zürich
- 221 Vestibularisforschung in der Schwerelosigkeit
CLARKE, Berlin

Aus der Praxis

Hören

- 237 Tonaudiometrie und Vertäubung
LIMBERGER, Aalen
- 243 Objektive Audiometrie mit BERA, AMFR und CERA
HOTH, Heidelberg
- 253 Aktuelle Möglichkeiten der Hörgeräteversorgung
KIESSLING, Gießen

Gleichgewicht

- 263 Kurse: Apparative Diagnostik und Therapie des vestibulären Systems
BASTA und ERNST

Preisträger des Hennig-Vertigo-Preises

- 275 Strukturelle Hirnplastizität nach peripherer vestibulärer Läsion
HELMCHEN
- 283 Klinische Aspekte der Otolithenfunktionsstörung
BASTA

Verzeichnis der Autoren

Prof. Dr. Biomed. Eng. J. H. J. ALLUM
UniversitätsSpital Basel
Department of Audiology and Neurootology
Hebel Str. 10, 4031 Basel, Schweiz

Prov.-Doz. Dr. DIETMAR BASTA
HNO-Klinik im ukb
Charité Universitätsmedizin Berlin
Warener Str. 7, 12683 Berlin, Deutschland

Prof. Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Ing. ROLF-DIETER BATTMER
Unfallkrankenhaus Berlin
Zentrum für Klinische Technologieforschung
Warener Str. 7, 12683 Berlin, Deutschland

Prof. Dr. RALF BAUMGARTNER
Neurologische Klinik
UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstr. 26, 8091 Zürich, Schweiz

Dr. med. ALEXANDER BLÖDOW
HELIOS Klinikum Berlin-Buch
Klinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie und Kommunikationsstörungen
Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin, Deutschland

Dr. Dipl. Inform. ANDREAS BÜCHNER
Hörzentrum Hannover
Wissenschaftliche Leitung
MHH Karl-Wiechert-Allee 3, 30625 Hannover, Deutschland

Prof. Dr. Ing. ANDREW H. CLARKE
Labor für Gleichgewichtsforschung
HNO Abteilung
Charité Campus Benjamin Franklin, 12200 Berlin, Deutschland

Prof. Dr. MARIANNE DIETERICH
Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Grosshadern
Direktion Klinik und Poliklinik für Neurologie
Marchioninstr. 15, 81377 München, Deutschland

Prof. Dr. MARTIN C. GÖPFERT
Universität Göttingen
Abteilung für Zelluläre Neurobiologie
Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin
Hermann-Rein-Str. 3, 37075 Göttingen, Deutschland

Prof. Dr. med. K.-F. HAMANN
HNO-Klinik und Poliklinik der TU München
Ismaninger Str. 22, 81675 München, Deutschland

PD Dr. STEFAN HEGEMANN
Universitätsklinikum Zürich
Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie
Frauenklinikstr. 24, 8091 Zürich, Schweiz

Prof. Dr. med. CHRISTOPH HELMCHEN
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Neurologische Klinik, Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Deutschland

Prof. Dr. rer. nat. SEBASTIAN HOTH
Univ.-HNO-Klinik Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Deutschland

Prof. Dr. rer. nat. JÜRGEN KIESSLING
Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen
Hals-Nasen-Ohrenklinik, Funktionsbereich Audiologie
Klinikstr. 29, 35392 Gießen, Deutschland

Priv.-Doz. Dr. med. CHRISTOPH KLINGMANN
Universitäts-HNO-Klinik Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Deutschland

Prof. Dr. med. ANNETTE LIMBERGER
Hochschule Aalen
Studiengang Augenoptik/Augenoptik und Hörakustik
Gartenstr. 135, 73430 Aalen, Deutschland

Prof. Dr. MARKUS PFISTER
Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik
Elfriede Aulhornstr. 5, 72076 Tübingen, Deutschland

Prof. Dr. med. Dr. h. c. PETER K. PLINKERT
Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Deutschland

Prof. Dr. med. STEFAN K. PLONTKE
Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Hörforschungszentrum Tübingen
Elfriede-Aulhorn-Str. 5, 72076 Tübingen, Deutschland

PD Dr. MARK PRAETORIUS
Universitätsklinikum Heidelberg
Leiter der Sektion Otologie und Neuro-Otologie, Hals-Nasen-Ohrenklinik mit Poliklinik
Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Deutschland

Prof. Dr. med. CLAUDIA RUDACK
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Kardinal-von-Galen-Ring 10, 48149 Münster, Deutschland

Prof. Dr. med. HANS SCHERER
Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Charité Mitte
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland

Prof. Dr. med. FRANK SCHMÄL
HNO Zentrum Münsterland
Lindenstr. 37, 48268 Greven, Deutschland

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. ARNE W. SCHOLTZ
Medizinische Universität Innsbruck
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Funktionsabteilung Neurootologie
Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Österreich

Dr. biol. hom. Dipl.-Ing. THOMAS STEFFENS
Universitäts-HNO-Klinik
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Deutschland

Prof. Dr. med. MATTHIAS TISCH, OFA
Bundeswehrkrankenhaus Ulm
Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie
Oberer Eselsberg 40, 89081 Ulm, Deutschland

Dr. med. FRANK WALDFAHRER
Universitätsklinikum Erlangen
Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Kopf- und Halschirurgie
Waldstr. 1, 91054 Erlangen, Deutschland

Prof. Dr. med. MARTIN WESTHOFEN

Direktor der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Plastische Kopf- und Halschirurgie
der RWTH Aachen

Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen, Deutschland

Presbyakusis und moderne Möglichkeiten zur Hörtherapie

Grundlagen des Hör- und Gleichgewichtssystems

P. Senthilan, Q. Lu und M. C. Göpfert

Einleitung

Unser Innenohr umfasst dezidierte vestibuläre und auditorsische Sinnesorgane für die Messung von Gravitation, Dreh-Beschleunigung, und Schall[24], [13]. Im Herzen dieser Organe sitzen spezialisierte mechanosensorische Zellen, die so genannten Haarzellen, welche durch Gravitation, Dreh-Beschleunigung bzw. Schall ausgelöste Auslenkungen ihrer sensorischen Haarbündel in elektrische Antworten wandeln[26]. Der genetische Modellorganismus *Drosophila melanogaster*, die Frucht- oder Taufliege, besitzt weder Haarzellen noch ein Innenohr im engeren Sinne, ist aber wie wir in der Lage, Schall und Gravitation zu messen[31]. Neuere Untersuchungen haben verblüffende funktionale und genetische Parallelen zwischen Hör- und Gravitationssinn bei Mensch und Fliege aufgedeckt, die Letztere für die Analyse grundlegender Mechanismen des Hörens und Gravitationssinns prädestinieren[14]. Wesentliche Grundlagen von Hör- und Gleichgewichtssinn werden daher im Folgenden am Beispiel des genetischen Modellorganismus *Drosophila* illustriert.

Verhalten

Die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* reagiert auf Schwerkraft und Schall. Werden die Fliegen im Dunkeln in einem Röhrchen nach unten geklopft, krabbeln diese schnurstracks der Schwerkraft entgegen nach oben[3].

Dieses gerichtete Verhalten, das als negative Gravitaxis oder negative Geotaxis bezeichnet wird, lässt sich leicht quantifizieren, und wurde daher dazu verwendet, erstmals die genetischen Grundlagen des Verhaltens von Tieren zu ergründen[9], [21]. Hören spielt eine wichtige Rolle bei der „Fliegenbalz“, da *Drosophila*-Männchen ihre Weibchen mit Schall bezirzen: Nähern sich Männchen einem Weibchen, vibrieren Erstere einen ihrer Flügel und produzieren dadurch eine Serie kurzer, niederfrequenter Schallpulse – das so genannte *Drosophila*-Liebeslied[12]. Dieses Lied, das sich mit speziellen Schallschnelle-Mikrofonen registrieren lässt[4], [16] erhöht die Paarungsbereitschaft der Weibchen und stimuliert Männchen zur Bildung von „Balzketten“ – Reihen einander jagender und singender Fliegen[10].

Sinnesorgane und mechanosensorische Zellen

Neueste Untersuchungen zeigen, dass *Drosophila* sowohl Schall als auch Schwerkraft mit Hilfe der Antennen registriert[30]. Die Fliegenantenne setzt sich aus drei Hauptsegmenten zusammen, von denen das dritte keulenförmig ist und seitlich eine federartige Struktur, die Arista, trägt (Abbildung 1 A, B). Biomechanische Messungen haben gezeigt, dass die Arista steif mit dem dritten Antennensegment verbunden ist, und dass sich beide bei mechanischer Reizung gemeinsam bewegen: Läuft die Fliege aufwärts, biegt die Schwerkraft

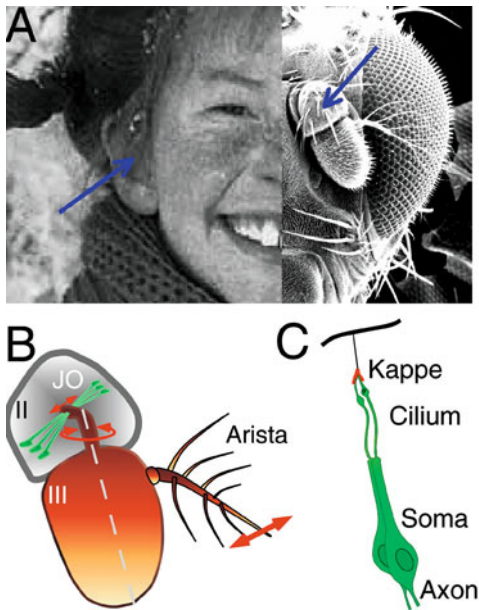


Abb. 1

Fliegenohr.

(A): Menschliches Ohr (links, blauer Pfeil) und Fruchtfliegenohr (rechts, blauer Pfeil) haben äußerlich wenig gemein. (B): Bei der Fliege dienen das dritte, distale Antennensegment (III) und die federartige Arista als Schallempfänger. Die auditorischen Neuronen des Johnstonischen Organs (JO) im zweiten Antennensegment (II) setzen von zwei Seiten direkt an der Basis des Schallempfängers an. Bei Beschallung rotiert der Schallempfänger um seine Längsachse vor und zurück, wodurch die Neuronen des Johnstonischen Organs alternierend gedehnt und gestreckt werden. (C): Die auditorischen Neuronen sind primäre Sinneszellen mit einem distalen sensorischen Cilium und einem proximalen Axon. Eine extrazelluläre Kappe verbindet jeweils zwei bis drei Neuronen mit dem Schallempfänger.

Arista und drittes Antennensegment nach unten. Und wird die Fliege beschallt, schwingen beide hin und her[15], [16], [30]. Funktional bildet der distale Teil der Fliegenantenne damit einen mechanischen Reizempfänger, ähnlich wie unser Trommelfell. Registriert werden die Reiz-induzierten Bewegungen des distalen Teils der Fliegenantenne von einem Streckrezeptororgan im zweiten Antennensegment[12]. Dieses Organ, das sogenannte Johnstonische Organ, umfasst ca. 500 mecha-

nosensorische Zellen[29]. Im Gegensatz zu den Haarzellen in unserm Innenohr besitzen diese Zellen anstelle eines sensorischen Haarbündels ein einzelnes sensorisches Cilium (Abbildung 1C). Dieses Cilium ist über eine extrazelluläre Kappe direkt mit dem reizaufnehmenden distalen Teil der Antenne verbunden – ein Mittelohr gibt es nicht. Auch weisen die mechanosensorischen Zellen im Fliegenohr anders als Haarzellen selbst ein Axon auf, welches direkt ins Gehirn projiziert.

Trotz dieser anatomischen Unterschiede gleichen sich Haarzellen und die mechanosensorischen Zellen in der Fliegenantenne in einem wesentlichen Punkt: Die Entwicklung beider Zelltypen wird von homologen Genen der *atonal*-Familie gesteuert[22]. Fliegen, denen das Gen *atonal* (*ato*) fehlt, fehlen die mechanosensorischen Zellen im zweiten Antennensegment[28], [18]. Mäuse, denen das homologe Gen, *Mouse atonal homologue 1* (*Math1*), fehlt, haben keine Haarzellen im Innenohr[5]. Interessanterweise sind beide Gene so ähnlich, dass sie einander substituieren können – d. h. transgene Mäuse, bei denen *Math1* durch Fliegen *atonal* ersetzt wurde, haben Haarzellen im Innenohr, und transgene Fliegen, bei denen *atonal* durch *Math1* ersetzt wurde, haben mechanosensorische Zellen im zweiten Antennensegment[36]. Anscheinend sind beide Zelltypen evolutiv miteinander verwandt und gehen auf eine gemeinsame mechanosensorische Vorläuferzelle zurück, die vor vielen Millionen Jahren existiert haben muss – der letzte gemeinsame Vorfahre von Wirbeltieren und Insekten, der sogenannte Protostomier-Deuterostomier-Vorfahre, hat vor ca. 500 bis 1.200 Millionen Jahren gelebt[11].

Aktive Schwingungsverstärkung und Zellmotilität

Eine der faszinierendsten Eigenschaften unseres Ohrs ist seine Empfindlichkeit: Es detektiert durch Schall ausgelöste Schwingungen, deren

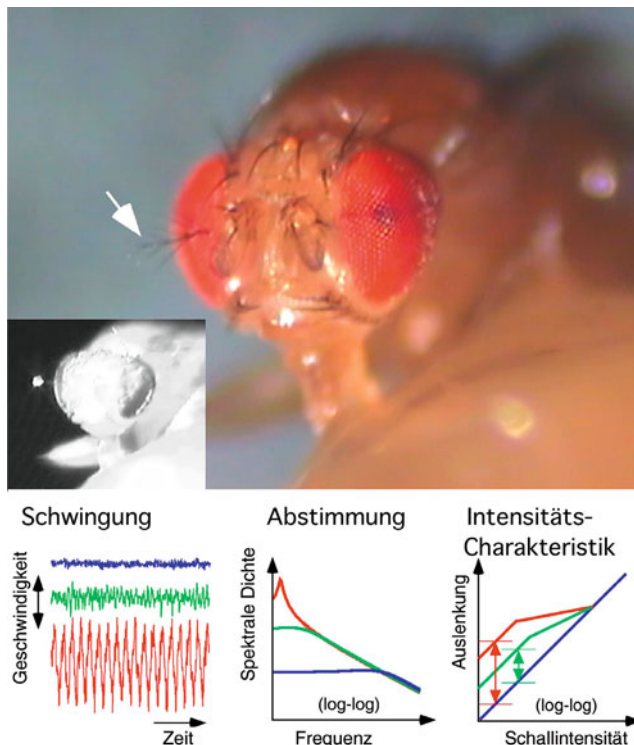


Abb. 2

Mechanik des Fliegenohrs.

Oben: Die Bewegungen des antennalen Schallempfängers lassen sich an der Spitze der Arista berührungsfrei mittels eines Laser-Doppler-Vibrometers messen. Der auf die Aristaspitze fokussierte Laserstrahl ist in der Detailansicht zu sehen. Unten: Zeitspuren der Aristaschwingungen in Abwesenheit externer Reize (links), entsprechende Frequenzspektren (Mitte) und Intensitätscharakteristik (rechts). Beim toten Tier (blau) zeigt die Arista nur thermisches Rauschen (links) und ist breit abgestimmt (Mitte). Bei Beschallung an der Bestfrequenz steigt die Schwingungsamplitude linear mit der Schallintensität (rechts). Mechanische Rückkopplung erhöht im lebenden Tier (grün) die Antennenfluktuationen, verbessert die Frequenzabstimmung und moduliert die Intensitätscharakteristik in nichtlinearer Weise. Gelegentlich wird die Rückkopplung zu groß, es kommt zu selbsterhaltenden Oszillationen (rot).

Amplituden im Bereich atomarer Dimensionen liegen[25]. Diese Empfindlichkeit erreicht das Ohr mittels eines cleveren Tricks: Ähnlich wie das Anstoßen einer Schaukel deren Schwingungen verstärkt, erzeugen die Haarzellen im Ohr aktiv Bewegungen mit denen sie die durch Schall ausgelösten Schwingungen verstärken[27]. Diese mechanische Rückkopplungsverstärkung, die als der cochle-

äre Verstärker bekannt ist[8], [2], zeichnet sich durch vier wesentliche Eigenschaften aus. Dies sind: 1. eine kompressive Nichtlinearität: Da kleine, durch leisen Schall ausgelöste Schwingungen maximal verstärkt werden, wird ein weiter Bereich von Schallintensitäten in einen engen Bereich von Schwingungsamplituden komprimiert; 2. Frequenzspezifität: Nur durch Schall bestimmter Frequenzen ausgelöste Schwingungen werden verstärkt; 3. Energiezufuhr: Die Energie der schallinduzierten Schwingungen ist größer als die durch Schall zugeführte Energie, da Haarzellen aktiv Energie in die Schwingungen pumpen; 4. das gelegentliche Auftreten von selbst-erhaltenden Rückkopplungsschwingungen, die sich als spontane otoakustische Emissionen messen lassen (z. B. [27]). Diese vier Kennzeichen des cochleären Verstärkers finden sich in der Mechanik der *Drosophila*-Antenne wieder (Abbildung 2): Der antennale Reizempfänger der Fliege zeigt eine kompressive Nichtlinearität[20], Signaturen von frequenzspezifischer, aktiver Verstärkung und Energiezufuhr[19], [20], [33], und oszilliert gelegentlich kontinuierlich in der Abwesenheit akustischer Reize[17], [19], [34].

Wie bei uns beruht auch bei der Fliege diese Verstärkung auf der Motilität mechanosensorischer Zellen. Werden die Zellen des Johnstonschen Organs mittels eines genetischen Tricks vom reizaufnehmenden distalen Antennenteil abgetrennt, gehen alle Signaturen aktiver Verstärkung in der Antennenmechanik verloren[17], [19]. Die mechanosensorischen Zellen in unserem Innenohr und in der Flie-

genantenne teilen sich nicht nur Entwicklungsgene, sondern funktionieren offenbar auch in ähnlicher Weise.

Mechano-elektrische Transduktion

Die wesentliche Funktion mechanosensoryischer Zellen besteht darin, mechanische Reize in elektrische Antworten zu wandeln. Diese mechano-elektrische Transduktion erfolgt über dezidierte Ionenkanäle, die sich bei mechanischer Reizung öffnen (oder schließen). In der Fliegenantenne setzen die mechanosensoryischen Zellen direkt am antennalen Reizaufnehmer an, und Bewegungen des Schallaufnehmers werden direkt auf die Transduktions-Kanäle in den Zellen übertragen[1]. Aufgrund dieser direkten mechanischen Kopplung ist die Kraftübertragung zwischen Reizaufnehmer und Ionenkanälen reziprok: Bewegt sich die Antenne, ändert sich der Öffnungszustand der Ionenkanäle, und ändert sich der Öffnungszustand der Ionenkanäle, bewegt sich die Antenne[1], [33]. Dasselbe Phänomen kennt man von Haarzellen, bei denen die Bewegungen der sensorischen Haarbündel das Öffnen und Schließen der Transduktionskanäle widerspiegeln[23]. Analysen der Bewegungen von Fliegenantennen und Haarbündeln deuten darauf hin, dass in beiden Systemen die Transduktion auf gleiche Weise erfolgt: Wie in Haarzellen scheinen auch in der Fliegenantenne mechanische Reize über elastische Elemente (sogenannte „gating springs“) auf die Transduktionskanäle übertragen zu werden, und in beiden Systemen scheinen diese Ionenkanäle mit molekularen Motoren (sogenannten Adaptationsmotoren) zu assoziieren[23], [1]. Ob die Transduktionsmaschinerien in der Fliegenantenne und in unserem Ohr molekular identisch sind, ist noch nicht geklärt: Der Transduktionskanal, der Hören bei Fliegen vermittelt, ist möglicherweise NompC, ein Vertreter der „transient receptor potential“ (TRP) Kation-Ka-

nal Familie[35], [20]. Der Transduktionskanal in unserem Ohr ist molekular noch nicht identifiziert[6], dort kennt man aber den Adaptationsmotor, Myosin 1c[32]. Welches Protein den Adaptationsmotor in den mechanosensoryischen Zellen in der Fliegenantenne bildet, ist noch nicht bekannt.

Transduktions-basierte Schwingungsverstärkung

Der cochleäre Verstärker in unserem Ohr beruht auf aktiven Haarzell-Bewegungen. Zwei unterschiedliche Formen aktiver Haarzell-Bewegungen sind bekannt: Spannungsabhängige Bewegungen des Zellkörpers und aktive Haarbündel-Bewegungen[27]. Aktive Zellkörper-Bewegungen, die nur die äußeren Haarzellen in der Säugercochlea zeigen, werden durch das Membranprotein Prestin vermittelt[7]. Aktive Haarbündel-Bewegungen hingegen beruhen auf der Transduktions-Maschinerie selbst[32], [27]. Prestin-Homologa werden im auditorischen Organ von *Drosophila* exprimiert[37], neuere Befunde deuten jedoch darauf hin, dass es die Transduktions-Maschinerie ist, auf der die aktive Verstärkung im Fliegenohr beruht: simuliert man den antennalen Schallempfänger der Fliege mit einem Harmonischen Oszillator und koppelt an diesen Oszillator Transduktions-Module, lässt sich das gesamte aktive Verhalten des Fliegenohrs sowohl qualitativ als auch quantitativ beschreiben[33]. Die Aktivität stammt dabei vom Zusammenspiel zwischen Transduktions-Kanälen und den assoziierten Adaptationsmotoren, d. h. dem molekularen Mechanismus, auf dem auch die mechanische Aktivität der sensorischen Haarbündel von Haarzellen beruht[32], [27], [33]. Die Analysen am Fliegenohr zeigen damit, dass dieser Transduktions-basierte Mechanismus ausreichen kann, um schallinduzierte Schwingungen im Ohr aktiv zu verstärken.

Schall und Schwerkraft – von Sinneszellen zu zentral-nervösen Bahnen

Die Axone der ca. 500 mechanosensorischen Zellen des Johnstonschen Organs der Fruchtfliege projizieren alle in das „Antennal Mechanosensory Motor Center“, das ist ein bestimmter Bereich im Fliegengehirn[29]. Anhand der genauen Zielregion in diesem Bereich lassen sich vier Hauptgruppen (A, B, C, E) mechanosensorischer Zellen unterscheiden. Jüngste Untersuchungen zeigen, dass zwei dieser Gruppen (A, B) dem Hören dienen, während die anderen beiden Gruppen (C, E) die Detektion der Gravitation vermitteln[30]: Schaltet man mittels genetischer Tricks die Hörzellen aus, reagieren die Fliegen nicht mehr auf Schall, und werden die Gravitationsempfindlichen Zellen ausgeschaltet, laufen die Fliegen im Röhrchen nicht mehr nach oben. Anders als in unserem Innenohr gibt es bei der Fliege folglich keine separaten Sinnesorgane für Schall und Schwerkraft, sondern lediglich separate Gruppen spezialisierter Sinneszellen. Die Unterscheidung, ob Schall oder Gravitation die Antenne bewegen, treffen die Sinneszellen selbst: Messungen intrazellulärer Kalziumsignale zeigen, dass Schall- und Gravitationsempfindliche Zellen spezifisch auf Schall- und Schwerkraft-induzierte Antennenbewegungen reagieren[30]. Die nachgeschalteten Nervenbahnen im Fliegengehirn wurden teilweise kartiert. Zum Vorschein kamen dabei Verschaltungsmuster, die zumindest oberflächlich an die der auditorischen und vestibulären Bahnen in unserem Gehirn erinnern[29]. Die Parallelen zwischen Hör- und Gravitationssinn von Fliege und Mensch scheinen sich folglich von molekularen Mechanismen in mechanosensorischen Zellen bis hin zu zentralen Verschaltungen tief im Gehirn zu erstrecken.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei den Organisatoren des Henning-Symposiums. Die hier vorgestellten Arbeiten der Autoren werden im Rahmen des DFG Research Center for the Molecular Physiology of the Brain (CMPB) Göttingen, der International Graduate School for Genetics and Functional Genomics (ISGFG) Köln, des BMBF Bernstein Networks for Computational Neuroscience und von der VolkswagenStiftung gefördert.

Literatur

- [1] Albert JT, Nadrowski B, Göpfert MC (2007) Mechanical signatures of transducer gating in the *Drosophila* ear. *Curr Biol* 17: 1000–1006
- [2] Ashmore J, Gale JE (2004) The cochlear amplifier. *Curr Biol* 14: R403–404
- [3] Beckingham KM, Texada MJ, Baker DA, Munjaal R, Armstrong JD (2005) Genetics of graviperception in animals. *Adv Genet* 55: 105–145
- [4] Bennet-Clark HC (1984) A particle velocity microphone for the song of small insects and other acoustic measurements. *J Exp Biol* 108: 459–463
- [5] Bermingham NA, Hassan BA, Price SD, Vollrath MA, Ben-Arie N, Eatock RA, Bellen HJ, Lysakowski A, Zoghbi HY (1999) *Math1*: an essential gene for the generation of inner ear hair cells. *Science* 284: 1837–1841
- [6] Corey DP (2006) What is the hair cell transduction channel? *J Physiol* 576: 23–28
- [7] Dallos P, Fakler B (2002) Prestin, a new type of motor protein. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3: 104–111
- [8] Davis H (1983) An active process in cochlear mechanics. *Hear Res* 9: 79–90
- [9] Dobzhansky T (1972) Genetics and the diversity of behavior. *American Psychologist* 27: 523–530
- [10] Eberl DF, Duyk GM and Perrimon N (1997) A genetic screen for mutations that disrupt an auditory response in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 14837–14842
- [11] Erwin DH, Davidson EH (2002) The last common bilaterian ancestor. *Development* 129: 3021–3032

- [12] Ewing AG (1978) The antenna of *Drosophila* as a love song receptor. *Physiol Entomol* 3, 33–36
- [13] Goldberg ME, Hudspeth AJ (2000) The vestibular system. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (Hrsg) *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill, New York, S 801–815
- [14] Göpfert MC (2007) *Drosophila*-Antenne gewährt Einblicke in grundlegende Aspekte des Hörens *Neuroforum* 4/07: 122–126
- [15] Göpfert MC, Robert D (2001) Turning the key on *Drosophila* audition. *Nature* 411: 908
- [16] Göpfert MC, Robert D (2002) The mechanical basis of *Drosophila* audition. *J Exp Biol* 205: 1199–1208
- [17] Göpfert MC, Robert D (2003) Motion generation by *Drosophila* mechanosensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 5514–5519
- [18] Göpfert MC, Stocker H, Robert D (2002) *atonal* is required for exoskeletal joint formation in the *Drosophila* auditory system. *Dev Dynam* 225: 106–109
- [19] Göpfert MC, Humphris ADL, Albert JT, Robert D, Hendrich O (2005) Power gain exhibited by motile mechanosensory neurons in *Drosophila* ears. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 325–330
- [20] Göpfert MC, Albert JT, Nadrowksi B, Kamikouchi, A (2006) Specification of auditory sensitivity by *Drosophila* TRP channels. *Nature Neurosci* 9: 999–1000
- [21] Greenspan RJ (2008) The origins of behavioral genetics. *Curr Biol* 18: R192–R198
- [22] Hassan BA, Bellen HJ (2000) Doing the Math: is the mouse a good model system for fly development? *Genes Dev* 14: 1852–1865
- [23] Howard J, Hudspeth AJ (1988) Compliance of the hair bundle associated with gating of mechano-electrical transduction channels in the bullfrog's saccular hair cell, *Neuron* 1: 189–199
- [24] Hudspeth AJ (2000a) Hearing. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (Hrsg) *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill, New York, S 590–613
- [25] Hudspeth AJ (1989) How the ear's works work. *Nature* 341: 397–404
- [26] Hudspeth AJ (2000b) Sensory transduction in the ear. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (Hrsg) *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill, New York, S 614–624
- [27] Hudspeth AJ (2008) Making an effort to listen: mechanical amplification in the ear. *Neuron*. 59: 530–545
- [28] Jarman AP, Grau Y, Jan LY, Jan YN (1993) *atonal* is a proneural gene that directs chordotonal organ formation in the *Drosophila* peripheral nervous system. *Cell* 73: 1307–1321
- [29] Kamikouchi A, Shimada T, Ito K (2006) Comprehensive classification of the auditory sensory projections in the brain of the fruit fly *Drosophila melanogaster*. *J Comp Neurol* 499: 317–356
- [30] Kamikouchi A, Inagaki HK, Effertz T, Hendrich O, Fiala A, Göpfert MC and Ito K (2009) The neural basis of *Drosophila* gravity-sensing and hearing. *Nature* 458: 165–171
- [31] Kernan MJ (2007) Mechanotransduction and auditory transduction in *Drosophila*. *Pflügers Arch*. 454: 703–720
- [32] LeMasurier M, Gillespie PG (2005) Hair-cell mechanotransduction and cochlear amplification. *Neuron*. 48: 403–15
- [33] Nadrowksi B, Albert JT, Göpfert MC (2008) Transducer-based force generation explains active process in *Drosophila* hearing. *Curr Biol* 18: 1000–1006
- [34] Stoop R, Kern A, Göpfert MC, Smirnov DA, Taras D, Bezrucko BB (2006) A generalization of the van-der-Pol oscillator underlies active signal amplification in *Drosophila* hearing. *Eur Biophys J* 35: 511–516
- [35] Walker RG, Willingham AT, Zuker CS (2000) A *Drosophila* Mechanosensory Transduction Channel. *Science* 287: 2229–2234
- [36] Wang VY, Hassan BA, Bellen HJ, Zoghbi HY (2002) *Drosophila atonal* fully rescues the phenotype of *Math1* null mice: new functions evolve in new cellular contexts. *Curr Biol*. 12: 1611–1616
- [37] Weber T, Göpfert MC, Winter H, Zimmermann U, Kohler H, Meier A, Hendrich O, Rohbock K, Robert D, Knipper M (2003) Expression of prestin-homologous solute carrier (SLC26) in auditory organs of nonmammalian vertebrates and insects. *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 7690–7695

Presbyakusis – genetische und umweltbedingte Risikofaktoren

M. Pfister

Altersschwerhörigkeit (ASH), auch Presbyakusis genannt, ist die häufigste sensorische Beeinträchtigung von älteren Personen. 37% der 61–70-Jährigen haben einen signifikanten Hörverlust von wenigstens 25 dB[9]. Von ASH Betroffene gewöhnen sich nur schwer an diese Einschränkung. Deshalb hat Schwerhörigkeit (SH) großen Einfluss auf die Lebensqualität und das psychologische Befinden der Betroffenen. Kommunikationsprobleme führen zu psychosozialer Dysfunktion mit sozialer Isolation als Folge. Betroffene verlieren ihre Unabhängigkeit; Depressionen, Angstzustände, Lethargie, soziale Unzufriedenheit und möglicherweise kognitive Defizite, ähnlich der Demenz, folgen daraus[8], [18].

Hörgeräte sind zurzeit die einzige verfügbare therapeutische Maßnahme bei ASH. Sie können Geräusche verstärken, aber der Gewinn an Sprachdiskriminierung wird besonders in lauten Umgebungen als nicht ausreichend empfunden. Hörhilfen werden hierbei nur von einem Teil der Betroffenen verwendet. Das liegt zum Teil an den hohen Kosten, an der sozialen Einstellung, die das Hören unterbewertet, und an der Tatsache, dass viele den Gebrauch von Hörgeräten aufgrund sozialer Stigmatisierung nicht akzeptieren[18]. Deshalb müssen dringend neue therapeutische Strategien entwickelt werden, die die neurale und molekulare Basis anstelle der Symptome der Erkrankung fokussieren.

Obwohl jeder mit steigendem Alter eine stetige Verschlechterung des Gehörs zeigt, gibt es große Unterschiede in Manifestationsalter, Ausprägung und Progression der Erkrankung.

ASH wurde bisher immer als Teil des natürlichen Alterungsprozesses angesehen – unausweichlich und unheilbar. Diese Sicht der Dinge verhinderte jedoch die Erkenntnis, dass der variierende Grad des Hörverlusts einzelner Patienten unterschiedlichen Ursachen wie Diabetes, Lärm und genetischen Faktoren zuzuschreiben ist, was wiederum bedeutet, dass ASH keine unvermeidbare Erkrankung ist. Stattdessen sollte ASH wie jede andere komplexe Erkrankung als eventuell behandelbar oder vorbeugbar betrachtet werden. Umweltfaktoren wurden bisher in einer Vielzahl von Studien gründlich untersucht. Im Gegensatz dazu gibt es noch kaum Untersuchungen zu genetischen Suszeptibilitätsfaktoren.

Die Heritabilität einer Krankheit beschreibt hierbei die relative Bedeutung der genetischen Komponenten. Sie ist definiert als der Anteil der phänotypischen Varianz, der genetisch terminiert ist. In einer Zwillingsstudie wurde die Heritabilität auf 0,47 geschätzt[28], was heißt, dass etwa die Hälfte der Varianz genetischen Faktoren, die andere Hälfte Umweltfaktoren zuzuschreiben ist. Bis jetzt ist nicht bekannt, wie viele Umwelt- und genetische Faktoren zur Etiologie von ASH beitragen und wie sie miteinander interagieren.

Umweltfaktoren und ASH

Der bisher am besten untersuchte Faktor ist Lärm. Tägliche Lärmexposition von 85 dB oder mehr führt zu einem gesteigerten Risiko für Lärm-induzierte SH durch primären Verlust

der äußeren Haarzellen gefolgt von Degeneration der inneren Haarzellen[11]. Bei Personen, die sehr häufig Lärm ausgesetzt waren, sind die Auswirkungen von Alter und Lärm nur schwer zu unterscheiden[6]. Gates et al. postulierten, dass Lärmexposition den Alterungsprozess auf den betroffenen Frequenzen verlangsamt, bei den benachbarten Frequenzen jedoch verstärkt[19]. Eine europaweite Studie zeigt, dass alle Frequenzen betroffen sind, der Hörverlust in den höheren Frequenzen jedoch stärker ausgeprägt ist[14].

Lösungsmittlexposition (Toluol, Trichlorethylen, Styrol und Xylol) wird ebenfalls als ursächlicher Faktor für ASH angesehen[26]. Außerdem bewirken diese Chemikalien oft einen nicht-linearen Effekt in Kombination mit Lärm[31], [5].

Ob zwischen Tabakkonsum und ASH ein Zusammenhang besteht, konnte bis jetzt noch nicht abschließend geklärt werden. Verschiedene Studien zeigen, dass Rauchen keinen Effekt auf das Gehör ausübt[4], [17]. Andere Studien führen zu gegensätzlichen Ergebnissen[21], [30]. Fransen et al. gehen in ihrer Studie noch weiter und berichten von einem dosisabhängigen Effekt[14].

Ebenfalls kontrovers diskutiert wird der Einfluss von Alkohol auf das Gehör. Es wird sowohl von einem gesteigerten Risiko für ASH in Zusammenhang mit Alkohol[30] als auch von einem protektiven Effekt bei moderatem Alkoholenuss berichtet[4], [25], [14]. Aus diesen verschiedenen Studien lässt sich folgern, dass moderater Alkoholkonsum einen protektiven, Alkoholmissbrauch jedoch einen schädigenden Effekt auf das Gehör haben sollte.

Medizinische Faktoren und ASH

Es ist bereits bekannt, dass sensorineuraler Hörverlust bei Patienten mit Diabetes stärker verbreitet ist[27]. Außerdem wurde Diabetes auch mit ASH assoziiert[29]. Diabetes-induzierter Hörverlust wie auch ASH sind sich sehr

ähnlich: beide sind progressiv und betreffen hauptsächlich die hohen Frequenzen. Vermutlich gibt es synergistische Effekte zwischen Diabetes und den Prozessen, die in die Entwicklung von ASH involviert sind[27].

Aufgrund der hohen Prävalenz von Herz-Kreislaufkrankungen (CVD) bei alternden Individuen, haben viele Studien nach möglichen Assoziationen zwischen CVD und ASH gesucht. In der Framingham Kohorte konnte ein derartiger Zusammenhang gezeigt werden[17]. Dasselbe konnten Brant et al. für erhöhten Blutdruck zeigen[4]. Erst kürzlich konnte eine weitere Studie den Zusammenhang von CVD und ASH bestätigen und sogar einen kombinierten Effekt von CVD, Rauchen und BMI auf das Gehör nachweisen[14].

Hormone können ebenfalls zu Hörverlust beitragen. Aufgrund des unterschiedlichen Östrogenspiegels bei Frauen und Männern könnte eine geschlechterspezifische ASH erklärbar sein. Bei Frauen in der Menopause kann eine Estrogentherapie die Entwicklung von ASH verlangsamen[23]. Wahrscheinlich hat ein am oberen Ende des Normbereiches liegender Aldosteronspiegel einen schützenden Effekt[35]. Progesterin könnte dagegen einen negativen Effekt auf die Hörfähigkeit von älteren Frauen, die eine Hormonersatztherapie bekommen, ausüben. Davon betroffen sind sowohl das periphere als auch das zentrale auditorische System[20].

Morphometrische Faktoren

Interessanterweise stehen auch morphometrische Faktoren in Verbindung mit ASH. Eine schwedische Studie an Wehrpflichtigen[2] zeigte, dass kleine Personen mit sehr hohem oder sehr niedrigem BMI eher von Schwerhörigkeit betroffen sind als große oder Personen mit einem BMI im Normalbereich. Diese Effekte waren abhängig von Geburtsgewicht und -größe. Das heißt, übergewichtige Personen, die verhältnismäßig klein und leicht geboren wurden, haben ein erhöhtes Risiko,

im wehrpflichtigen Alter schwerhörig zu sein. Ähnliche Ergebnisse erzielten weitere Studien, die zeigen, dass nicht nur Körpergröße und BMI in Zusammenhang mit ASH stehen, sondern auch die Suszeptibilität für Sonnenbrand einen Bezug zur ASH hat[14], [3]. Die Tatsache, dass genetisch determinierte Komponenten wie Körpergröße und Anfälligkeit für Sonnenbrand in Verbindung mit ASH gebracht werden können, ist außerdem ein weiterer Hinweis, dass ASH wenigstens zum Teil genetisch bedingt ist.

Genetische Faktoren

Bislang ist über die involvierten Gene wenig bekannt. Die Wahrnehmung von Geräuschen erfordert komplexe molekulare Vorgänge, und altersbedingte Veränderungen einer beliebigen Komponente können zum Hörverlust beitragen. Deshalb wird erwartet, dass sehr viele Gene an der Entstehung von ASH beteiligt sind.

Da genomweite Studien immer noch sehr teuer sind, wurden bisher hauptsächlich Assoziationsstudien mit Kandidatengen veröffentlicht. Auf diese Weise konnte der Polymorphismus NAT*6A im N-Acetyltransferase 2-Gen mit ASH in Verbindung gebracht werden[36]. Eine weitere Studie kam ebenfalls zu diesem Ergebnis[37]. Die Bestätigung dieser Assoziationsstudie durch eine unabhängige Studie[37] ist als sehr selten und signifikant zu beurteilen. Außerdem konnten Van Eyken et al. in einer finnischen Population SNPs in den Glutathion-S-Transferase-Genen *GSTT1* und *GSTM1* mit ASH assoziieren[37]. Eine andere Kandidatengenstudie zeigte eine signifikante Assoziation von verschiedenen SNPs innerhalb einer 13-kb-Region in der Mitte des *KCNQ4*-Gens mit ASH[38]. Auch für den Transkriptionsfaktor *GRHL2* konnte ein Zusammenhang mit ASH nachgewiesen werden. Jedoch hat der betreffende Polymorphismus überraschenderweise einen protektiven Effekt auf das Gehör[39].

Mitochondriale Mutationen verursachen hauptsächlich Erkrankungen, die typischerweise bei älteren Personen auftreten[40]. Tatsächlich konnte bei Patienten mit ASH ein hochsignifikanter Anstieg von mitochondrialen Mutationen im auditorischen Gewebe beobachtet werden[12]. Untersuchungen mitochondrialer Mutationen weisen auf einen Zusammenhang der sehr häufigen Mutation mtDNA⁴⁹⁷⁷, einer 4.977 bp umfassenden Deletion im mitochondrialen Genom, mit ASH hin[1], [7], während sie in einer altersangepassten Kontrollgruppe ohne Anzeichen für ASH so gut wie nicht nachweisbar war[32].

Eine erste, das ganze Genom umfassende Kopplungsanalyse zur ASH auf der Basis von Familien aus der Framingham Herz-Studie resultierte in sechs Kandidatenregionen auf vier Chromosomen[10]. 2006 wurde durch eine weitere genomweite Kopplungsanalyse ein siebter Locus identifiziert, der sich mit dem DFNA18 Locus überschneidet[16]. Erst kürzlich konnte mit einer familienbasierten, ebenfalls das gesamte Genom umfassenden Kopplungsanalyse eine weitere Genregion für Altersschwerhörigkeit auf Chromosom 8 identifiziert werden[24].

Schließlich wurde zuletzt mit der ersten genomweiten Assoziationsstudie ein weiteres Suszeptibilitätsgen für ASH beschrieben. Es handelt sich hierbei um den Glutamatrezeptor GRM7[15].

Schlussfolgerungen

Bis heute sind die Ursachen von ASH noch nicht abschließend geklärt, vor allem bei den genetischen Risikofaktoren besteht weiterhin großer Forschungsbedarf. Im Fokus der Studien standen bisher meistens exogene Faktoren. Obwohl bei einigen Umweltfaktoren noch Kontroversen bestehen, können diese Erkenntnisse bereits für die Ausarbeitung von Präventionsstrategien für ASH verwendet werden. Das Wissen, das durch histologische und elektrophysiologische Untersuchungen gewon-

nen wird, hilft dabei, die Entstehungsmechanismen von ASH zu klären. Dadurch können Angriffspunkte für die Behandlung von SH bei älteren Menschen identifiziert werden.

Erste Anstrengungen, Kenntnisse über genetische Faktoren zu erlangen, wurden schon unternommen. Genomweite Kopplungsanalysen resultierten in acht Kandidatenregionen für ASH. Durch Assoziationsstudien konnten schon sechs Suszeptibilitätsgene für ASH identifiziert werden. Dieses neu geweckte Interesse an genetischen Hintergründen von ASH wird zur Beschreibung von noch mehr Assoziationen mit weiteren ASH-Genen führen. Dadurch wird unser Wissen über die molekularen Vorgänge bei der Entwicklung von ASH vergrößert, was wiederum zu neuen Behandlungsstrategien führen wird. Da die Industrienationen stark altern und SH die häufigste sensorische Behinderung von älteren Menschen ist, werden diese neuen Therapien ihren Beitrag zur Steigerung der wirtschaftlichen Produktivität und der Lebensqualität leisten.

Literatur

- [1] Bai U, Seidman MD, Hinojosa R, Quirk WS (1997) Mitochondrial DNA deletions associated with aging and possibly presbycusis: a human archival temporal bone study. *Am J Otol.* 18: 449–453
- [2] Barrenas ML, Jonsson B, Tuvemo T, Hellstrom PA, Lundgren M (2005) High risk of sensorineural hearing loss in men born small for gestational age with and without obesity or height catch-up growth: a prospective longitudinal register study on birth size in 245 000 Swedish conscripts. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4452–4456
- [3] Baur M, Fransen E, Tropitzsch A, Mauz PS, Van Camp G, Blin N, Pfister M (2009) Einfluss exogener Faktoren auf Altersschwerhörigkeit. *HNO in press*
- [4] Brant LJ, Gordon-Salant S, Pearson JD, Klein LL, Morrell CH, Metter EJ, Fozard JL (1996) Risk factors related to age-associated hearing loss in speech frequencies. *J Am Acad Audiol* 7: 152–160
- [5] Chang SJ, Chen CJ, Lien CH, Sung FC (2006) Hearing loss in workers exposed to toluene and noise. *Environ Health Perspect* 114: 1283–1286
- [6] Corso JF (1992) Support for Corso's hearing loss model. *Relating ageing and noise exposure.* *Audiology* 31: 162–167
- [7] Dai PYW, Jiang S, Gu R, Yuan H, Han D, Guo W, Cao J (2004) Correlation of cochlear blood supply with mitochondrial DNA common deletion in presbycusis. *Acta otolaryngol* 124: 130–136
- [8] Dalton DS, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Wiley TL, Nondahl DM (2003) The impact of hearing loss on quality of life in older adults. *Gerontologist* 43: 661–668
- [9] Davis A (1989) The prevalence of hearing impairment and reported hearing disability among adults in Great Britain. *Int J Epidemiol* 18: 911–917
- [10] DeStefano AL, Gates GA, Heard-Costa N, Myers RH, Baldwin CT (2003) Genomewide linkage analysis to presbycusis in the Framingham Heart Study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129: 285–289
- [11] Emmerich E, Richter F, Reinhold U, Linss V, Linss W (2000) Effects of industrial noise-exposure on distortion product otoacoustic emissions (DPOAE) and hair cell loss of the cochlea – long term experiments en awake guinea pigs. *Hear Res* 148: 9–17
- [12] Fischel-Ghodsian N, Bykhovskaya Y, Taylor K, Kahen T, Cantor R, Ehrenman K, Smith R, Keithley E (1997) Temporal bone analysis of patients with presbycusis reveals high frequency of mitochondrial mutations. *Hear Res* 110: 147–154
- [13] Fitzgerald DC (1996) Head trauma: hearing loss and dizziness. *J Trauma* 40: 488–496
- [14] Fransen E, Topsakal V, Hendrickx JJ, Van Laer L, Huyghe JR, Van Eyken E, Lemkens N, Hannula S, Mäki-Torkko E, Jensen M, Demeester K, Tropitzsch A, Bonaconsa A, Mazzoli M, Espeso A, Verbruggen K, Huyghe J, Huygen P, Kunst S, Manninen M, Diaz-Lacava A, Stefens M, Wienker T, Pyykkö I, Cremers CW, Kremer H, Dhooge I, Stephens D, Orzan E, Pfister M, Bille M, Parving A, Sorri M, Van de Heyning P, Van Camp G (2008) Occupational noise, smoking and a high BMI are risk factors for age-related hearing impairment and moderate alcohol consumption is protective: a European population based multicentre study. *J Assoc Res Otolaryngol* 9: 264–276
- [15] Friedman RA, Van Laer L, Huentelman MJ, Sheth SS, Van Eyken E, Corneveaux JJ, Tembe WD, Halperin RF, Thorburn AQ, Thys S, Bonneux S, Fransen E, Huyghe J, Pyykkö I, Cremers CWRJ, Kremer H, Dhooge I, Stephens

- D, Orzan E, Pfister M, Bille M, Parving A, Sorri M, Van de Heyning PH, Makmura L, Ohmen JD, Linthicum Jr FH, Fayad JN, Pearson JV, Craig DW, Stephan DA, Van Camp G (2008) Grm7 variants confer susceptibility to age-related hearing impairment. *Hum Mol Genet.* 2008 Dec 1 [Epub ahead of print]
- [16] Garringer HJ, Pankratz ND, Nichols WC, Reed T (2006) Hearing impairment susceptibility in elderly men and the DFNA18 locus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 506–510
- [17] Gates GA, Cobb JL, D'Agostino RB, Wolf PA (1993) The relation of hearing in the elderly to the presence of cardiovascular disease and cardiovascular risk factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 119: 156–161
- [18] Gates GA, Mills JH (2005) Presbycusis. *Lancet* 366: 1111–1120
- [19] Gates GA, Schmid P, Kujawa SG, Nam B, D'Agostino R (2000) Longitudinal threshold changes in older men with audiometric notches. *Hear Res* 141: 220–228
- [20] Guimaraes P, Frisina ST, Mapes F, Tadros SF, Frisina DR, Frisina RD (2006) Progesterin negatively affects hearing in aged women. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 14246–14249
- [21] Helzner EP, Cauley JA, Pratt SR, Wisniewski SR, Talbott EO, Zmuda JM, Harris TB, Rubin SM, Taaffe DR, Tylavsky FA, Newman AB (2005) Hearing sensitivity and bone mineral density in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *Osteoporos Int* 16: 1675–1682.
- [22] Hiel H, Bennani H, Erre JP, Arousseau C, Aran JM (1992) Kinetics of gentamicin in cochlear hair cells after chronic treatment. *Acta Otolaryngol* 112: 272–277
- [23] Hultcrantz M, Simonoska R, Stenberg AE (2006) Estrogen and hearing: a summary of recent investigations. *Acta Otolaryngol* 126: 10–14
- [24] Huyghe JR, Van Laer L, Hendricks JJ, Fransen E, Demeester K, Topsakal V, Kunst S, Manninen M, Jensen M, Bonaconsa A, Mazzoli M, Baur M, Hannula S, Mäki-Torkko E, Espeso A, Van Eyken E, Flaquer A, Becker C, Stephens D, Sorri M, Orzan E, Bille M, Parving A, Pyykkö I, Cremers CWRJ, Kremer H, Van de Heyning P, Wienker TF, Nürnberg P, Pfister M, Van Camp G (2008) Genome-wide SNP-based linkage scan identifies a locus on 8q24 for an age-related hearing impairment trait. *Am J Hum Genet* 83: 401–407
- [25] Itoh A, Nakashima T, Arai H, Wakai K, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y (2001) Smoking and drinking habits as risk factors for hearing loss in the elderly: epidemiological study of subjects undergoing routine health checks in Aichi, Japan. *Public Health* 115: 192–196
- [26] Johnson AC, Nylen PR (1995) Effect of industrial solvents on hearing. *Occup Med* 10: 623–640
- [27] Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker H (2003) The effect of diabetes on sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 24: 382–386
- [28] Karlsson KK, Harris JR, Svartengren M (1997) Description and primary results from an audiometric study of male twins. *Ear Hear* 18: 114–120
- [29] Kurien M, Thomas K, Bhanu TS (1989) Hearing threshold in patients with diabetes mellitus. *J Laryngol* 103: 164–168
- [30] Rosenhall U, Sixt E, Sundh V, Svanborg A (1993) Correlations between presbycusis and extrinsic noxious factors. *Audiology* 32: 234–43
- [31] Rybak LP (1992) Hearing: the effect of chemicals. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 106: 677–686
- [32] Seidman MD, Bai U, Khan MJ, Quirks WS (1997) Mitochondrial DNA deletions associated with aging and presbycusis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123: 1039–1045
- [33] Spongr VP, Boettcher FA, Saunders SS, Salvi RJ (1992) Effects of noise and salicylate on hair cell loss in the chinchilla cochlea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 118: 157–164.
- [34] Stypulkowski PH (1990) Mechanisms of salicylate ototoxicity. *Hear Res* 46: 113–145
- [35] Tadros SF, Frisina ST, Mapes F, Frisina DR, Frisina RD (2005) Higher serum aldosterone correlates with lower hearing thresholds: a possible protective hormone against presbycusis. *Hear Res* 209: 10–18
- [36] Ünal M, Tamer L, Dogruer ZN, Yildirim H, Vayisoglu Y, Camdeviren H (2005) N-acetyltransferase 2 gene polymorphism and presbycusis. *Laryngoscope* 115: 2238–2241
- [37] Van Eyken E, Van Camp G, Fransen E, Topsakal V, Hendrickx JJ, Demeester K, Van de Heyning P, Mäki-Torkko E, Hannula S, Sorri M, Jensen M, Parving A, Bille M, Baur M, Pfister M, Bonaconsa A, Mazzoli M, Orzan E, Espeso A, Stephens D, Verbruggen K, Huyghe J, Dhooze I, Huygen P, Kremer H, Cremers CWRJ, Kunst S, Manninen M, Pyykkö I, Lacava A, Steffens M, Wienker TF, Van Laer L (2007) Contribution of the N-acetyltransferase 2 polymorphism NAT2*6A to age-related hearing impairment. *J Med Genet* 44: 570–578
- [38] Van Eyken E, Van Laer L, Fransen E, Topsakal V, Lemkens N, Laureys W, Nelissen N, Vandeveld A, Wienker T, Van De Heyning P, Van Camp G (2006) KCNQ4: a gene for age-

- related hearing impairment? *Hum Mutat* 27: 1007–1016
- [39] Van Laer L, Van Eyken E, Franssen E, Huyghe JR, Topsakal V, Hendrickx JJ, Hannula S, Mäki-Torkko E, Jensen M, Demeester K, Baur M, Bonaconsa A, Mazzoli M, Espeso A, Verbruggen K, Huyghe J, Huygen P, Kunst S, Manninen M, Konings A, Diaz-Lacava AN, Steffens M, Wienker TF, Pykkö I, Cremers CWRJ, Kremer H, Dhooge I, Stephens D, Orzan E, Pfister M, Bille M, Parving A, Sorri M, Van de Heyning PH, Van Camp G (2008) The grainyhead like 2 gene (GRHL2) alias TFC-P2L3, is associated with age-related hearing impairment. *Hum Mol Genet* 17: 159–169.
- [40] Wallace DC (1997) Mitochondrial DNA in aging and disease. *Sci Am* 277: 40–47

Pharmakotherapie bei Hörstörungen – Gegenwärtiger Stand und aktuelle Entwicklungen

S. K. Plontke

Einführung

Im Rahmen der Pharmakotherapie von Hörstörungen beobachten wir in den letzten Jahren eine wachsende Differenz zwischen den Erfolgen präklinischer tierexperimenteller Studien und der Pharmakotherapie in der klinischen Praxis.

Zum einen erscheinen Berichte über erste Erfolge bei der Regeneration von Haarsinneszellen nicht nur bei Vögeln, sondern auch bei Säugetieren durch Gen-Transfer von Math-1 [15] und beginnend auch durch Nutzung von Stammzellen[20].

Zum anderen ist die klinische Praxis weltweit geprägt von polypragmatischen Therapien und Medikamenten-Cocktails oder der Anwendung von Mono-Therapien auf der Basis nur geringer klinischer Evidenz.

In dieser Arbeit sollen gegenwärtig in der klinischen Praxis angewandte medikamentöse Therapieverfahren bei Hörstörungen auf der Grundlage vorliegender Ergebnisse aus klinischen Studien mit höherem Evidenzgrad dargestellt und vor dem Hintergrund präklinischer Untersuchungen auswahlhaft diskutiert werden.

Eine ausführliche Übersicht zur Pharmakotherapie bei Hörstörungen findet sich bei Plontke[24], [25]. Weiterhin wird auf aktuelle Entwicklungen im Bereich klinischer Studien bei der Therapie von Hörstörungen, insbesondere durch lokale Medikamentenapplikation an das Innenohr eingegangen.

Systemische Pharmakotherapie

Glukokortikosteroide

Die Therapie mit Glukokortikosteroiden (z. B. [Methyl-]Prednisolon, Dexamethason) ist die weltweit häufigste pharmakologische Intervention bei akuten Hörverlusten verschiedener Ursachen. Glukokortikosteroide haben vielfältige Wirkungen in nahezu allen Organen über eine verzögerte, DNA-vermittelte Induktion der Proteinbiosynthese nach Transformation eines intrazellulären Glukokortikoidrezeptors sowie bisher unbekannte Mechanismen mit sofortigem Wirkeintritt. Bei der therapeutischen Anwendung im Rahmen der Innenohrtherapie spielen unter anderem wahrscheinlich folgende Effekte eine wichtige Rolle: 1) antiphlogistische Wirkung: durch Blockade proinflammatorischer Mediatoren; unabhängig davon, ob diese auf bakterielle, virale, immunpathologische, chemische, physikalische oder ischämisch-hypoxische Ursachen zurückzuführen sind, und 2) immunsuppressive Wirkung (z. B. durch Hemmung der Aktivierung von T-Lymphozyten). Durch das Vorhandensein von Glukokortikoid-Rezeptoren im Spiralligament und in der Stria vascularis sind direkte immunsuppressive und antiinflammatorische Wirkungen im Innenohr möglich. Hinzu kommen weitere, z. T. nur in Tierexperimenten untersuchte Wirkungen von Glukokortikosteroiden mit möglichem Einfluss auf die Innenohrhomöostase: a) Stabilisierung der Gefäßbarriere insbesondere für zirkulie-

rende Entzündungsmediatoren und Immunkomplexe, b) Verminderung der Produktion und Wirkung von Vasopressin, c) Erhöhung der Expression von Aquaporinen (AQP1, AQP3) im Innenohr und d) unterschiedlich stark ausgeprägte mineralokortikoide Wirkung (nach [44]).

Glukokortikosteroide besitzen antioxidative Wirksamkeit und aktuelle Untersuchungen weisen auf eine antiapoptotische Wirkung hin (insbesondere von Dexamethason) durch Unterdrückung Stress-induzierter Signalkaskaden in Traumamodellen unter Beteiligung des Transkriptionsfaktors NFκB[6].

Zahlreiche tierexperimentelle Studien zeigten eine Wirksamkeit von Glukokortikosteroiden in verschiedenen Traumamodellen, so zum Beispiel bei 1) akutem akustischen Trauma[38], [43], [47], 2) Aminoglykosid-Ototoxizität[13], 3) Pneumokokken-Meningitis[16], 4) autoimmunassoziiertem Hörverlust[45], 5) Cochleostomie[50] und 6) Insertionstrauma bei CI-Implantation[10], [12].

Diese präklinischen Erkenntnisse bilden eine rationale Grundlage für die Anwendung von Glukokortikosteroiden bei akuten Hörstörungen unterschiedlicher Genese.

Hinweise für eine Wirksamkeit von Glukokortikosteroiden bei der akuten idiopathischen Hörminderung (Hörsturz) kommen u. a. aus einer retrospektiven Kohortenstudie[1]. Die wenigen randomisierten Studien (mit nur geringen Patientenzahlen), die die Wirksamkeit von Glukokortikosteroiden beim Hörsturz gegen Placebo oder Nulltherapie vergleichen, kommen allerdings zu uneinheitlichen Resultaten. Als Ergebnis einer systematischen Übersicht (Metaanalyse) der Cochrane-Collaboration wird der Stellenwert der systemischen Glukokortikosteroidtherapie in der Behandlung des Hörsturzes deshalb als noch unklar eingeschätzt[48]. Diese Aussage wird auch durch die Metaanalyse von Conlin und Parnes[8] unterstützt.

Rheologika

Neben Infektionen mit neurotrophen Viren und Autoimmunprozessen werden mit cochleovestibulärer Hypoxie einhergehende Durchblutungsstörungen als weitere vermutete Ursachen für die Entstehung akuter Hörminderungen (insbesondere bei sonst unbekannter Ursache) genannt. Direkte Beweise für diese Hypothesen beim Menschen fehlen jedoch. In humanen Felsenbeinstudien konnten keine Hinweise auf die genannten Ursachen gefunden werden[21], obwohl einschränkend angemerkt werden sollte, dass morphologische post mortem Untersuchungen nur bedingt geeignet sind, die Frage nach den Ursachen einer akuten Hörminderung zu beantworten, da die Felsenbeine meist nicht im akuten Stadium entnommen wurden.

Indirekte Hinweise auf eine Beteiligung von Durchblutungsstörungen an der Pathophysiologie akuter Hörminderungen stammen jedoch aus zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen sowie epidemiologischen Erkenntnissen über ein gehäuftes Schlaganfallrisiko bei Hörsturzpatienten[19].

In einer kontrollierten klinischen Studie fanden Desloover und Mitarbeiter[9] keinen Unterschied in der Hörerholung nach Hörsturz nach Gabe von HES + Pentoxifyllin oder Placebo (NaCl 0.9%). Auch Probst und Mitarbeiter[34] fanden in einer ebenfalls randomisierten klinischen Studie weder bei akustischem Trauma noch bei Hörsturz Unterschiede bezüglich des relativen Hörgewinns, wenn die Patienten mit Dextran und Pentoxifyllin, NaCl 0,9% und Pentoxifyllin oder mit NaCl 0,9% und Placebo behandelt wurden. Allerdings berichten Klemm und Mitarbeiter[17], basieren auf einer post hoc Analyse der Daten ihrer randomisierten Studie, über die Wirksamkeit von HES gegenüber Placebo (Glucose 5%) bei Patienten mit Bluthochdruck und/oder ohne Hörverbesserung innerhalb von 48 Stunden nach Hörsturz.

Antioxidantien und antiexzitotoxische Therapie

Umfassende Untersuchungen in Tierexperimenten haben Aufschluss über wichtige pathophysiologische Prozesse der akuten und chronischen Innenohrschädigung gegeben und damit wichtige Anhalte für klinische Therapieansätze geliefert. Wesentliche allgemeine Mechanismen insbesondere akuter Innenohrfunktionsstörungen umfassen die Bereiche oxidativer Stress, Exzitotoxizität und Apoptose (Übersicht in [27]).

Verschiedene Ursachen – Schalltrauma, Hypoxie/Ischämie, ototoxische Medikamente und (gewerbliche) Chemikalien – können in der Cochlea zu Störungen des Gleichgewichts zwischen Bildung reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen und endogenen antioxidativen Systemen und damit zu oxidativem Stress führen. Antioxidantien wirken entweder direkt z. B. als Radikalfänger oder indirekt über die Unterstützung endogener antioxidativer Systeme. Klinische Studien mit hohem Evidenzniveau fehlen bisher weitestgehend. Auf Grund des als viel versprechend eingeschätzten Potentials von Antioxidantien – insbesondere bei akuten akustischen Traumata – sind gegenwärtig mehrere Firmen als Sponsor klinischer Studien tätig: Die Firma Sound Pharmaceuticals Inc. (USA) führt gegenwärtig eine Phase II-Studie mit der Substanz SPI-1005 (*Ebselen*) durch. *Ebselen* ist eine organische Selenverbindung, die die zum (protektiven) endogenen antioxidativen System gehörende Glutathion-Peroxidase imitiert und reaktive Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen neutralisiert. Ebenfalls in die Phase der klinischen Prüfung (Phase II bei Ototoxizität durch Cisplatin) eingetreten ist die Verbindung MRX-1024, hinter der sich das Antioxidans *D-Methionin* der Firma Molecular therapeutics, Inc. (USA) verbirgt. Bereits abgeschlossen ist eine randomisierte Studie bei (lärmexponierten) Soldaten mit dem Antioxidans N-Acetyl-Cystein (NAC), die allerdings keinen Nutzen der systemischen NAC-Therapie – u. a. auch bedingt durch die nur geringen

Hörverluste in der Kontrollgruppe – zeigen konnte (Kopke R., persönliche Mitteilung). Einen weiteren Therapieansatz verfolgt die Firma OTOMedicine (USA) mit ihrem Medikament *Auraquell™*, welches eine Kombination aus den Vitaminen A, C und E in Verbindung mit Magnesium darstellt und in klinischen Prüfungen untersucht wird. Hier werden, basierend auf erfolgreichen präklinischen Experimenten, antioxidativ (Vitamine) und antiexzitotoxisch (Mg^{2+}) wirkende Substanzen kombiniert [18].

Die protektive Wirkung von Magnesium (aspartat) basiert vermutlich auf der Blockade des NMDA-Rezeptors und damit einer Verhinderung eines für die afferente Nervenfasern toxisch erhöhten Kalziumeinstroms im Rahmen einer übermäßigen Glutamatausschüttung an den Synapsen der inneren Haarsinneszellen z. B. beim akuten akustischen Trauma. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie an Rekruten konnte gezeigt werden, dass durch prä- und paraexpositionelle Gabe, d. h. bei präventiver Einnahme von Magnesiumaspartat (167 mg/d) während einer zweimonatigen Phase regelmäßiger Schießübungen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit eines permanenten Hörverlustes verhindert werden kann (Übersicht in [25]).

Die präventive Gabe von Antioxidantien kann auch vor ototoxischer Schädigung durch Aminoglykoside schützen, ohne dass deren antibakterielle Wirkung vermindert wird. In einer randomisierten, placebo-kontrollierten, klinischen Studie konnte der protektive Effekt von (hochdosierter) Acetylsalicylsäure bezüglich einer Minderung des Hörverlustes durch Gentamicintherapie gezeigt werden [39].

Apoptoseinhibitoren

Oxidativer Stress, z. B. durch Ischämie, Lärm, ototoxische Medikamente und Chemikalien kann im Innenohr zur Initiierung von Signalkaskaden des programmierten Zelltodes (Apoptose) führen. Für den peptidischen c-Jun N-terminal Kinase (JNK) – Inhibitor AM1717 der Firma Auris Medical (Schweiz) zum Beispiel

demonstrierten präklinische Untersuchungen eine Wirksamkeit bei verschiedenen Schädigungsmodellen des Innenohres. Weiterhin liegen erste Pilotdaten mit AM 111 auch nach Applikation am Menschen vor[42]. Gegenwärtig wird eine GCP-konforme, multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte klinische Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von AM111 bei Hörsturz durchgeführt (<http://clinicaltrials.gov/>).

Eine Besonderheit solcher Apoptose-Inhibitoren ist jedoch, dass sie aufgrund ihrer peptidischen Struktur nicht systemisch sondern nur lokal an das Innenohr appliziert werden können. Da dieser Aspekt wahrscheinlich eine Rolle für zahlreiche zukünftige Medikamente zur Innenohrtherapie spielen wird, soll im folgenden Abschnitt auf die lokale Medikamentenapplikation an das Innenohr gesondert eingegangen werden.

Lokale Pharmakotherapie des Innenohres

Die lokale, intratympanale Medikamentenapplikation zur Therapie von Innenohrerkrankungen hat in den letzten 15 Jahren ein steigendes Interesse erfahren. Die rationale Grundlage einer lokalen Medikamentenapplikation besteht 1) in der Umgehung der Blut-Hirn-Schranke, 2) in den bei Tieren und beim Menschen nachgewiesenen höheren intracochleären Medikamentenspiegeln[3], [5], [23] und 3) in den dadurch erwarteten geringeren systemischen Nebenwirkungen. Typische Indikationen für eine lokale Medikamentenapplikation bestehen insbesondere für Medikamente mit systemischer Toxizität oder geringer therapeutischer Breite, mit Metabolismus im Blut oder First-Pass-Effekt in der Leber.

Bezüglich der lokalen Medikamentenapplikation an das Innenohr bestehen pharmakokinetische Besonderheiten, welche bei der Anwendung dieser Therapieform berücksichtigt werden müssen. Diese Besonderheiten beru-

hen auf der Tatsache, dass im Vergleich zum systemischen Blutkreislauf die Innenohrflüssigkeiten nicht aktiv durchmischt werden und sich dadurch Substanzen im Wesentlichen passiv durch Diffusion verteilen.

Bisherige, vor allem präklinische Untersuchungen zeigten 1) die Bedeutung der Clearance aus Mittelohr und Innenohr von intratympanal applizierten Substanzen[5], [26], [32], 2) die hohe Variabilität intracochleärer Konzentration nach Applikation an die Rundfenstermembran[2], [3], [5], [23], [31] und 3) die fehlende gleichförmige Verteilung mit zum Teil ausgeprägten baso-apikalen Konzentrationsgradienten im Innenohr nach intratympanaler Applikation (z. B. [7], [22], [31], [41]).

Die lokale Medikamentenapplikation an die Rundfenstermembran ist aus pharmakokinetischer Sicht auch von besonderer Bedeutung für das Vestibularorgan. Tierexperimentelle Untersuchungen und Interpretationen der Ergebnisse mit Hilfe von 1D- und 3D-Computer-Modellen zeigten eine rasche Verteilung der lokal applizierten Substanzen über die laterale Wand der Cochlea (Ligamentum spirale) in die Scala vestibuli und in das Vestibulum[29], (Abb. 1). Besonders durch die Lagebeziehung von Rundfenstermembran und Ligamentum spirale im basalen Bereich der Cochlea entsteht ein „pharmakokinetischer Shortcut“ zwischen dem basalen Bereich der Scala tympani und dem Vestibulum welcher die lokale Applikation von Medikamenten an die Rundfenstermembran zu einer interessanten Strategie für die Pharmakotherapie vestibulärer Erkrankungen machen kann. Dies wird bereits mit der Gentamicintherapie beim Morbus Menière schon seit mehr als fünf Jahrzehnten genutzt[30], [36].

Neben Lokalanästhetika and Aminoglykosiden wurden auch andere Medikamente meist in kleineren klinischen Fallserien zur intratympanalen Therapie von Innenohrerkrankungen appliziert. Die betrifft z. B. 1) Neurotransmitter und Neurotransmitterantagonisten (Glutamat, Glutaminsäure, Caroverin) bei chronischem

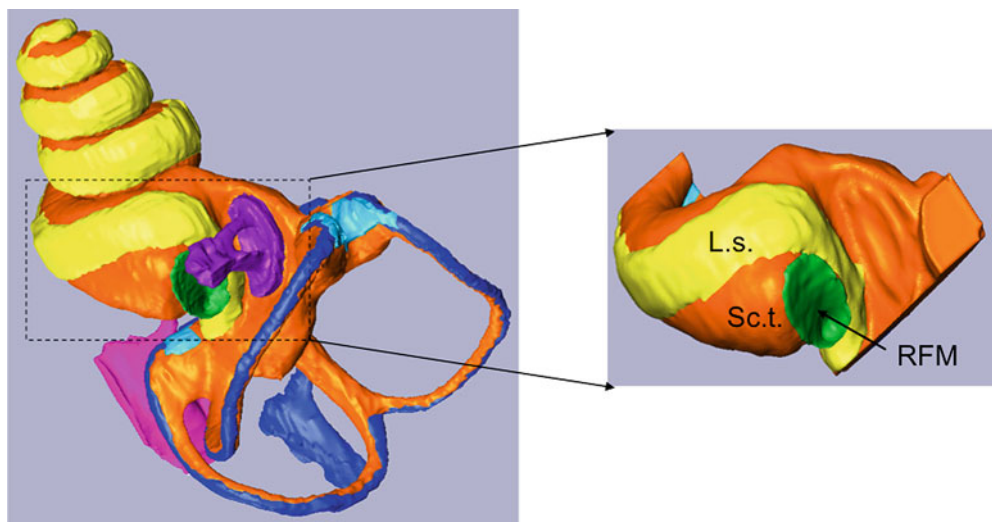


Abb. 1

3D-Rekonstruktion des Innenohres (Meerschweinchen): Durch die Lagebeziehung von Rundfenstermembran (RFM) und Ligamentum spirale (L. s.) entsteht ein „pharmakokinetischer Shortcut“ zwischen dem basalen Bereich der Scala tympani (Sc. T.) und dem Vestibulum. Dies kann von Bedeutung sein für die Pharmakotherapie vestibulärer Erkrankungen durch lokale Applikation von Medikamenten an die Rundfenstermembran. (Grafik: © Alec N. Salt und Ruth Gill, St. Louis, USA, Abdruck mit freundlicher Genehmigung).

Tinnitus[37], 2) monoklonale Antikörper gegen Tumor Nekrose Faktor (TNF) alpha (*Infliximab*) bei „Autoimmunerkrankung des Innenohres“ (AIED)[46] und – wie oben bereits erwähnt – der Apoptose-Inhibitor *AM111* bei akutem akustischen Trauma durch Silvester-Feuerwerkskörper[42].

Am häufigsten werden jedoch gegenwärtig Glukokortikoide insbesondere bei akuter, idiopathischer Hörminderung („Hörsturz“) intratympanal angewandt. Bei der wachsenden Anzahl klinischer Berichte in den letzten zehn Jahren werden Dexamethason- oder Methylprednisolon- Präparate entweder 1) primär, 2) sekundär als „Rettungstherapie“ (oder besser: Reservetherapie) oder 3) in Kombination mit einer systemischen Therapie eingesetzt. Dabei kommen verschiedene Applikationssysteme zur Anwendung: 1) einmalige oder wiederholte intratympanale Injektion mit oder ohne Inspektion der Rundfensternische und mit oder ohne Volumenstabilisierung oder 2) Systeme zur kontinuierlichen, kontrollierten Medikamentenapplikation, wie z. B. Katheter

mit Pumpen oder biodegradierbare Polymere, (Übersicht in [26]), (Abb. 2).

Bisher existieren vier randomisierte, kontrollierte, klinische Doppelblind-Studien zur intratympanalen Innenohrtherapie bei Hörsturz, die im Folgenden kurz zusammengefasst werden sollen. In allen vier Studien wurden Glukokortikosteroide verwendet.

1) Ho und Mitarbeiter[14] untersuchten die Hörverbesserung bei Patienten mit Zustand nach erfolgloser systemischer Therapie mit einem Medikamenten-Cocktail (Methylprednisolon, Nicametat, Vitamin B Komplex, Fludiazepam und Carbogen-Inhalation). Der Zeitpunkt des Beginns der lokalen Innenohrtherapie lag bei 20 (11–60) Tagen nach Hörsturz und der durchschnittliche Hörverlust (6PTA, 0,25–8kHz) bei 81,0 (71–115) dB. Die Therapie-Gruppe („lokale Rettungstherapie“) erhielt wiederholte (insgesamt drei) intratympanale Injektionen von Dexamethason-Phosphat (4 mg/ml) im wöchentlichen Abstand. Die Kontroll-Gruppe erhielt keine lokale Therapie. Als Therapieerfolg wurde eine