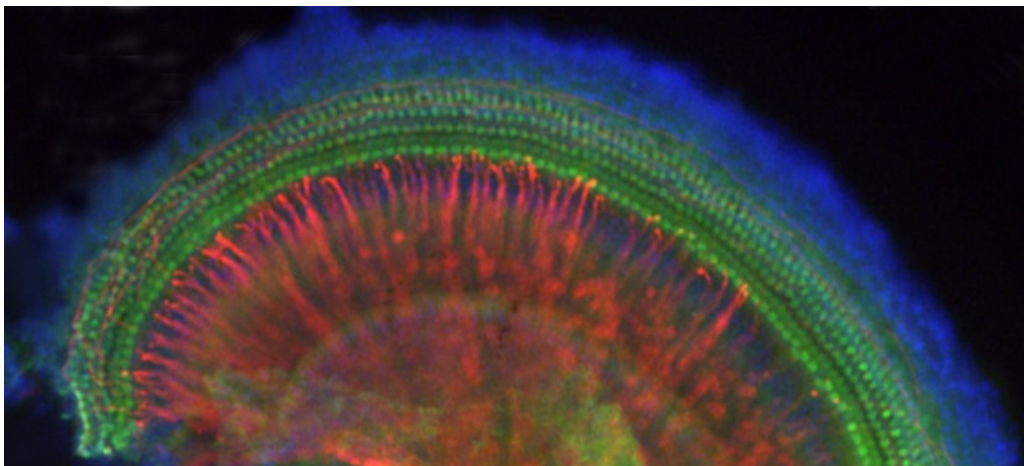


Viagra-ähnliche Substanz schützt Sinneszellen im Ohr vor Lärmschäden

Wissenschaftler des Hörforschungszentrums am Universitätsklinikum Tübingen konnten im Tierexperiment eine zelluläre Signalkaskade identifizieren, die für den Erhalt der empfindlichen Haarsinneszellen im Innenohr bei Verletzungen durch Lärm verantwortlich ist. Durch die Hemmung des Abbaus der Ausgangssubstanz für die Schutzwirkung mittels Zugabe eines Inhibitors ließ sich das Innenohr von Versuchsratten vor Schäden durch Lärm schützen.

Die schützende Substanz (Vardenafil, Levitra) gehört dabei zur selben Substanzklasse wie das bekannte Potenzmittel Viagra. Prof. Dr. Marlies Knipper, stellvertretende Sprecherin des Neurosensorischen Zentrums der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Tübingen und Leiterin der Arbeitsgruppe Molekulare Hörphysiologie: „Die vorliegenden Erkenntnisse, die aktuell am 22.1.2012 in Nature Medicine publiziert wurden, zeigen uns erstmalig einen therapeutisch nutzbaren Mechanismus im Ohr auf, dessen Nutzung in Zukunft vielen Patienten mit akuter Traumatisierung des Gehörorgans helfen könnte, ihr Hörvermögen zu erhalten. Dies muss jetzt gezielt in klinischen Studien überprüft werden.“

Dr. Lukas Rüttiger aus dem Tübinger Hörforscherteam erläutert, wie es zum Hörverlust kommt: „Es ist quasi „unerhört“, was unsere Ohren den ganzen Tag lang leisten müssen. Von der Wahrnehmung leisester Geräusche bis zum Ertragen von Lärm durch Verkehr, Baustellen oder auch ganz freiwillig bei Konzertbesuchen oder mit dem aufgedrehten Audioplayer, immer müssen die kleinen Sinneszellen in unserem Ohr Höchstleistungen vollbringen. Dabei werden sie ordentlich durchgeschüttelt.“ Nicht immer bleibt das ohne Folgen, denn durch Lärm werden die Haarsinneszellen und ihre Nervenverbindungen zum Gehirn dauerhaft geschädigt, was unvermeidlich zu Schwerhörigkeit oder gar zu Hörverlust führt, erklärt Rüttiger und führt aus: „Nach dem Verlust werden die Haarsinneszellen bei Säugetieren nicht ersetzt, was vermutlich der Grund dafür ist, warum man im Ohr verschiedene Schutzmechanismen findet, die einen dauerhaften Verlust der Haarsinneszellen nach Lärmtrauma oder anderer Schädigung zu verhindern versuchen. Dies wird durch unsere vorliegende Arbeit bestätigt.“



Freigelegtes Innere der Gehörschnecke (Cochlea) eines Rattenohres. Man sieht das Sinnesepithel des Hörorgans, das Cortiorgan, mit den äußeren und inneren Haarsinneszellen (grün), die durch Lärmbelastung gefährdet sind. Die Nervenfasern zum Gehirn sind rot gefärbt, die Zellkerne aller Zellen erscheinen blau.

© Universitätsklinikum Tübingen

In der jetzt publizierten wissenschaftlichen Studie wurde ein Wirkmechanismus in den sensorischen Haarsinneszellen nachgewiesen, der die Sinneszellen vor lärmverursachten Schäden schützt. Dieser Signalweg führt über das Second Messenger Molekül cGMP (zyklisches Guanosinmonophosphat) und die Aktivierung von Proteinkinasen (hier die cGMP abhängige Proteinkinase Typ I, Prkg1), die in der Zelle weitere Stoffwechselschritte in Gang bringen. Auf der einen Seite wird die Phosphorylierung von Kanalproteinen vermutet, die die Erregbarkeit der Zellen steuern, auf der anderen Seite werden ganz gezielt den Zellstoffwechsel unterstützende Reparaturprozesse und DNA-Reparaturen eingeleitet. In molekularbiologischen Untersuchungen konnte Dr. Mirko Jaumann zusammen mit Dr. Juliane Dettling, Dr. Ulrike Zimmermann und Dr. Christoph Franz

aus der Arbeitsgruppe von Prof. Marlies Knipper den cGMP-Prkg1-Signalweg in den Haarsinneszellen und Neuronen des Innenohres von Ratten und Mäusen aufschlüsseln.

Die Bedeutung der cGMP-Prkg1-Signalkaskade

Welche Bedeutung die cGMP-Prkg1-Signalkaskade bei Lärmbelastung für das Hörvermögen hat zeigt sich in zwei ganz verschiedenen experimentellen Ansätzen: In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Robert Feil vom Interfakultären Institut für Biochemie der Universität Tübingen wurde das Hörvermögen von Mäusen untersucht, die aufgrund eines genetischen Defekts die Prkg1-Kinase verloren hatten. Diese Mäuse zeigten eine höhere Anfälligkeit für den Verlust des Hörvermögens nach Lärm und verloren durch das Lärmtrauma mehr Haarsinneszellen als vergleichbare Mäuse, denen das Gen nicht fehlte. Dr. François Paquet-Durand von der Experimentellen Ophthalmologie der Universitäts-Augenklinik Tübingen untersucht diese Stoffwechselprozesse normalerweise bei der Degeneration von Zellen im Auge und fand dort eine Veränderung der ADP-Ribose, einem Protein, das mit erhöhtem zellulärem Stoffwechsel und DNA-Reparaturprozessen in Verbindung steht. In Zusammenarbeit mit Paquet-Durand konnte nachgewiesen werden, dass diese Vorgänge nach Lärmbelastung in den Mäusen ohne Prkg1-Kinase fehlen.

In einem zweiten experimentellen Ansatz konnte durch Hemmung des Abbauprozesses für cGMP durch Gabe eines Pde5-Inhibitors (Vardenafil) der cGMP-Prkg1-Stoffwechselweg unterstützt werden. Dr. Mirko Jaumann konnte zeigen, dass Vardenafil das Innenohr von Versuchsratten vor Schäden durch Lärm schützt. Dazu war es ausreichend, Vardenafil erst bis zu 24 Stunden nach der Schädigung zu geben. Die schützende Wirkung konnte damit auf die spezifischen protektiven Stoffwechselmechanismen zurückgeführt werden. Bei den Versuchsmäusen ohne Prkg1-Kinase bot Vardenafil keinen Schutz vor lärmbedingtem Hörverlust, was die bisherigen Ergebnisse bestätigte.

Wirkstoffe und Studien

Der Pde5-Inhibitor Vardenafil, auch bekannt als Levitra, gehört zur selben Substanzklasse wie Viagra und Cialis. Diese Wirkstoffe finden bereits Anwendung bei der Therapie von pulmonaler Hypertonie, erektiler Dysfunktion und benigner Prostata-Hyperplasie. Die Hörexperten gehen davon aus, dass die vorliegenden Erkenntnisse, die erstmalig einen therapeutisch nutzbaren Mechanismus im Ohr aufzeigen, in Zukunft vielen Patienten mit akuter Traumatisierung des Gehörorgans helfen könnten, ihr Hörvermögen zu erhalten. Jetzt muss die Anwendung am Menschen zur Behandlung von Hörstörungen in gezielten klinischen Studien überprüft werden, um mögliche Risiken zu erkennen, da Pde5-Inhibitoren auch unter dem Verdacht stehen, Schäden im Innenohr zu verursachen (Food and Drug Administration, FDA Report 10/2007), was die hier vorgestellten Studienergebnisse allerdings nicht bestätigen konnten.

Pressemitteilung

29.02.2012

Quelle: Uniklinikum Tübingen - 24.02.2012

Weitere Informationen

Universitätsklinikum Tübingen
Molekulare Hörphysiologie
Hörforschungszentrum der Hals-, Nasen- und Ohren-Klinik
Elfriede Aulhorn Str. 5
72076 Tübingen
Prof. Dr. Marlies Knipper
Dr. Lukas Rüttiger
Tel.: 07071/ 29 - 88 244, 29 - 88 194
Fax: 07071/ 29 - 49 50
E-Mail: lukas.ruettiger(at)uni-tuebingen.de

