

Elektrische Stimulation in Kombination mit GDNF-Applikation führt auch bei verzögerter Therapie zu einem Erhalt der Spiralganglienzellen

Stöver, T., Lenarz, T., Miller, J. M.

Hals-Nasen-Ohrenklinik der Medizinischen Hochschule Hannover

Der infolge Ertaubung einsetzende Verlust der Spiralganglienzellen stellt eines der zentralen Probleme hinsichtlich der Effektivität von Cochlea-Implantaten dar. Der Erhalt der Spiralganglienzellen ist daher von besonderer Bedeutung. In einer Reihe von tierexperimentellen Untersuchungen konnte bereits belegt werden, dass die lokale Freisetzung von Nervenwachstumsfaktoren (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor, GDNF) die infolge Ertaubung einsetzende Spiralganglienzelldegeneration deutlich reduzieren kann. Dies ist insbesondere der Fall, wenn unmittelbar nach dem ototoxischen Trauma bzw. vor diesem eine Lokalapplikation von GDNF beginnt. Unklar ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt die exakte zeitliche Abfolge bzw. die Sensibilität der Spiralganglienzellen hinsichtlich der Protektion durch GDNF. Das Ziel der hier vorgestellten Arbeit ist es daher, die protektiven Effekte von GDNF auf Spiralganglienzellen nach einem zeitlichen Intervall zwischen Ertaubung und einsetzender Therapie zu untersuchen.

Für diese Untersuchung wurden Meerschweinchen systemisch ertaubt (Kanamycin und Etacrinsäure) und nach drei Wochen mit einem Cochlear-Implant-Modellsystem (Ballelektrode mit Mikroapplikationskanal) versorgt. Drei Wochen nach Ertaubung wurde eine Lokaltherapie mit 100 µg pro ml GDNF durchgeführt. Die Substanz wurde mit Hilfe einer mikroosmotischen Pumpe (Alzet) und einer Pumprate von 0,5 µl pro Stunde einseitig appliziert (N = 8). In einer weiteren Versuchsgruppe wurde anstelle von GDNF artifizielle Perilymphe appliziert (N = 6). Die parallel durchgeführte elektrische Stimulation erfolgte entweder zusammen mit GDNF bei 100 µAmp, 100 µs, 250 Hz (N = 8) oder 200 µAmp (N = 3). Als Vergleichsgruppe wurde eine elektrische Stimulation der Tiere mit 100 µAmp und gleichzeitiger Gabe von artifizieller Perilymphe durchgeführt (N = 6). Nach Abschluss des Versuchszeitraums (Interventionsbeginn 21 Tage nach Ertaubung; 26 Tage Substanzapplikation und/oder Elektrostimulation) wurden die Tiere getötet und die Spiralganglienzellen quantitativ erfasst.

Die erhobenen Ergebnisse zeigten einen deutlichen protektiven Effekt durch die Applikation von GDNF bzgl. der Erhöhung der Spiralganglienzell-Überlebensraten. Sämtliche Tierversuchsgruppen, die GDNF erhielten, konnten eine deutliche Spiralganglienzell-Protektion des behandelten Ohres gegenüber dem nicht behandelten bzw. der Vergleichsgruppe, die ausschließlich artifizielle Perilymphe erhielt, nachweisen. Während eine Elektrostimulation mit 100 µAmp lediglich zu einer leichten Erhöhung der Spiralganglienzell-Protektion führte, zeigte eine Elektrostimulation mit 200 µAmp in Kombination mit der lokalen Freisetzung von GDNF die stärkste Protektivwirkung bzgl. der Spiralganglienzell-Überlebensraten.

Die hier dargestellten Ergebnisse belegen, dass auch mit zeitlich verzögerter Applikation von GDNF nach Einsetzen der Ertaubung eine deutliche Spiralganglienzell-Protektion erreicht wird. Diese protektive Wirkung kann durch die gleichzeitige elektrische Stimulation der Cochlea mit 200 µA, 100 µs, 250 Hz weiter gesteigert werden. Die Ergebnisse könnten einen wegweisenden Befund auf dem Weg zu einer humanen Anwendung von Nervenwachstumsfaktoren in Kombination mit Cochlea-Implantaten darstellen.

