

Medikamentöse Defibrinogenierung zur Therapie des akuten Hörverlusts in einem vaskulären Schädigungsmodell des Innenohres in vivo

Dr. Bernhard G. Weiss¹, Dr. Mattis Bertlich¹, Stephan A. Bettag¹, Prof. Dr. Martin Canis¹, Hendrik Desinger¹, Priv.-Doz. Dr. Friedrich Ihler¹

¹ Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsmedizin Göttingen

Abstract

Einleitung: Störungen der cochleären Mikrozirkulation werden als gemeinsame Endstrecke verschiedener Innenohrerkrankungen diskutiert. Die Hyperfibrinogenämie wurde als ein Risikofaktor für den akuten Hörverlust identifiziert [1], die über eine erhöhte Viskosität und Steigerung der Aggregation zellulärer Blutbestandteile zu einer Reduktion des cochleären Blutflusses führen kann. Im Tiermodell wurde die direkte Wirkungsbeziehung zwischen Fibrinogenkonzentration und cochleärer Mikrozirkulation dargestellt. Ein konsekutiver Hörschwellenanstieg unterstreicht die Theorie der vaskulären Genese eines akuten Hörverlustes [2]. Patienten mit Hörsturz profitierten von der Senkung der Plasmafibrinogenkonzentration mittels H.E.L.P (Heparin-induzierte LDL und Fibrinogen Präzipitation) Apherese [3].

Studienziel: Ziel war es, die Senkung der Plasmafibrinogenkonzentration als pharmakologische Strategie zur Behandlung des Hörsturzes zu evaluieren.

Methoden: An 10 Meerschweinchen wurde mittels akuter Hyperfibrinogenämie ein Hörverlust induziert (330 mg Fibrinogen/kg KG). Hirnstammaudiometrisch wurde die Hörschwelle bestimmt und simultan durch Intravitalmikroskopie der cochleäre Blutfluss gemessen. Im Anschluss wurde die Reversibilität und zeitliche Charakteristik der Störungen von Mikrozirkulation und Hörvermögen unter dem Einfluss einer medikamentösen Defibrinogenierung (Ancrod, n = 5) oder Placebobehandlung (NaCl 0,9 %, n = 5) untersucht.

Tiermodell

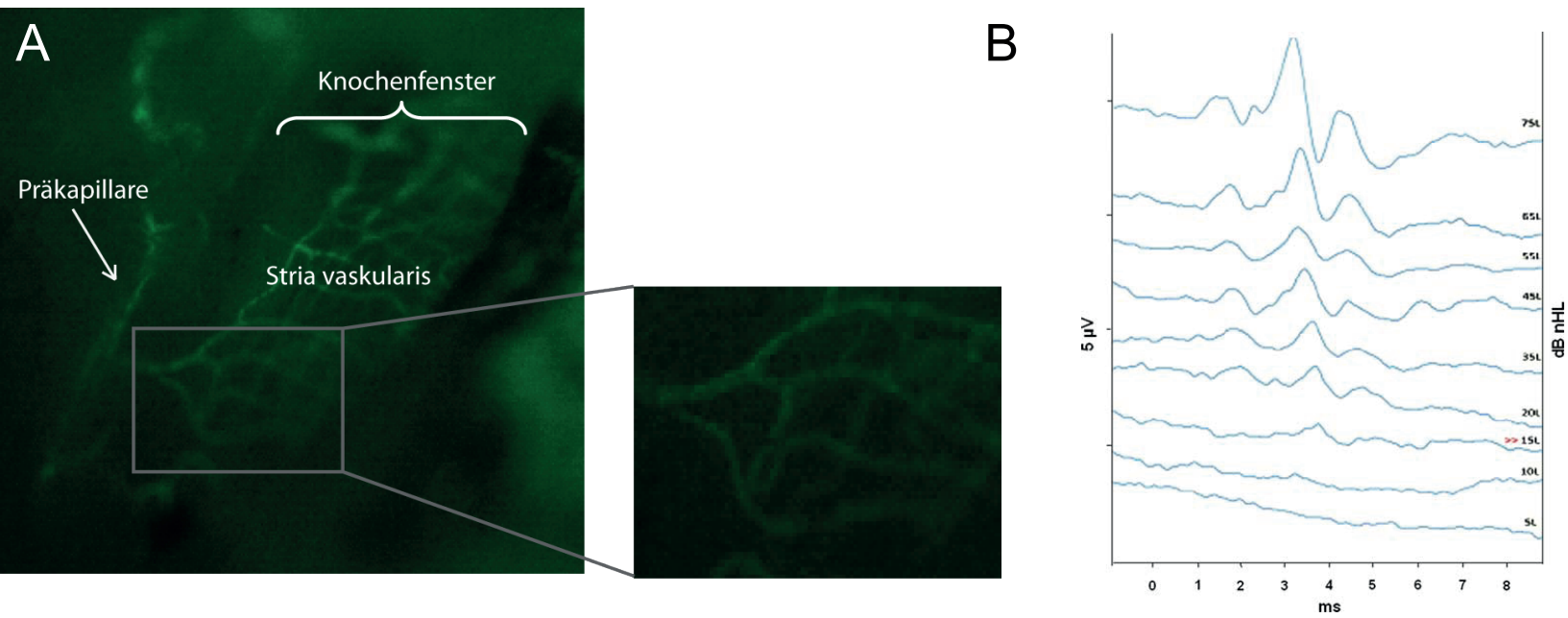


Abbildung 1: (A) Intravitalmikroskopie: In der zweiten Windung der Cochlea wurde mikrochirurgisch ein Knochenfenster angelegt. Nach systemischer Applikation des fluoreszierenden Plasmamarkers FITC-Dextran kommt die Stria vascularis zur Darstellung und ist der quantitativen Analyse mittels digitaler Bildanalyse zugänglich. (B) Hörschwellenbestimmung am kontralateralen Ohr mittels Hirnstammaudiometrie. In der Abbildung wurde die Hörschwelle bei 8 kHz mit 15 dB SPL bestimmt.

Versuchsdesign

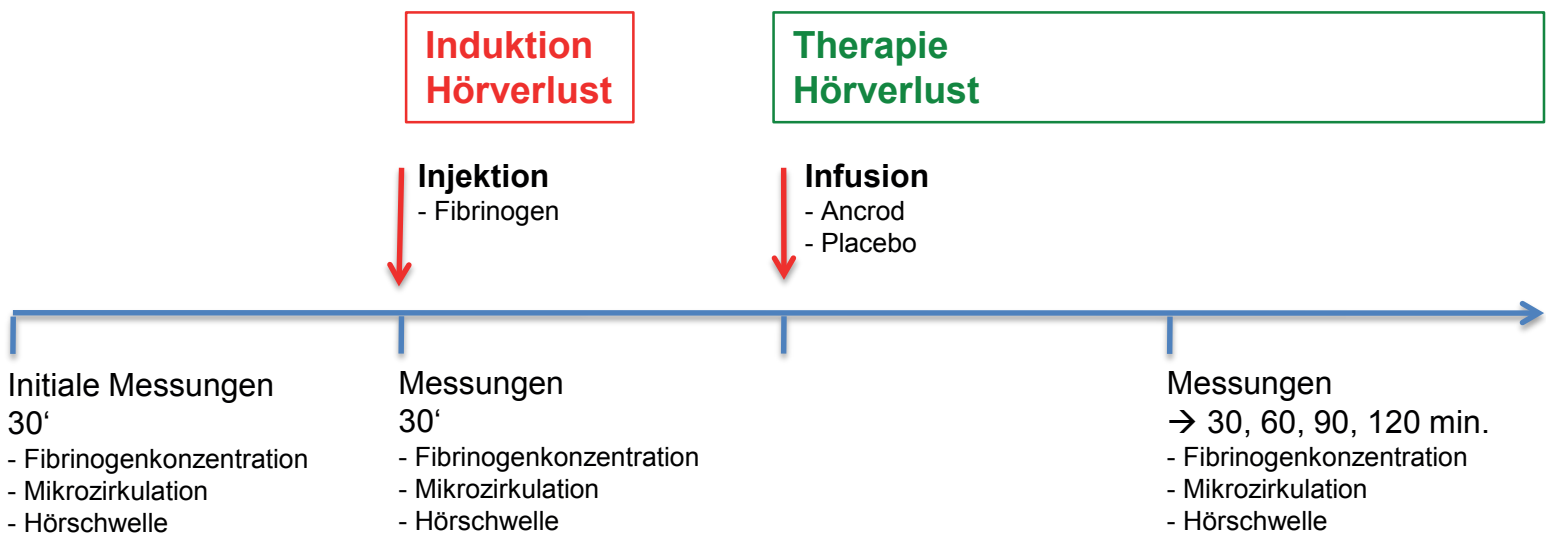


Abbildung 2: Initial werden die Basisparameter der Mikrozirkulation, der Hörschwelle und der Plasma-Fibrinogenkonzentration bestimmt, bevor der akute vaskuläre Hörverlust mittels Fibrinogeninjektion induziert wird. Zur Therapie werden anschließend Ancrod oder Kochsalzlösung als Placebo appliziert. Schließlich werden die Wirkungen auf Mikrozirkulation und Hörschwelle untersucht.

Steigerung der cochleären Mikrozirkulation und Reversibilität der Hörstörung

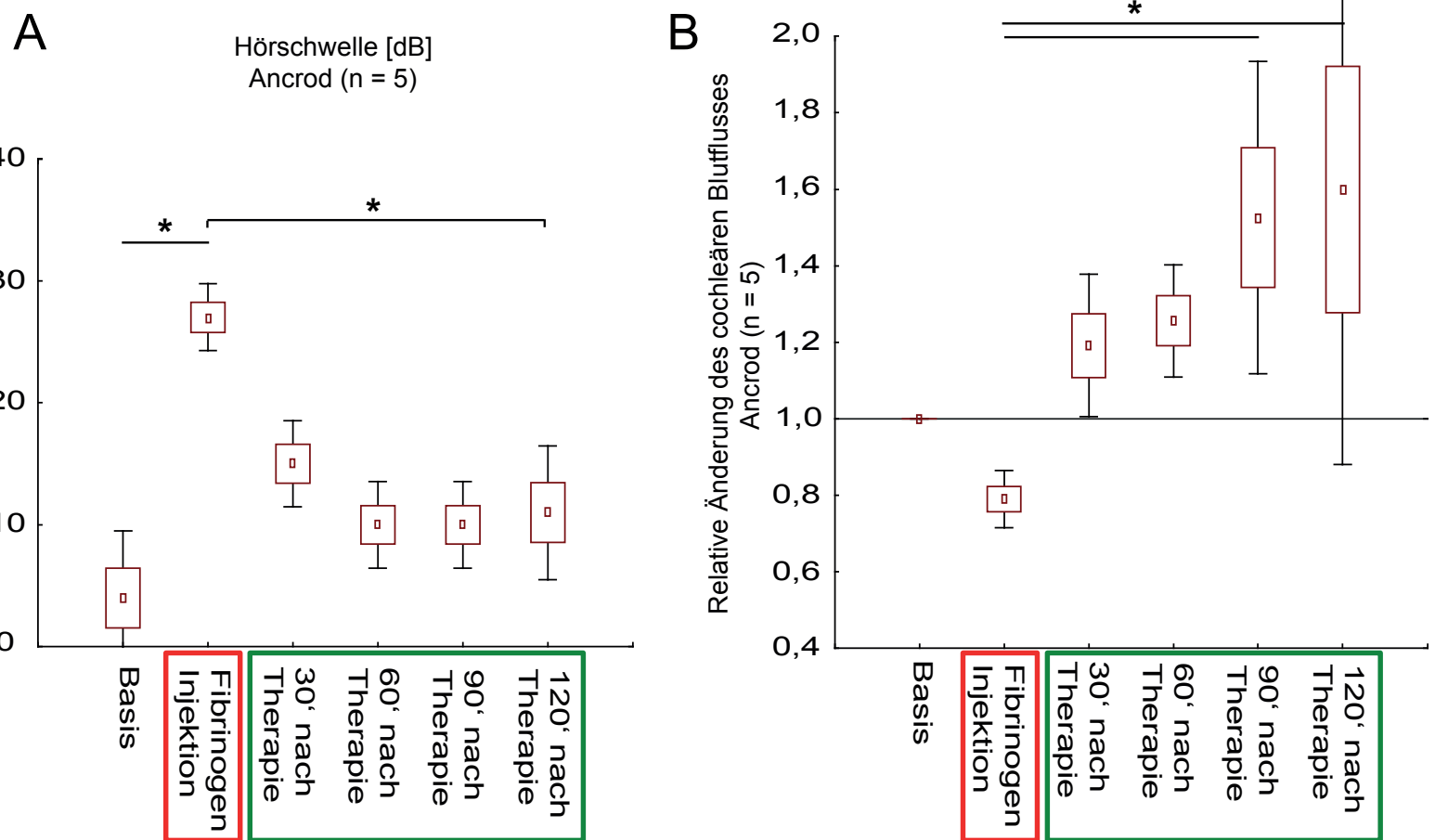


Abbildung 3: (A) Die akute Hyperfibrinogenämie führte zu einem Hörschwellenanstieg von $4 \pm 5,5$ dB auf $27 \pm 2,7$ dB SPL. (B) Nach medikamentöser Senkung der Plasmafibrinogenkonzentration war verglichen mit dem Ausgangswert eine Steigerung des cochleären Blutflusses (bis 1,59fach) zu bestimmen. Der nach Hörsturzinduktion signifikante Hörverlust war unter dieser Behandlung reversibel (A), wohingegen die Placebobehandlung keine Besserung zur Folge hatte (Placebo Daten nicht gezeigt). * $p < 0,01$.

Ergebnisse

- im zeitlichen Verlauf konstanter Hörverlust bei pathologisch erhöhter Fibrinogenkonzentration
- anhaltende medikamentöse Senkung der Plasmafibrinogenkonzentration durch Ancrod
- Steigerung der cochleären Durchblutung und Reversibilität der Hörstörung nach defibrinogenierender Ancrod-Therapie

Schlussfolgerung

Die Untersuchungen konnten einen Hörschwellenanstieg durch akute Hyperfibrinogenämie bestätigen. Unter medikamentöser Senkung der pathologischen Fibrinogenkonzentration konnte durch Steigerung der cochleären Mikrozirkulation eine Reversibilität der Hörstörung verzeichnet werden. Eine Senkung der Plasmafibrinogenkonzentration könnte somit eine mögliche Behandlungsoption des akuten Hörverlustes darstellen.

Literatur

- [1] Suckfull M, Wimmer C, Reichel O, Mees K Schorn K (2002): "Hyperfibrinogenemia as a risk factor for sudden hearing loss." Otol Neurotol 23(3): 309-311.
- [2] Ihler F, Strieth S, Pieri N, Gohring P Canis M (2012): "Acute hyperfibrinogenemia impairs cochlear blood flow and hearing function in guinea pigs in vivo." Int J Audiol 51(3): 210-215.
- [3] Canis M, Heigl F Suckfuell M (2012): "Fibrinogen/LDL apheresis is a promising rescue therapy for sudden sensorineural hearing loss." Clin Res Cardiol Suppl 7(Suppl 1): 36-40.