

# Die „diabetische Otopathie“ am hyperglykämischen Rattenmodell

Stefan Hansen<sup>1</sup>, Thomas Massing<sup>2</sup>, Anja Sasse<sup>3</sup>, Stephan Lang<sup>1</sup>, Angela M. Meyer zum Gottesberge<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (Direktor: Prof. Dr. S. Lang), Universität Duisburg-Essen; <sup>2</sup>Abteilung für Phoniatrie und Päaudiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf;

<sup>3</sup>HNO-Klinik, Innenohrlabor, Universitätsklinikum Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. Dr. Schipper)

## Einleitung

Die pathophysiologischen Zusammenhänge einer sensorineuralen Hörstörung infolge einer diabetischen Stoffwechsel-lage sind bisher nicht eindeutig geklärt. In dieser Studie wurden Zucker Diabetic Fatty (ZDF)-Ratten als Tiermodell für einen Typ 2 Diabetes verwendet, um einerseits funktionelle und morphologische Innenohrschäden zu spezifizieren, die nicht als Folge einer Mikroangiopathie auftreten, sowie andererseits eine medikamentöse Innenohrprotektion durch einen Angiotensin-II-Rezeptor-Inhibitor (Losartan) zu evaluieren.

## Material und Methoden

Homozygote ZDF-Mutanten wurden mit einem Placebo oder dem Angiotensin-II-Rezeptor-Inhibitor Losartan ab der 12. Lebenswoche bis zum Alter von 42 Wochen behandelt. Unbehandelte heterozygote Geschwistertiere dienten als nicht diabetische Kontrolltiere. Der Median des Langzeitzuckerwertes HbA1c betrug 11.12% in den unbehandelten diabetischen ZDF-Ratten und 11.98% in den mit Losartan behandelten ZDF-Ratten, während die Kontrolltiere normoglykäm waren (HbA1c: 4.75%).

Die Funktionsprüfung des Hörvermögens erfolgte durch eine Klick-BERA. Anschließend wurden die Cochleae der Tiere immunhistochemisch untersucht. Zudem erfolgte eine ultrastrukturelle elektronenmikroskopische Auswertung.

## Ergebnisse

### 1. Diabetes in ZDF-Ratten führte zu einem Hörverlust, der jedoch durch die Gabe von Losartan verhindert werden konnte.

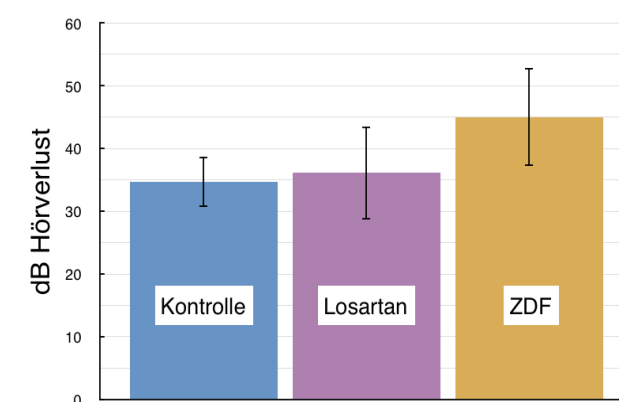


Abb. 1: In den unbehandelten ZDF-Ratten ergab sich in der Klick-BERA ein moderater aber signifikanter Hörverlust (45,0 ± 7,8 dB) im Vergleich zu den Kontrolltieren (34,7 ± 4,0 dB). Eine Behandlung mit Losartan führte bei den ZDF-Ratten zu einem Erhalt des Hörvermögens (36,1 ± 7,4 dB).

### 2. Die unbehandelten ZDF-Ratten zeigten eine verminderte Expression der am K+-Haushalt beteiligten Ionenpumpen und -kanäle der Cochlea.

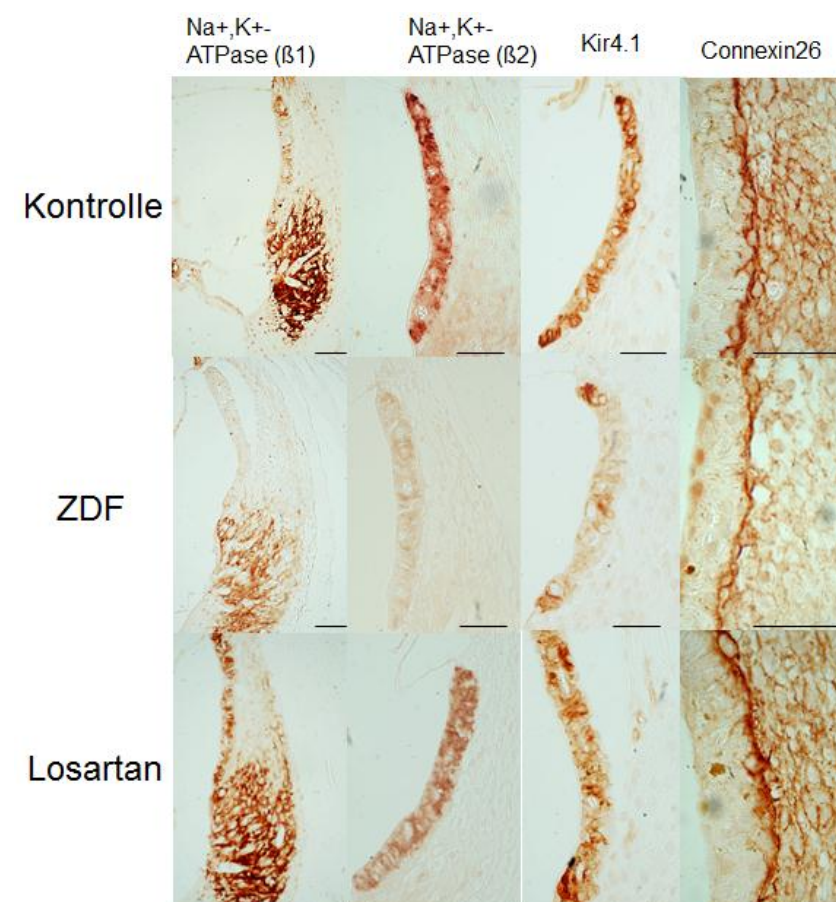


Abb. 2a: Paraffinschnitte von Cochleae mit Darstellung der Stria vascularis: In den nicht diabetischen Kontrolltieren zeigte sich eine regelrechte Expression der Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase (β1- und β2-Untereinheiten) sowie des Kaliumkanals Kir4.1 und von Connexin26. Deren Expression war in den nicht behandelten ZDF-Ratten reduziert, während unter der Losartanbehandlung die Expression erhalten blieb. (Balken jeweils 50 μm)

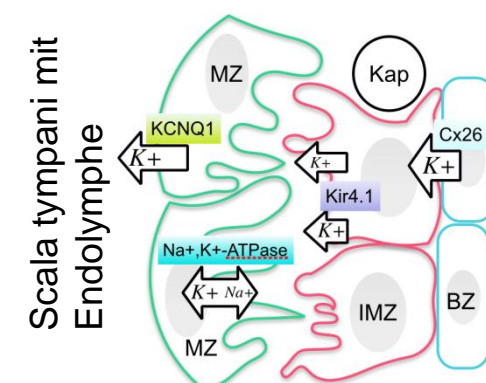


Abb. 2b: Schematische Darstellung der Stria vascularis und der am Einstrom von K<sup>+</sup> beteiligten Ionenkanäle zur Aufrechterhaltung des endocochleären Potentials. (BZ=Basalzelle, IMZ=Intermediärzelle, Kap=Kapillare, MZ=Marginalzelle)

### 3. In der Cochlea der ZDF-Ratte fand sich keine Mikroangiopathie.

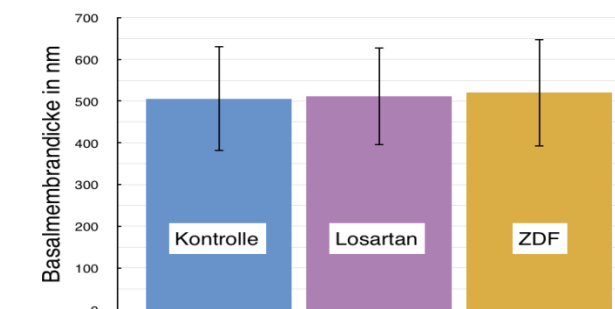


Abb. 3: In den ZDF-Ratten ergab sich keine signifikante Veränderung der Dicke der Basalmembran in den Kapillaren der Cochlea im Vergleich zu den gesunden Kontrolltieren oder mit Losartan behandelten Mutanten.

### 4. Diabetes hatte in ZDF-Ratten eine deutliche Affektion der Stria vascularis zur Folge. Eine Losartanbehandlung der ZDF-Ratten führte zur Protektion der Stria vascularis.

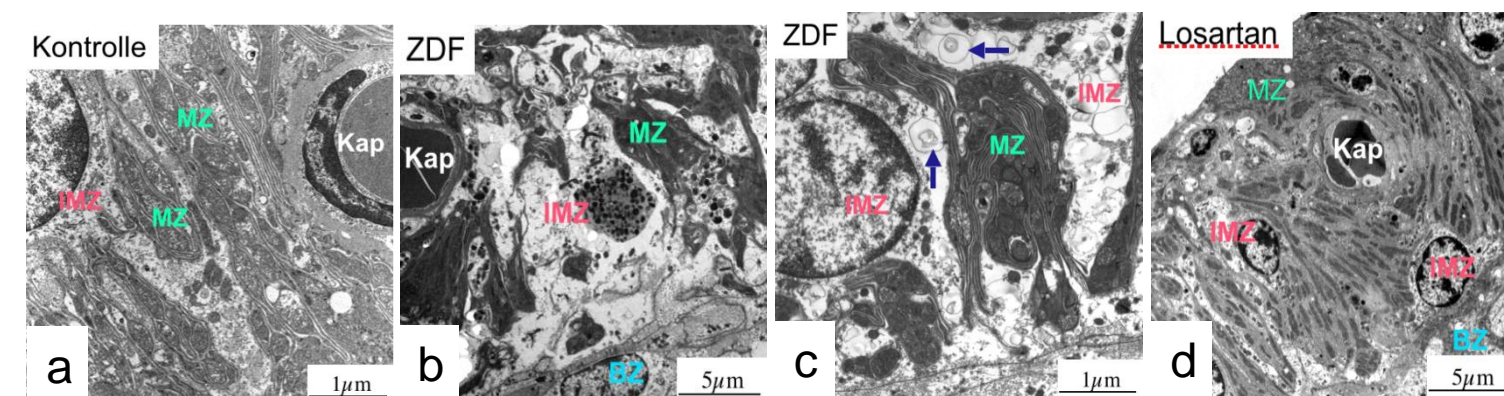


Abb. 4: Elektronenmikroskopische Bilder der Stria vascularis in nicht diabetischen Kontrolltieren (a) sowie ZDF-Ratten mit und ohne Behandlung mit Losartan: In den unbehandelten ZDF-Ratten zeigten sich deutliche Ödeme der Intermediärzellen (IMZ), wodurch es zu Quetschungen der Ausläufer der Marginalzellen (MZ) kam (b). Gleichzeitig fanden sich Residualkörperchen (Pfeile in c) in den Intermediärzellen. Die Behandlung mit Losartan hatte einen weitreichenden Erhalt der Ultrastruktur zur Folge (d). (BZ=Basalzelle, IMZ=Intermediärzelle, Kap=Kapillare, MZ=Marginalzelle)

## Diskussion und Schlussfolgerung

Das Innenohr ist ein spezifisches Zielorgan einer chronischen hyperglykämischen Schädigung und kann daher für diesen Untersuchungsbereich als "diabetische Otopathie" bezeichnet werden. Dabei spielt eine Mikroangiopathie offensichtlich keine wesentliche Rolle, sondern vielmehr eine Schädigung der Stria vascularis mit verminderter Expression der am K<sup>+</sup>-Haushalt beteiligten Ionenkanäle.

Der Angiotensin-II-Rezeptor-Inhibitor Losartan kann eine funktionelle und morphologische Beeinträchtigung der Cochlea vermindern. Möglicherweise geschieht dies durch den Erhalt der Redox-Eigenschaften der Mitochondrien der Intermediärzellen.