5. Schlussfolgerungen für die Protektion von Haarzellen und Ausschau auf zukünftige Untersuchungen

Folgende Aspekte ergeben sich als Schlussfolgerung für die Protektion von Haarzellen gegenüber Hypoxie/Ischämie aus den Ergebnissen dieser Arbeit:

- 1) Haarzellen sind gegenüber reiner Hypoxie relativ resistent. Im Gegensatz dazu sind sie sehr empfindlich gegenüber Ischämie. Daraus folgt, dass die Bereitstellung und Zugänglichkeit von Glukose für Haarzellen von besonderer Bedeutung sind.
- 2) Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass Hypoxie und Ischämie vor allem die inneren Haarzellen schädigen. Für die Protektion bedeutet das, Mittel einzusetzen, die die inneren Haarzellen schützen, d. h. Substanzen, die auf die synaptische Signaltransduktion wirken. Aufgrund der geringen Nebenwirkungen scheint Magnesium am geeignetsten zu sein.
- 3) Unsere Daten deuten darauf hin, dass eine erhöhte Kalium-Konzentration weniger toxisch für Haarzellen ist als bisher angenommen. Das Hauptaugenmerk sollte auf den Veränderungen der intrazellulären Kalzium-Konzentration und der Aktivität der Plasmamembran-Kalzium-ATPase (PMCA) liegen. Ein Durchbruch in der Protektion von Haarzellen wäre durch das Auffinden von niedermolekularen Aktivatoren der Plasmamembran-Kalzium-ATPase zu erreichen.
- 4) Die Daten zeigen, dass rekombinantes Erythropoetin nicht nur ein Wachstumsfaktor für rote Blutzellen ist, sondern auch auf Haarzellen protektiv wirkt. Da rekombinantes Erythropoetin seit mehr als einem Jahrzehnt in der Therapie von Anämien eingesetzt wird, sollte in klinischen Studien die Wirkung am Innenohr, z. B. beim Hörsturz, untersucht werden.

- 5) Die Untersuchungen zur Genexpression unterstreichen die Rolle der die Radikale eliminierenden Systeme im Innenohr. Ein unmittelbarer therapeutischer Ansatz wäre die Aktivierung der Superoxiddismutase (SOD), z.B. durch Superoxiddismutase-Mimetika.
- 6) Weiterhin unterstreichen die Genexpressionsdaten, dass bei der Anpassung an Stresszustände (z. B. Kultivierung/Hypoxie) komplexe Veränderungen in den Teilbereichen der Cochlea stattfinden. Zukünftige Untersuchungen sollten klären, inwiefern Einflüsse auf Stria vascularis und Modiolus protektiv gegenüber Haarzellen im Organ Corti wirken.
- 7) Die Ergebnisse dieser Arbeit geben Hinweise für zukünftige Untersuchungen im Hinblick auf eine Gentherapie am Innenohr. Es ist anzunehmen, dass eine Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1)-Aktivierung protektiv auf die Haarzellen wirkt. Protektive therapeutische Ansätze sind nicht über die direkte HIF-1 alpha Aktivierung zu erwarten, sondern über die Hoch- oder Runterregulation der Targetgene.

Mit Genarrays besteht die Möglichkeit, auch in dem limitierten Untersuchungsmaterial der Cochlea, Hunderte oder gar Tausende von Genen zu untersuchen und Gengruppen und gewebsspezifische Expressionsklassen, die typisch für bestimmte Hörstörungen sind, zu erstellen. Dies ist eine der Voraussetzungen für eine gezielte und erfolgreiche Therapie.

Auf der Basis des Wissens aus den Microarray-Daten eröffnet sich als neue Therapiemöglichkeit der Gentransfer, d. h. das Einschleusen von spezifischen genetischen Informationen in eine Zelle. Dies bietet die faszinierende Möglichkeit, auf molekularer Ebene die Expression spezifischer Genprodukte zu modulieren. So könnte eine Überexpression oder eine Inaktivierung der Genexpression erreicht werden. Dabei sind bis jetzt die Vehikel, die die genetische Information möglichst spezifisch in das Zielgewebe bringen, nichtvirale und virale Vektoren. Nichtvirale Vektoren verfügen über ein

geringeres Risiko einer Immunreaktion, haben jedoch dafür eine deutlich geringere Transfektionseffizienz. In den letzten Jahren sind diverse virale Vektoren hinsichtlich ihrer Anwendung für einen Innenohr-Gentransfer untersucht worden (Stover, 2003). Interessant ist dieser Forschungsansatz für Hypoxie regulierte Gene, wie z. B. Stickstoffmonoxid (NO)- und Reaktive oxygen sepecies (ROS)-protektive Proteine.

Ein interessanter Weg der Zukunft ist die Inhibierung von Genen über siRNA. Die Plasmamembran-Kalzium-ATPase (PMCA) hat sich in unseren Untersuchungen als ein Schlüsselenzym zum Überleben von Haarzellen unter Hypoxie und Ischämie gezeigt. In diesem Zusammenhang kann z. B. die Hemmung der Proteinkinase C über eine siRNA zur Aktivierung der Plasmamembran-Kalzium-ATPase und zur Haarzellprotektion führen.