



Monitoring der Haarzellfunktion mittels Messung der DPOAE`s bis 16 kHz bei Gabe von Gentamicin in einer pädiatrisch-onkologischen Patientengruppe

Larissa Heimann¹, Nadine Oberkircher², Dietmar Hecker¹, Gentiana Wenzel¹, Norbert Graf², Arne Simon² und Bernhard Schick¹

¹ Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/ Saar; ² Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg / Saar

Einleitung

Das Aminoglykosid (AGL) Gentamicin wird unter anderem bei kideronkologischen Patienten eingesetzt, wenn sie wegen Fieber ohne Fokus bei Granulozytopenie empirisch behandelt werden müssen [2]. Gentamicin kann durch Verlust der äußeren Haarzellen beginnend im Hochtonbereich (> 10 kHz) ototoxische Nebenwirkungen haben [4], die sich mit ototoxischen Effekten der Chemotherapie oder Bestrahlung potenzieren können. Es besteht daher die Notwendigkeit, ototoxische Nebenwirkungen im Hochtonbereich mit einer objektiven, gut reproduzierbaren Methode zeitnah zu detektieren.

Material & Methoden

Patientengruppe:

10 Kinder und Jugendliche zwischen 3 und 17 Jahren unter Chemotherapie (ohne Cis- und Carbonplatin) erhielten während der Behandlung Gentamicin. Vor und nach der Gabe wurden Hochtonaudiogramme bis 16 kHz angefertigt und DPOAE`s gemessen [6].

DPOAE-Messung:

Zielgröße ist der Signal-Rausch-Abstand (SNR) des Verzerrungsproduktes $2f_1-f_2$ (Abb. 1). Dabei wurde f_2 zwischen 2 und 16 kHz variiert. Der Abstand von f_2 zu f_1 betrug etwa eine Terz ($f_2/f_1 = 1,2$). Die Frequenzen (f_1, f_2) wurden gleichzeitig auf das Trommelfell appliziert und die

durch die Aktivität der äußeren Haarzellen emittierten Schallwellen als DPOAE`s (Distorsionsprodukt otoakustischer Emissionen) detektiert.

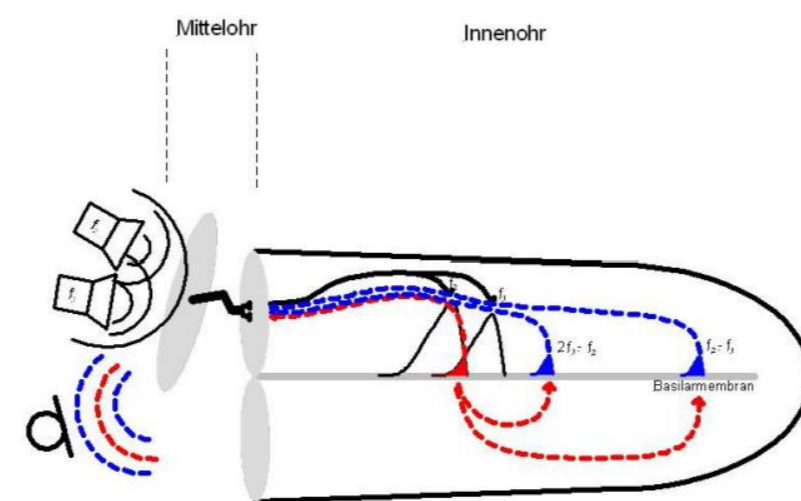


Abb. 1: Die zwei Sinustöne f_1, f_2 erzeugen die in schwarz dargestellte Wanderwelle auf der Basilarmembran. Die Frequenzen werden durch die äußeren Haarzellen nicht linear verstärkt und am Überlappungsort (rot) entstehen dadurch sogenannte Distorsionsprodukte mit den Frequenzen $nf_1 \pm mf_2$ (blau). Es wird die Amplitude der emittierten Frequenz aus $2f_1-f_2$ gemessen [3].

Gentamicin:

Gentamicin wird in das Innere der äußeren Haarzellen aufgenommen (Abb. 2). Dort führt es durch die Aktivierung von reaktiven Sauerstoffspezies langfristig zum Zelltod [1].

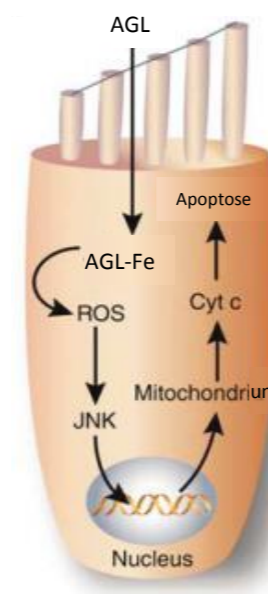


Abb. 2: Aminoglycoside gelangen durch die mechano-elektrischen Transduktionskanäle ins Innere der äußeren Haarzellen. Dort bildet sich ein AGL-Eisen Komplex, der zur Entstehung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) beiträgt. Die ROS aktivieren c-Jun N-terminale Kinasen (JNK), die im Kern Gene zur Apoptose aktivieren. Anschließend wird über die Mitochondrien Cytochrom c freigesetzt, was über Caspasen den programmierten Zelltod herbeiführt. Ein Caspasen unabhängiger Weg kann auch nicht ausgeschlossen werden [1].

Ergebnisse

Die Auswertung der Hochtonaudiogramme (Abb. 3) zeigt, keinen signifikanter Unterschied im Hörvermögen der Patienten zwischen vor und nach der Gentamicingabe. Auch die objektive Messung der DPOAE`s (Abb. 4) zeigt keinen signifikanten Unterschied.

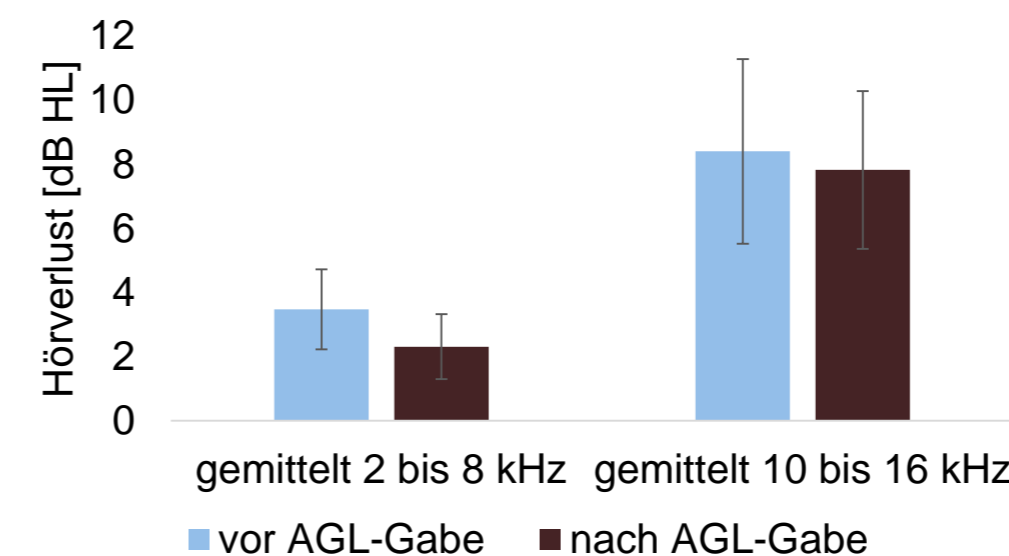


Abb. 3: Hörverlust, gemittelt über 20 Ohren im unteren Frequenzbereich von 2 bis 8 kHz (links) und im oberen Frequenzbereich von 10 bis 16 kHz (rechts), vor (blau) und nach (schwarz) der Gentamicingabe. Gemessen wurde in 500 Hz Schritten. Der Fehler ist als Standardfehler angegeben.

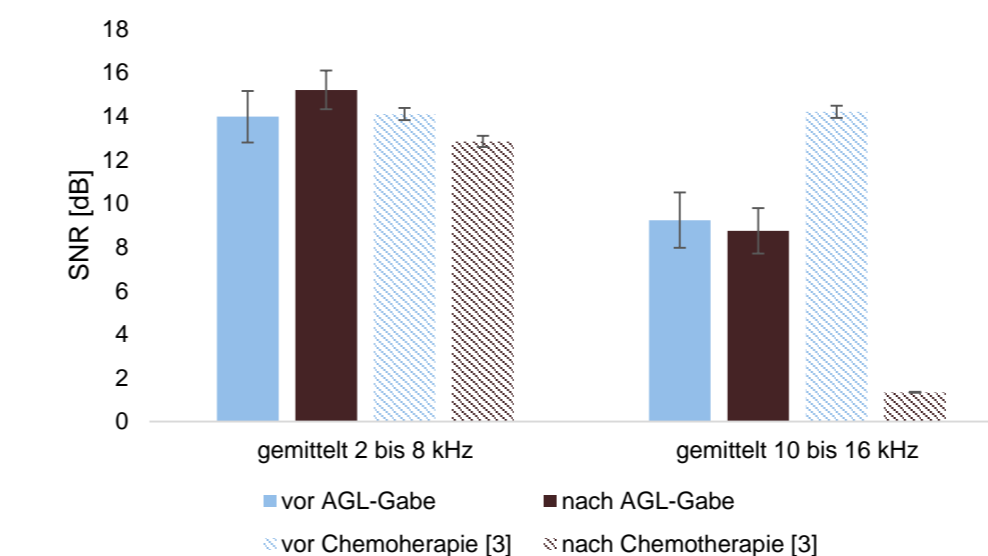


Abb. 3: SNR-Werte der DPOAE-Messung, gemittelt über 20 Ohren im unteren Frequenzbereich von 2 bis 8 kHz (links) und im oberen Frequenzbereich von 10 bis 16 kHz (rechts), vor (blau) und nach (schwarz) der Gentamicingabe. Gemessen wurde in 500 Hz Schritten. Der Fehler ist als Standardfehler angegeben. Als Vergleich sind pathologische Werte bei ototoxischer Chemotherapie (straffiert) dargestellt [3].

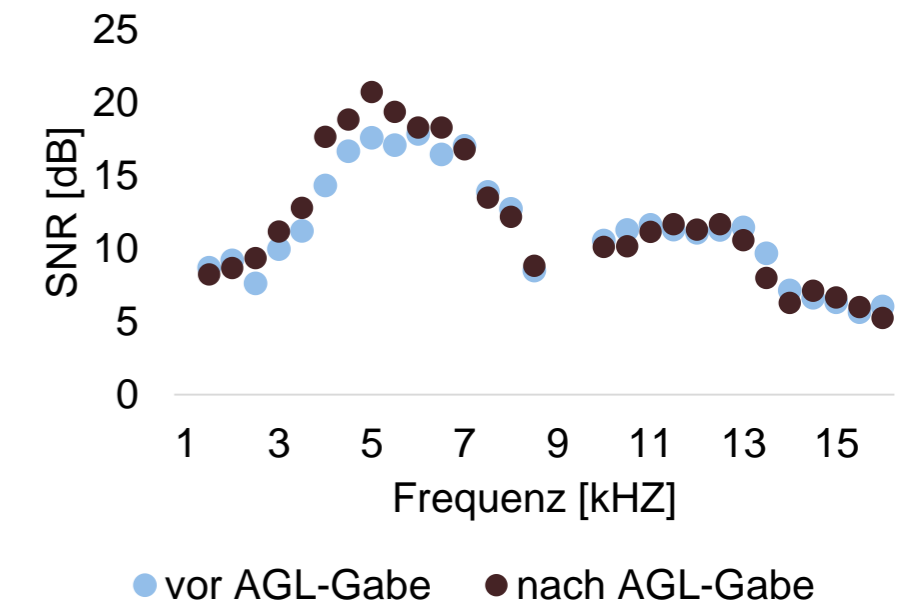


Abb. 5: Frequenzspezifische Darstellung der SNR-Werte der gemittelten DPOAE-Messung aus Abb. 4.

Zusammenfassung

Die Registrierung von hochtonausgelösten DPOAE`s bis 16 kHz eignet sich hervorragend, zur objektiven und zeitnahen Erkennung von Hörverlusten. Bei den hier untersuchten kideronkologischen Patienten konnte nach Verabreichung von Gentamicin kein ototoxischer Effekt im Hochtonbereich detektiert werden. Patienten können je nach genetischer Disposition, empfindlicher oder weniger empfindlich auf AGLs reagieren [5], sodass durch die kleine Stichprobe eventuell keine repräsentative Gruppe zustande gekommen ist. Auch ist das genaue Zusammenwirken von Gentamicin mit den Chemotherapeutika nicht bekannt. Aus diesen Gründen sollten kideronkologische Patienten, die im Rahmen ihrer Behandlung verschiedene zytotoxische Arzneimittel erhalten, Ausgangs- und Verlaufsuntersuchungen mittels DPOAE-Messung erhalten.

Literatur

[1] Rybak, L. P. and Ramkumar, V. (2007). Ototoxicity. *Kidney international*, 72(8), 931-935.
 [2] Schimpff, S. Satterlee, W. Young, V. M. Serpick, A. (1971). Empiric Therapy with Carbenicillin and Gentamicin for Febrile Patients with Cancer and Granulocytopenia. *NEJM*, 284(19), 1061-1065.
 [3] Hecker, D. J. (2015). Entwicklung einer neuen Messmethode zur Registrierung von Distorsionsprodukten otoakustischer Emissionen bis in den Hochtonbereich von 18 kHz. Dissertation. Universität des Saarlandes.
 [4] Schacht, J. Talaska, A. E. Rybak, L. P. (2012). Cisplatin and Aminoglycoside Antibiotics: Hearing Loss and Its Prevention. *The Anatomical Record*, 295(11), 1837-1850.
 [5] Fischel-Ghodsian, N. (1999). Mitochondrial Deafness Mutations Reviewed. *Human Mutation*, 13, 261-270.
 [6] Hecker, D. J. Lohscheller, J. Bader, C.-A. Delb, W. Schick, B. Dlugaiczky, J. (2011). A New Method to Analyze Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAEs) in the High-Frequency Range Up to 18 kHz Using Windowed Periodograms. *IEEE*, 58(8), 2369 - 2377.