

Apotheker Jens Bielenberg



Tinnitus - als Störung der glutamatergen Transmission im Innenohr

Neue Therapieansätze auf der Basis von Glutamatantagonisten

Durch den Fortschritt des Verständnisses des physiologischen Hörvorgangs konnten in den letzten Jahren rationale Therapiegrundlagen bei Tinnitus erarbeitet werden. Die therapeutische Polypragmasie der vergangenen Jahre ist heute durch ein Stufenkonzept zu ersetzen: Eingesetzt werden Rheologica, neuronale Transmittersubstanzen und Membranstabilisatoren.

Tinnitus ist keine Krankheit, sondern ein Symptom, hinter dem sich verschiedene Ursachen verbergen können.

Ca. 15% der Bevölkerung weisen zum Teil intermittierend Ohrgeräusche auf. 8% leiden unter einem ständig vorhandenem Ohrgeräusch. Etwa 0,5% der Bevölkerung ist durch Tinnitus erwerbs- und berufsunfähig. Sekundäre Krankheitsfolgen wie Schlaflosigkeit, Angstzustände und Depressionen mit Suizid kennzeichnen den Circulus vitiosus. Im Vordergrund stehen beim akuten Tinnitus durchblutungsfördernde Maßnahmen, während beim chronischen Tinnitus Calciumantagonisten, Antiarrhythmika, Antikonvulsiva und Antidepressiva angewendet werden. So können 83% der akut sowie 23% der chronisch von Tinnitus Betroffenen geheilt bzw. die Symptomatik verbessert werden. Daher wandelt sich der Tinnitus heutzutage von der „Crux medicorum“ zum rational analysier- und behandelbaren Problem. In jüngster Zeit häufen sich Berichte in der internationalen medizinischen Literatur, dass der im Zentralnervensystem weit verbreitete Neurotransmitter Glutamat an der Pathogenese des Tinnitus beteiligt ist. Die zunehmenden klinischen Erfolge mit selektiven Glutamatantagonisten in der Tinnitustherapie bestätigen die diesen Therapiekonzepten zugrunde liegenden Arbeitshypothesen. Der folgende Artikel vermittelt Grundlagen über die Pathogenese des Tinnitus und versucht Störungen des Glutamatstoffwechsels als potentielle Auslöser zu demaskieren. Tinnitus, ausgelöst durch Arzneimittel, liefert interessante Anhaltspunkte, dieser „Volkskrankheit“ auf die Spur zu kommen.

Einleitung

Ohrgeräusche stellen eines der häufigsten Krankheits-symptome überhaupt dar. Sie sind Zeichen einer Funk-

tionsstörung im Hörsystem und können vielfältige Ursachen haben, wie aus Tab.1 zu entnehmen ist. Tinnitus ist eine Ton- oder Geräuschsensation ohne ersichtliche äußere Schallquelle. Objektive Ohrgeräusche, bei denen das normal funktionierende Ohrgeräusche wahrnimmt, die tatsächlich pathologischerweise vorhanden sind, lassen sich nur beseitigen, indem die zugrunde liegende Krankheit behandelt wird (z.B. Bluthochdruck oder Arteriosklerose, Medikamente oder arterielle Stenosen nach Erkrankungen). Subjektive Ohrgeräusche, die bisher objektiv nicht registrierbar sind, können durch Mittelohrerkrankungen hervorgerufen werden (z.B. Tubenmittelohrkatarrh), sind jedoch häufig Folge einer Innenohrerkrankung (z.B. Knalltrauma, Hörsturz) oder einer Funktionsstörung der Hörnerven.

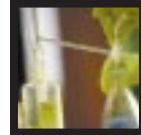
Allgemeine Grundlagen Pathophysiologie der Ohrgeräusche

Objektive Ohrgeräusche können vaskuläre oder muskuläre Ursachen haben. Im Bereich des Mittelohres sind es insbesondere Spasmen und unwillkürliche Kontraktionen von Muskulus tensor tympani und stapedi-
pedius. Die Tubenöffnungsmuskulatur im Bereich des Gaumens kann durch Myoklonien zu ähnlich klickenden Geräuschen führen. Ursachen sind meist extrapyramidal-motorische Störungen bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen, zum Beispiel bei postencephalitischen Zuständen und bei Psychopharmakaabusus. Die Geräusche haben meist klickenden, seltener rumplenden Charakter (1). Zischende Geräusche sind oftmals vaskulärer Genese, bedingt durch Gefäßanomalien, arteriosklerotische Veränderungen der Arteria



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Tinnitus



carotis interna, arteriovenöse Fisteln, Glomustumoren des Mittelohres, sowie Abflussstörungen des zerebralen Sinus. Atemsynchrone Ohrgeräusche kommen bei klaffender Tube vor, da respiratorische Strömungsphänomene über die Tube in das Mittelohr übertragen werden. Den meisten Hörstörungen liegen Fehlfunktionen äußerer Haarzellen zugrunde. Aufgrund ihres großen Sauerstoffverbrauchs sind sie sehr empfindlich gegenüber verschiedenen Schädigungsmechanismen wie ototoxischen Medikamenten, Lärm, Alterseinflüssen und direkter mechanischer Schädigung.

Geschädigte Haarzellen können unkontrollierte Kontraktionen ausführen und damit die zugehörigen inneren Haarzellen stimulieren, wodurch Nervenaktionspotenziale ausgelöst und zum Hirn weitergeleitet werden. Innere Haarzellen können ebenfalls als Tinnitusgenerator infrage kommen. Die für die normale Funktion notwendigen Ionenkanäle können bei pathologischen Zuständen permanent aktiviert und offen sein, so dass so

genannte Leckströme auftreten. Diese Leckströme setzen ständig Transmitter frei und erzeugen damit Aktionspotenziale, wie Tab. 1 veranschaulicht (2).

Abb. 2 zeigt, wie die peripheren Tinnitusmechanismen im Bereich der zentralen Hörbahn zu kreisenden elektrischen Erregungen führen, deren repetitive Aktivität einen Kreisprozess bildet, der sich selbst unterhält. So ist verständlich, dass Ohrgeräusche auch nach Zerstörung des Innenohrs oder nach Durchtrennung des Hörnervs weiter bestehen.

Rezeptorpharmakologische Modelle für die Pathogenese und Therapie des Tinnitus

Anfang der 80er Jahre wurde zum ersten Mal die These publiziert, dass subjektiver Tinnitus in der Mehrzahl der Fälle an der Synapse zwischen inneren Haarzellen (IHC) und afferenten Neuronen generiert werde (3).

Diese Assoziation drängte sich aufgrund der Kenntnisse der cochleären Transmission und empirisch gewonnener klinischer Daten auf. >>

- Hörsturz
- Morbus Ménière
- Akutes Lärmtrauma
- Lärmschwerhörigkeit
- Altersschwerhörigkeit
- Hereditäre sensorineurale Schwerhörigkeit (vererbte Schwerhörigkeit)
- Schädelhirntrauma mit/ohne Felsenbeinfraktur
- Akustikusneurinom (gutartiger Tumor der Hör- oder Gleichgewichtsnerven)
- Intoxikationen mit Chinin, Acetylsalicylsäure, Diuretika (Furosemid, Etacrynsäure), Aminoglykosidantibiotika, Cisplatin
- Immunogene Innenohrschwerhörigkeit bei Autoimmunkrankheit
- Sensorineurale Schwerhörigkeit unklarer Genese
- Otosklerose
- Herz-Kreislauf-Krankheiten
- Stoffwechselkrankheiten
- Nierenkrankheiten
- ZNS-Krankheiten
- Degenerative Veränderungen und funktionelle Blockierungen der Halswirbelsäule
- Myoarthropathie des Kiefergelenks

Tabelle 1: Mögliche Ursachen subjektiver Ohrgeräusche (Tinnitus aurium)



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Fax-Formblatt



Ihre Anliegen, Kommentare, Anregungen und Fragen sind uns wichtig. Um die Kommunikation zu erleichtern, können Sie das mit dem Apothekenstempel versehene Formblatt an den entsprechenden Gesprächspartner des Herausgeberbeirates faxen. Für jede der vier pharmazeutischen Disziplinen steht Ihnen ein Kollege zur Verfügung. Wir werden unser Bestes tun, Ihnen schnellstmöglich zu antworten.

Ihr Anliegen: _____

Apothekenstempel

Chemie

PD Dr. K.-J. Schleifer
Fax: 0211-81-13847
Tel. 0211-81-12532
Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

Biologie

PD Dr. C. Passreiter
Fax: 0211-81-11923
Tel. 0211-81-14172
Email: passreit@uni-duesseldorf.de

Technologie

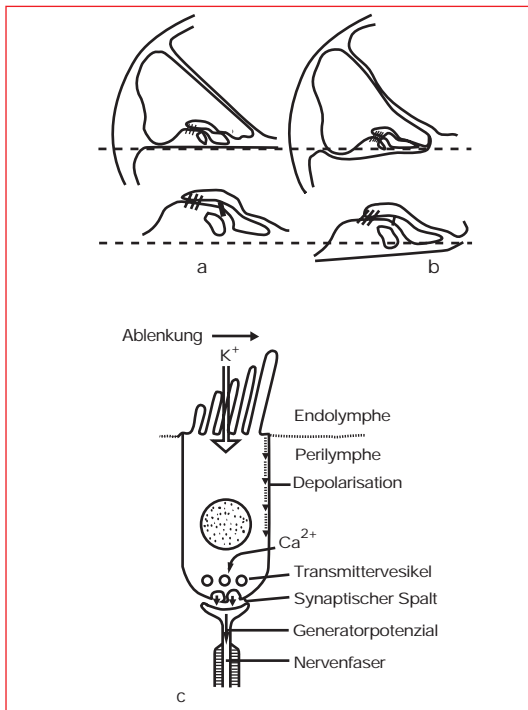
Prof. Dr. C. Leopold
Fax: 0341-4123007
Tel. 0341-4229745
Email: cleopold@uni-leipzig.de

Pharmakologie

PD Dr. G. Kojda
Fax: 0211-81-14781
Tel: 0211-81-12518
Email: kojda@uni-duesseldorf.de



Abbildung 1:
Funktionsweise der Haarzellen.
 Basilmembran in Ruhe (a);
 Basilmembran gelenkt (b).
 Die Scherbewegung an den
 Haarzellen mit Ablenkung der
 Sinneshörchen, der so genann-
 ten Stereozilien, führt zur
 Öffnung von Ionenkanälen mit
 Einstrom von Kaliumionen.
 Das dabei aufgebaute Rezeptor-
 potenzial setzt am unteren
 Zellende Transmitterquanten in
 den synaptischen Spalt frei,
 wodurch in der angekoppelten
 afferenten Hörnervenfasern ein
 Aktionspotenzial aufgebaut
 wird (c) (nach Boenninghaus,
 Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
 für Medizinstudenten,
 Springer Verlag, Berlin/
 Heidelberg/New York 1990).



**Die akustische Signalübertragung und
 Signalkonvertierung an der Synapse zwischen
 IHC und afferentem Neuron**

Basilmembran und äußere Haarzellen des Innenohres (OHC) sortieren teils passiv (Basilmembran), teils aktiv (OHC) Frequenzen und Intensitäten der ankommenden Schallwellen und übertragen sie durch voneinander unterschiedlichen mechanischen Wellen mithilfe der Tektorialmembran auf die IHC, wie Abb. 3 zeigt. Die IHC bauen ein Generatorpotenzial auf, dessen Gleit- und Wechselspannungskomponenten die Schallintensität und zum Teil auch die Schallfrequenz widerspiegeln. Das Generatorpotenzial steuert an der Basis der IHC die chemische Neurotransmission. Die in Zeit- und Intensitätsverlauf reizkorreliert von der IHC freigesetzten Glutamatmoleküle erregen nach Diffusion in den synaptischen Spalt an der postsynaptischen Membran der peripheren Dendriten des primären akustischen Neurons spezifische Glutamatrezeptoren, die teils über Ionenkanäle (ionotrope Rezeptoren), teils über membranspezifische Signalproteine (metabotrope Rezeptoren) die Erregungsfolgen der Nervenfasern auslösen. An der Synapse zwischen IHC und afferentem Neuron erfolgt also die Konvertierung des kontinuierlich akustisch-analogen akustischen Signals in die Signalsprache des Nervs.

L-Glutamat gilt heute als einer der wichtigsten erregenden Überträgersubstanzen im Zentralnervensystem von Säugetieren. Aus elektrophysiologischen Untersuchungen an neokortikalen Hirnschnitten ist bekannt, dass die erregbarkeitssteigernde Wirkung von Glutamat an Pyramidenzellen auf einer Zunahme der postsynaptischen Leitfähigkeit für Kationen (vorwiegend für Natriumionen) beruht. Im Gegensatz zu L-Glutamat führt die Applikation von NMDA (spannungs- und magnesiumabhängig) nicht zu repetitiven, sondern zu „burstartigen“ Entladungen. Die intrazelluläre Konzentration von Glutamat beträgt 10 mmol/L, die extrazelluläre Konzentration aber liegt nur bei 0,6 mmol/L. Aufrechterhalten wird diese enorme Konzentrationsdifferenz durch Transportmoleküle, die unter Verbrauch von Energie

extrazelluläres Glutamat in die Zelle transportieren. Als zellschädigend gilt ein extrazellulärer Glutamat Spiegel von 2–5 mmol/L. Bei Zellschädigungen gelangt somit viel Glutamat in den Extrazellulärraum, wo dann rasch toxische Konzentrationen dieser exzitatorischen Aminosäure erreicht werden können. Glutamat ist über die Interaktion mit Membranrezeptoren an physiologischen Prozessen wie Kognition, Erinnerung, Bewegung und Empfindung beteiligt. Eine Überstimulation der Rezeptoren kann zum neuronalen Tod führen. Dies geschieht durch einen bei der Rezeptorstimulation ausgelösten massiven Ca-Einstrom. Da dies zu einer Depolarisation der Zelle führt, werden spannungsabhängige Ca-Kanäle aktiviert und so der Einstrom des Ions noch verstärkt. Agonisten wie Glutamat öffnen den für Natrium-Kalium- und Kalzium-Ionen-permeablen Kanal. Dieser ist bei Ruhepotenzial durch Magnesium verschlossen und kann erst wieder durch Depolarisation der Zelle und gleichzeitiger Bindung von Glutamat an der NMDA-Bindungsstelle geöffnet werden. Die Gamma-Aminobuttersäure, ein Metabolit des Glutamat, der durch Decarboxylierung entsteht, erhöht die Durchlässigkeit des Cl-Kanals und wirkt so hyperpolarisie-

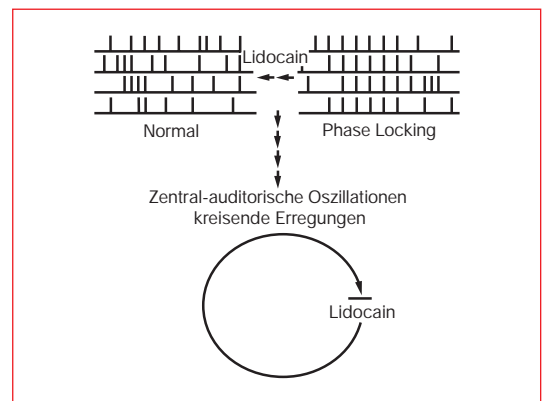


Abbildung 2: Neurales Tinnitusmodell
 Dargestellt sind afferente Nervenfasern mit ihrer Ruheaktivität in Form einzelner Aktionspotenziale (II) im Normalzustand und im geschädigten Zustand mit Verlust der stochastischen zeitlichen Abfolge. Die abnorme Rhythmisierung (Phase Locking) ohne akustischen Reiz wird von der zentralen Hörbahn als auditorische Information fehlinterpretiert. Zentral manifestiert sich die abnorme neurale Aktivität in Form sich selbst erhaltender kreisender Erregungen (nach 12). Durch Lidocain (Xylocain®) werden beide Formen pathologischer Aktivität passager normalisiert.

rend mit dem Korrelat der Erhöhung des Schwellenpotenzials für ein Aktionspotenzial. Es wirkt damit membranstabilisierend. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass Taurin, ein inhibitorischer Neurotransmitter im ZNS, die Aktivität der Glutamatdecarboxylase erhöht und damit den Quotienten Glutamat/GABA reduziert mit dem Korrelat der Senkung exzitatorischer und der Erhöhung inhibitorischer Äquivalente.

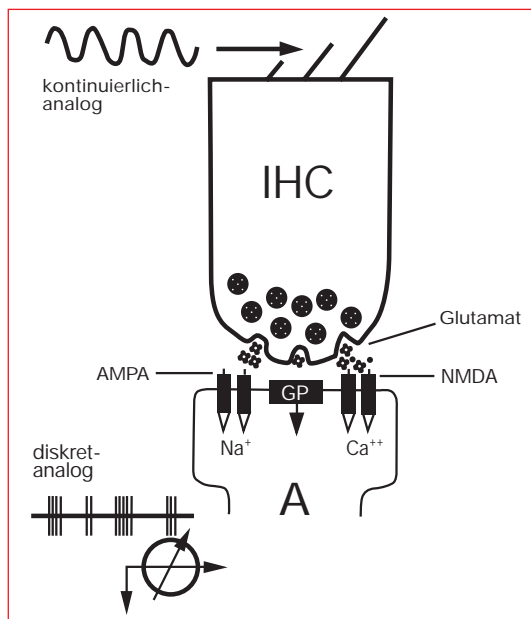
Cochleäre Glutamatrezeptoren im afferenten akustischen Informationsfluss

Man unterscheidet zwei große Gruppen von postsy-

EIN REFERAT
 AUS DER
 PHARMAZEUTISCHEN
 WISSENSCHAFT



Abbildung 3:
Signalkonvertierung an der IHC
 Das mechanische Signal enthält die akustische Information kontinuierlich-analog codiert (Beispiel Sinuston). Reizkorreliert setzt die IHC Glutamat-Moleküle frei, die unterschiedliche Subgruppen von Glutamat-rezeptoren der postsynaptischen Membran der Afferenz (A) erregen, nämlich die ionotropen AMPA- und NMDA-Rezeptoren und die metabotropen Signalproteine (G-Proteine). Zusammen und einander modulierend lösen diese Rezeptorsubgruppen durch Membranpolarisation die elektrophysiologisch ableitbaren, nervalen Signalfolgen aus, die diskret analog codiert, die ursprüngliche akustische Information zum Zentralnervensystem fortleiten (nach 3).



naptischen Glutamaterezeptoren:

1) Ionotrope Glutamat-rezeptoren. Binden sich Glutamaterezeptoren an diese Rezeptoren, öffnen sich Kanäle für ein- und zweiwertige Kationen, die aus dem extrazellulären, synaptischen Milieu in das Zellinnere strömen. Durch die so genannte AMPA-(α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropion-säure) Rezeptor-Subgruppe, die eine schnelle Depolarisation an den meisten glutamatergen Synapsen im Gehirn und Rückenmark vermitteln, strömen vor allem Natrium-Ionen, durch die NMDA-Rezeptor-Subgruppe vor allem Calcium-Ionen. AMPA-Rezeptoren öffnen und schließen rasch, NMDA-Rezeptoren reagieren dagegen erheblich langsamer.

2) Die metabotrope Signaltransduktion über das Glutamat erfolgt über G-Proteine, die unter Glutamat-Einfluss einen langsamen und langanhaltenden, intrazellulären Signalfluss auslösen, der schließlich ebenfalls zur Membrandepolarisation führt. Der glutamaterge Erregungs- und Informationsfluss wird stabilisiert durch Stickstoffmonoxid (NO), das in den synaptischen Spalt diffundiert und die Erregbarkeit von Glutamaterezeptoren, vor allem der NMDA-Rezeptoren herabsetzt (4). Neben Taurin und GABA (Gamma-Aminobuttersäure) ist NO (Stickoxyd) also ein weiterer Faktor, der die glutamaterge Transmission modulieren kann. Auf diesem Pathomechanismus beruhen neue Therapieansätze, die Otoneurotoxizität hoher Glutamatkonzentrationen zu beeinflussen. Dies ist prinzipiell möglich durch:

- Reduktion der exzessiven Transmitterfreisetzung an der präsynaptischen Membran
- Kompetitiven oder nicht kompetitiven Rezeptorantagonismus an der postsynaptischen Membran
- Intrazelluläre Blockade der glutamatabhängigen Calciumspeicher

Arzneimittel als Auslöser von Tinnitus

Vor der Einleitung therapeutischer Maßnahmen sollten jedoch Arzneimittel als Auslöser des Tinnitus in Erwägung gezogen werden. Interessant ist, dass Arzneistoffe verschiedener Stoffgruppen Tinnitus auslösen können. Reversible Funktionsstörungen des Cortischen Organs (Sinusepithel der Gehörschnecke) verursachen z.B. Diuretika wie Bumetanid, Etacrynsäure und Furo-

semid. Man nimmt an, dass durch Veränderung des Na⁺ und Ka⁺ Gehalts die Aufrechterhaltung des Ruhepotenzials der Haarzellen moduliert wird (5). Auch andere Sulfonamide sowie die Chinoline Chloroquin und Mefloquin und Penicillamin lösen Tinnitus aus. Stress stellt ebenfalls einen Risikofaktor dar. Interessant ist auch das L-Tryptophan als Auslöser von Ohrgeräuschen. Allen diesen auslösenden Faktoren ist eines gemeinsam: Sie beeinflussen den Tryptophanstoffwechsel bzw. den Tryptophanabbau als Vitamin B6-Antagonisten mit dem Korrelat einer vermehrten Xanthurensäurebiosynthese. Aus dem Tryptophanabbau entsteht das 8-Hydroxychinolin Xanthurensäure. Der Tryptophanabbau wird durch Cortisol (also Stressfaktoren) induziert. Auch Tryptophangabe induziert den Tryptophanabbau mit dem Korrelat steigender Konzentration von Xanthurensäure. Mefloquin und Chloroquin sind ebenso wie Xanthurensäure-Chinoline, die Zink- und Magnesiumionen komplexieren. Penicillamin und Sulfonamide sind Vitamin-B6-Antagonisten, die den Tryptophanabbau auf der Stufe der Kynureninase hemmen und ebenfalls die Xanthurensäurebiosynthese stimulieren. Mit dem Korrelat einer Xanthurenacidurie. Zink und Magnesium sind als Bestandteile der Pyridoxalphosphatkinase essenziell für den Vitamin-B6-Stoffwechsel. Auf die Bedeutung von Zink und Magnesium für die glutamaterge Transmission wird im folgenden Text ausführlich eingegangen. Interessant sind diese biochemischen Zusammenhänge in Bezug auf den Glutamat-, Taurin-, Glycin-, GABA- und Homocysteinstoffwechsel. Homocystein, dessen exzitatorische Effekte aufgrund der hohen Affinität zu NMDA-Rezeptoren 12-mal stärker sind als die des Glutamats, wird unter anderem durch Vitamin-B6-abhängige Enzyme (Cystathion-Synthase und Gamma-Lyase) abgebaut. Vitamin-B6 ist ebenfalls in die Biosynthese inhibitorischer und in den Abbau weiterer exzitatorischer Neurotransmitter involviert. Vitamin-B6-Defizite führen zu einer Hemmung des Glutamatabbaus durch Transaminasen und Decarboxylasen. Vitamin-B6-Defizite modifizieren den Glycin- und Taurin-Stoffwechsel, da Pyridoxalphosphat Coenzym der Glycinderboxylase und Serinhydroxymethyltransferase sowie der Cysteinsulfinsäuredecarboxylase ist.

Rezeptorgebundene, patho-physiologische Phänomene des Innenohres

Die glutamatergen Afferenzen erweisen sich als die stärksten Innenohrstrukturen. Übermäßig starke und lange Erregungen des postsynaptischen Glutamaterezeptors führen zu reversiblen bis irreversiblen Schäden der peripheren Dendriten der Afferenzen (6). Übermäßige Erregung der NMDA-Rezeptoren gefährden aufgrund der Beschleunigung der toxischen intrazellulären Calciumüberladung die Nervenzelle, deren Schädigung sich klinisch in vorübergehenden bis bleibenden Hörschäden äußert. Insbesondere dem Tinnitus scheint das gestörte Zusammenspiel der unabhängig voneinander und im unterschiedlichen Ausmaß geschädigten Glutamaterezeptor-Subtypen zugrunde zu liegen. Dadurch treten pathologische Depolarisationen auf, die die Erregungsfolgen von Tönen simulieren und zentral als Signale peripherer Töne missgedeutet werden. Es drängt sich daraus die Assoziation auf, dass Störungen des Glutamatstoffwechsels, Substrate des intermediären Stoffwechsels wie Homocystein oder Veränderung im Stoffwechsel von Glutamatantagonisten an der



EIN REFERAT
 AUS DER
 PHARMAZEUTISCHEN
 WISSENSCHAFT

Tinnitus

Pathogenese des Tinnitus beteiligt sind. Interessant sind in diesem Zusammenhang wieder Arzneistoffe, die Tinnitus auslösen und Anhaltspunkte geben, welche Faktoren an der Pathogenese des Tinnitus teilhaben. Wie bereits erwähnt, sind 8-Hydroxychinoline wie Chloroquin und Mefloquin Auslöser von Tinnitus. Es ist ja bereits darauf hingewiesen worden, dass Hydroxychinoline des intermediären Stoffwechsels wie Xanthurensäure als Zink- und Magnesium-Komplexbildner fungieren (in der analytischen Chemie dient 8-Hydroxychinolin zum Magnesiumnachweis: Magnesium-Oxin-Komplexe). Interessanterweise lösen auch die anderen Komplexbildner für Zink und Magnesium wie Penicillamin, Sulfonamide, Penicilline, Gyrasehemmer vom Chinolon-Typ und Diuretika Hörstörungen aus. Auch der Zink-Komplexbildner L-Thyroxin kann Tinnitus auslösen.

Magnesium und Zink als partielle Glutamatantagonisten

Schon seit längerem werden Magnesiumdefizite mit Innenohrkrankungen in Zusammenhang gebracht (7). Bereits 1988 wurde Magnesium als Therapeutikum bei Tinnitus empfohlen (8). Dabei scheint Magnesium selektiv die Aktivität der NMDA-Rezeptoren zu hemmen und lässt AMPA- und metabotrope Rezeptoren weitgehend unbeeinflusst. Ferner setzt Magnesium die präsynaptische Glutamatfreisetzung herab, wie Abbildung 5 zeigt.

Auch Zink-Ionen hemmen die Aktivität der NMDA-Rezeptoren, setzen aber gleichzeitig die Erregungsschwelle für AMPA-Rezeptoren deutlich herab. Die Wirkung von Zink ist jedoch umstritten. Es wird in der internationalen medizinischen Literatur auch über eine Steigerung der latenten Erregungsbereitschaft durch Zink diskutiert. Die Wirkung bei Tinnitus ist umstritten. Zink und Magnesium besitzen neben Kobalt und Mangan für den Vitamin-B6-Stoffwechsel eine wichtige Bedeutung. So lässt sich die Modifikation des Glutamatstoffwechsels durch Zink und Magnesiumionen nicht nur unter neurophysiologischen, sondern auch unter biochemischen Aspekten betrachten. Wie bereits ausgeführt, ist Pyridoxalphosphat an der Umwandlung exzitatorischer in inhibitorische Neurotransmitter beteiligt, da es den Abbau von Glutamat und

Homocystein fördert und die Biosynthese von Glycin, Taurin und GABA stimuliert.

Partielle Glutamatantagonisten

Eine Reihe weiterer partieller Glutamatantagonisten sind erfolgreich in die Tinnitustherapie eingeführt worden. Ihr Vorteil liegt darin, dass sie die glutamaterge Transmission nur abschwächen, aber nicht unterbrechen. Sie hemmen damit nicht die Kontinuität des akustischen Informationsflusses. Die folgenden Substanzen sind liquorgängig und können systemisch appliziert werden:

Glutaminsäurediethylester

Glutaminsäurediethylester (GDEE) hemmt sowohl den Natriumeinstrom durch geöffnete AMPA-Rezeptoren, als auch die Aktivierung der metabotropen Rezeptoren. NMDA-Rezeptoren werden durch GDEE nur geringfügig beeinflusst. In einer Untersuchung an 130 Patienten trat eine Tinnitusreduktion bei 77% um mindestens 50% auf. Empfohlen wird eine Lösung von 20 mg GDEE in 100 ml 0,9% Kochsalzlösung, die jedoch frisch zubereitet werden sollte (10).

Quinoxalindione

Diese Stoffgruppe blockiert bereits in geringsten Dosen die Aktivität von AMPA-Rezeptoren, in einer in Zehnerpotenzen höheren Dosierung zusätzlich die Aktivität von NMDA-Rezeptoren. Das Caroverin, ein Quinoxalindion, ist als zentral wirksames Spasmolytikum zugelassen. Caroverin führt zu einem verminderten Ca-Einstrom in neutrale Zellen und damit zur Normalisierung der Reizweiterleitung. Erste klinische Studien mit dem Präparat scheinen aussichtsreich zu sein. In einer placebokontrollierten, prospektiven Studie konnte bei 63,3% der mit Caroverin behandelten Patienten (N=30) eine Tinnitusreduktion beobachtet werden (13). Caroverin ist in der Schweiz als Calmaverin und in Österreich als Tinnitin bzw. Spasmium im Handel.

Taurin

Die Glutamat-Spiegel im Zentralnervensystem korrelieren stark mit den Taurin-Spiegeln (11). Taurin beeinflusst den Glutamat-GABA-Stoffwechsel, indem es die Glutaminsäuredecarboxylase im Hirn von epileptischen Ratten induziert, mit dem Korrelat erhöhter GABA-Kon-

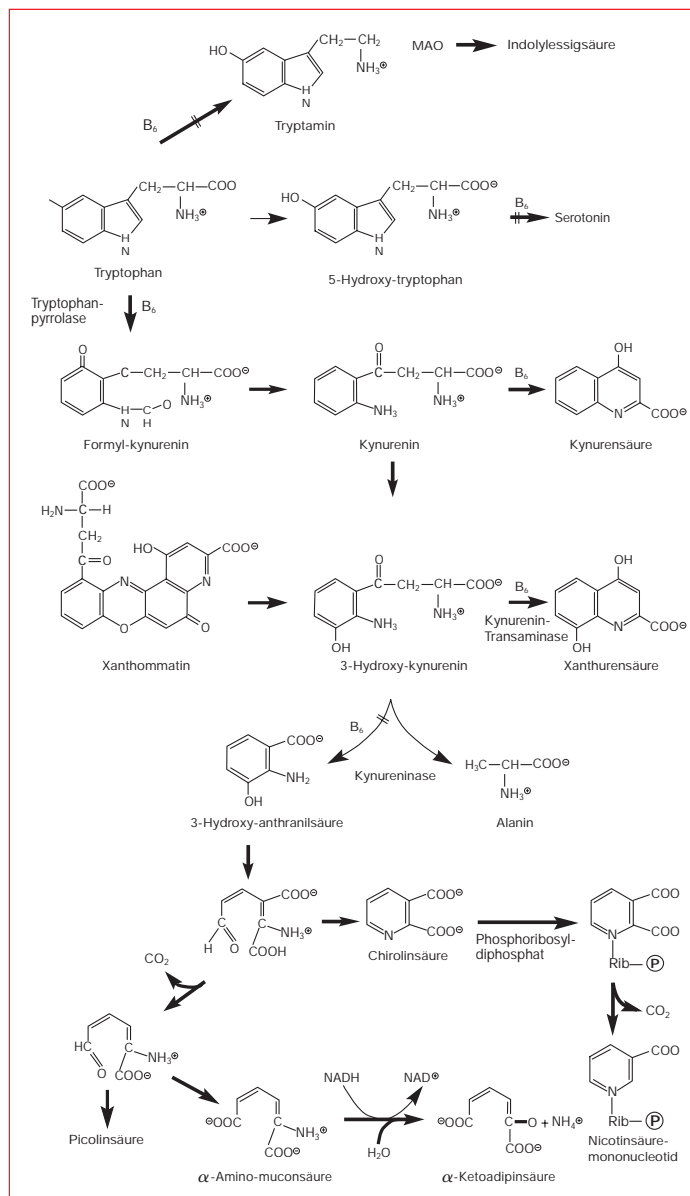


Abbildung 4: Tryptophanabbau durch Vitamin B₆-abhängige Enzyme

zentrationen, die ebenfalls exzitatorische Glutamateffekte antagonisieren. In cerebellärem Gewebe des Meerschweinchens und der Ratte beeinflusst Taurin geringfügig die Freisetzung des Glutamats. In verschiedenen Hirnbereichen hemmt Taurin die Glutamat-induzierte Depolarisation glutamaterger Neurone. Der inhibierende Effekt bezog sich dabei besonders auf NMDA-Rezeptoren und weniger auf Kainat und Quisqualat-Rezeptoren. Taurin interagiert nicht mit der Rezeptorbindung des Kainats. Der Antagonismus gegenüber anderen Glutamat-Rezeptoren ist nicht kompetitiv (11). Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die Biosynthese des Taurins analog dem Abbau über die Glutamatdecarboxylase und Transaminase Vitamin B₆-abhängig ist. Störungen im Vitamin-B₆-Stoffwechsel rufen damit potenzierte Effekte auf die Exzita-



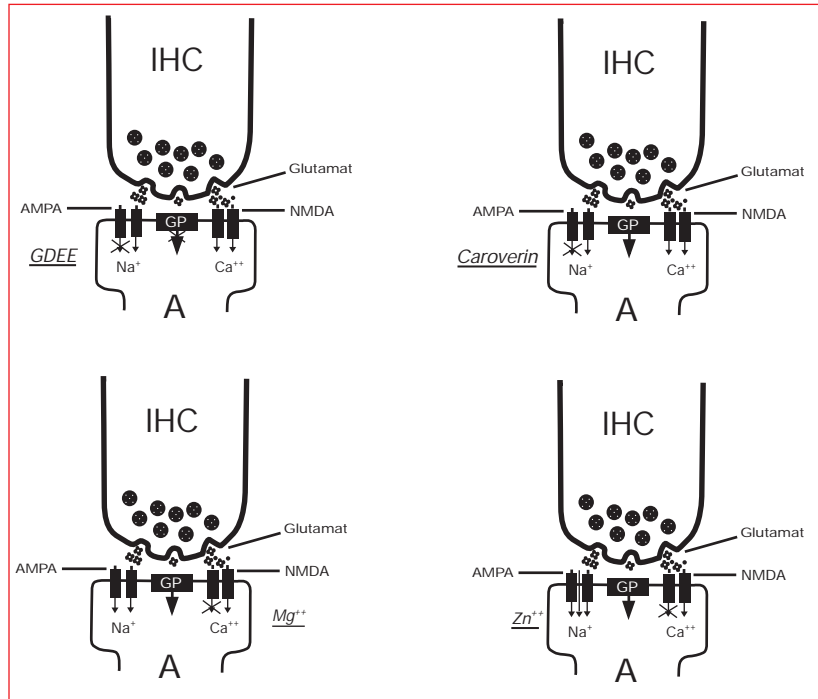
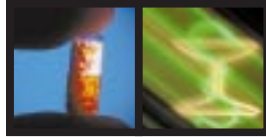


Abbildung 5: Schematische Darstellung des selektiven Glutamatantagonismus von GDEE, Caroverin, Magnesium und Zink an der afferenten, glutamatergen Synapse der IHC (nach Lit. 9).

verschiedene Angriffspunkte im Innenohr diskutiert:

- Ionenkanäle der Haarzellmembran
- Beeinflussung der Ionentransportprozesse in Zellen der Stria vascularis und
- Rezeptor-assoziierte Ionenkanäle von afferenten Nervenfasern der inneren Haarzellen.

Abkürzungen:

NO	Stickoxyd
IHC	innere Haarzellen
OHC	Haarzellen des Innenohres
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
AMPA	(Amino-3-Hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Aminosäure)

Zusammenfassung

In der jüngsten Zeit häufen sich die Berichte in der internationalen medizinischen Literatur, dass der im Zentralnervensystem weit verbreitete Neurotransmitter an der Pathogenese des Tinnitus beteiligt ist. Cochleäre Glutamaterezeptoren sind in den afferenten akustischen Informationsfluss involviert. Die zunehmenden klinischen Erfolge mit selektiven Glutamatantagonisten in der Tinnitus-therapie bestätigen die, diesen Therapiekonzepten zugrunde liegenden Arbeitshypothesen. Diese Therapieansätze bestehen darin, die Otoneurotoxizität hoher Glutamatkonzentrationen zu beeinflussen.

Literatur:

1. Lenarz, T; Ohrgeräusche Med.Mo.Pharm, 14(10), 1991:292-300
2. Feldmann, H; Pathophysiology of Tinnitus. In: Kitahara, M; Tinnitus. Pathophysiology and management 7-35, Igaku-Shoin, Tokyo/New York 1988
3. Ehrenberger, K; Brix R
Glutamic acid and glutamic acid diethylester in tinnitus treatment Acta otolaryngol 1983; 95:599-605
4. Heiniger-Bürki, CB; Ehrenberger, K; Felix, D; Is nitricoxyd involved in the inner ear neurotransmission? Primary Sensory neuron, in press.
5. Ammon, HPT Arzneimittelwechselwirkungen 3. Auflage, S.28
6. Liptou, SA; Rosenberg, PA;
Exzitatory aminoacids as a final common pathway for neurologic disorders.
N Engl J Med 1994; 330:613-622
7. Newcomb, R; Palma, A; Effects of diverse omega-conopeptides on the in vitro release of glutamic and gamma-Amino-butyricacids Brain Research 1994; 638:95-102.
8. Claussen, E und C; Patil, NP;
On the effect of magnesiumaspartat in the neurootological therapy for vertigo and tinnitus Excerpta medica 1988: 529-32
9. Ehrenberger, K; Denk, DM, Felix, D; Rezeptorpharmakologische Modelle für eine kausale Tinnitus-therapie; Otorhinolaryngol Nova (1995; 5:148-1529)
10. Ehrenberger, K; Brix, R; Glutamic acid and glutamicacid diethylester in tinnitus treatment Acta laryngol 1983; 95:599-605
11. Huxtable, R; Taurine in Central nervous system and the mammalian actions of Taurine Progress in Neurobiology 1989, 32:471-533
12. Oestreicher, E; Arnold, W; Ehrenberger, K.; Felix, D; Memantine suppress the glutamatergic Neurotransmission of Mammalian inner Haircells Otorhinolaryngol 1998, 60:18-21
13. Lenarz, T; Schwab, B; Caroverin-Infusion HNO 1998; 46:73
14. Melding, PS; Goodey, RJ; Thorne, PR;
The use of intravenous Lignocain in the diagnosis and treatment of Tinnitus J Laryng Otol 1978, 92:115-121
15. Wilhelm, T; Seidl, R; Ernst, A;
Rationale Grundlagen der Tinnitus-Therapie; Med Monatsschrift Pharm 1998, 21(11):336-344

tion aus. Es drängt sich damit die Assoziation auf, dass Taurin die glutamaterge Transmission und damit den Tinnitus positiv beeinflussen kann.

Memantine

Nach dem bisher Gesagten ist es nicht verwunderlich, dass auch andere NMDA-Rezeptorantagonisten wie zum Beispiel das bei Parkinson-Erkrankungen und Demenz eingesetzte Memantine (1-amino-3,5-dimethyl-Adamantan) co-chleäre Funktionen über Glutamat-Effekte an NMDA-Rezeptoren beeinflusst. An den Universitäten von Bern, München und Wien wurden einige Versuche durchgeführt, das spasmolytisch wirksame Memantine auf Wirksamkeit bei Tinnitus zu testen. Mit Hilfe der Microiontophorese konnten Effekte von Memantine auf die Neurotransmission innerer Haarzellen sowohl hinsichtlich spontaner Entladungen, als auch bezüglich antiglutamaterger Effekte nachgewiesen werden. Memantine zeigte dabei einen starken hemmenden Effekt auf NMDA-Rezeptoren, während AMPA-Rezeptoren unbeeinflusst blieben. Da nach therapeutischer Anwendung von Memantine für die Blockade von NMDA-Rezeptoren ausreichende Konzentrationen in der cerebrospinalen Flüssigkeit gefunden wurden und da Memantine ein sicherer und gut verträglicher Arzneistoff ist, ergeben sich interessante Perspektiven hinsichtlich der Anwendung bei Tinnitus (12).

Lidocain

Eine Linderung des Tinnitus konnte bei 75% der Patienten mit einer Lidocain-Therapie erzielt werden (14). Die Einführung von Lidocain in die Therapie geht auf eine Zufallsentdeckung zurück, dass bei einer Patientin bei einer Operation der Nasenschleimhaut unter Lokalanästhesie mit 1% Procain-Adrenalin-Lösung das jahrelang bestehende Ohrensausen der Patientin verschwand. Das therapeutische Potenzial der Lidocain-Infusionen wird übereinstimmend von zahlreichen Autoren bestätigt (15). Die Wirkung des Lidocains, wie auch die der anderen Lokalanästhetika, wird durch die Blockade des Natriumionen-Einstroms an der Zellmembran der Neuronen interpretiert. Es werden 3



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

