

**Hallás és szenzorneurális
halláskárosodások –
a gyógyszeres terápia lehetőségének
kutatása**

Zelles Tibor

SE, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

A halláskárosodás jelentősége

A leggyakoribb emberi szenzoros deficit

- Az európai **népesség >10 %** érintett (>40 millió ember)
- Befolyásolja a **beszéd** kialakulását, a **kognitív fejlődést** és a tanulást
- Hátrányosan befolyásolja a **mindennapi életet**, gyakran vezet **depresszióhoz** idős korban
- Becslések szerint a kezeletlen halláskárosodások évente több mint **90 milliárd €**

költségterhet jelentenek az EU-nak

A vakság elszigetel a tárgyaktól.

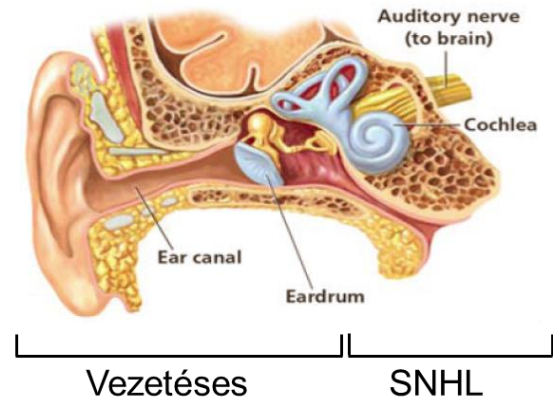
A sükettség elszigetel az emberektől.

(Immanuel Kant)

Halláskárosodások

- Vezetékes
- Szenzorieurális
 - Zajkárosodás
 - Presbycusis
 - Ototoxicitás (pl. aminoglikozid, cisplatin)
 - Egyéb (pl. genetikai okok, autoimmun, CMV)

Percepciós halláskárosodások (SNHL)



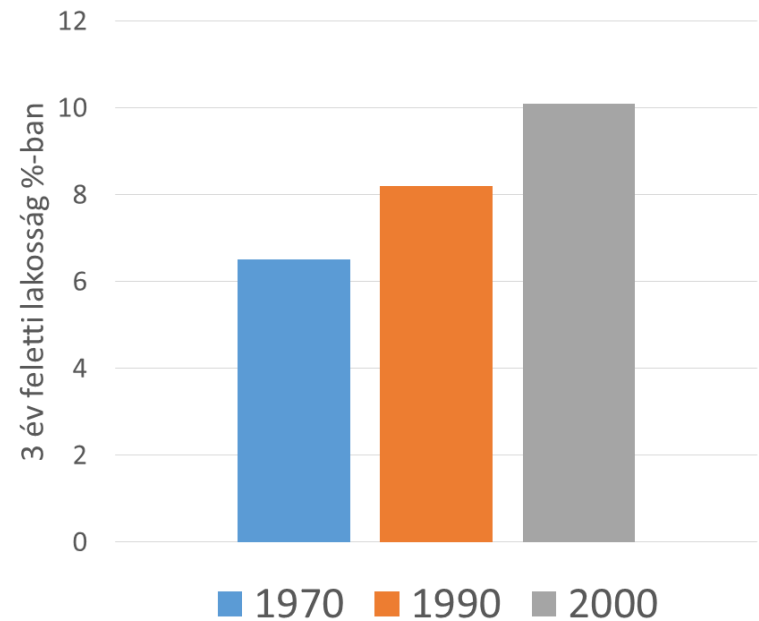
- Akut:

- 5-20 / 100.000 (1977)
- 160 / 100.000 (2009)

- 65 év feletti lakosság ~40%-t érinti

* American Speech-Language-Hearing Association

Szenzorineurális halláscsökkenések előfordulási aránya (USA) *



Növekvő társadalmi jelentőség

„Hearing loss is projected to be among the top ten causes of burden of disease in high- and middle-income countries”

Table 5. Changes in Rankings for 15 Leading Causes of DALYs, 2002 and 2030 (Baseline Scenario)

Category	Disease or Injury	2002 Rank	2030 Ranks	Change in Rank
Within top 15	Perinatal conditions	1	5	-4
	Lower respiratory infections	2	8	-6
	HIV/AIDS	3	1	+2
	Unipolar depressive disorders	4	2	+2
	Diarrhoeal diseases	5	12	-7
	Ischaemic heart disease	6	3	+3
	Cerebrovascular disease	7	6	+1
	Road traffic accidents	8	4	+4
	Malaria	9	15	-6
	Tuberculosis	10	25	-15
	COPD	11	7	+4
	Congenital anomalies	12	20	-8
	Hearing loss, adult onset	13	9	+4
	Cataracts	14	10	+4
	Violence	15	13	+2
Outside top 15	Self-inflicted injuries	17	14	+3
	Diabetes mellitus	20	11	+9

DALY (Disability-Adjusted Life Year) = years lived with disability + years of life lost

A szenzorineurális halláskárosodások aktuális terápiai lehetőségei*

Megelőzésére és gyógyítására nincs hatékony gyógyszeres terápia.

Akut esetben:

- **Spontán** javulás 32-65 %-ban (?)

- **Kortikoszteroid** kezelés
 - Szisztémás: hatékonyság ???, ajánlható
 - **Intratimpanális**: > placebo

- **Egyéb gyógyszeres lehetőségek**
 - Antivirális,
 - Trombolitikus,
 - Értágító,
 - Vazoaktív anyagok és
 - Antioxidánsok

alkalmazása **nem javasolt**
(Stachler et al., 2012)

- Hiperbárikus O₂ terápia: drága, hatékonyság??? – nem javasolt

Krónikus esetekre: **nincs hatékony gyógyszeres kezelés.**

Egyetlen lehetőség: hallásjavító eszközök

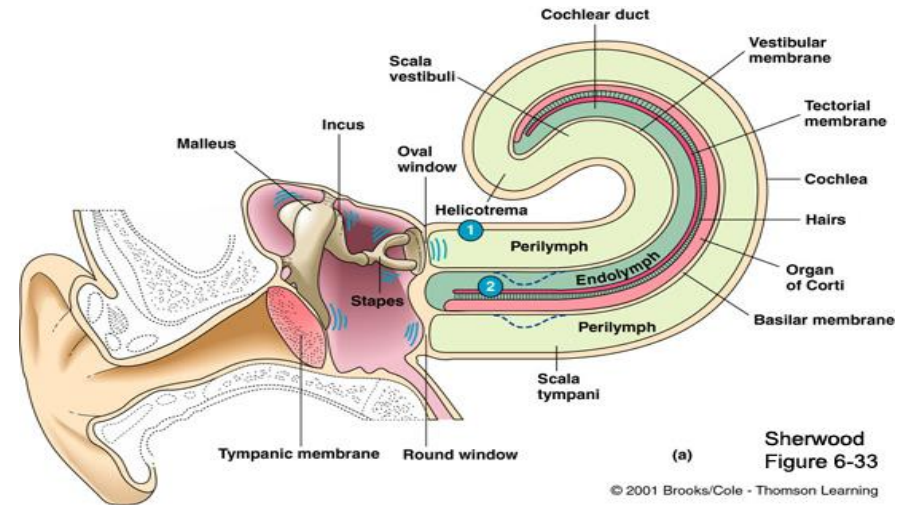
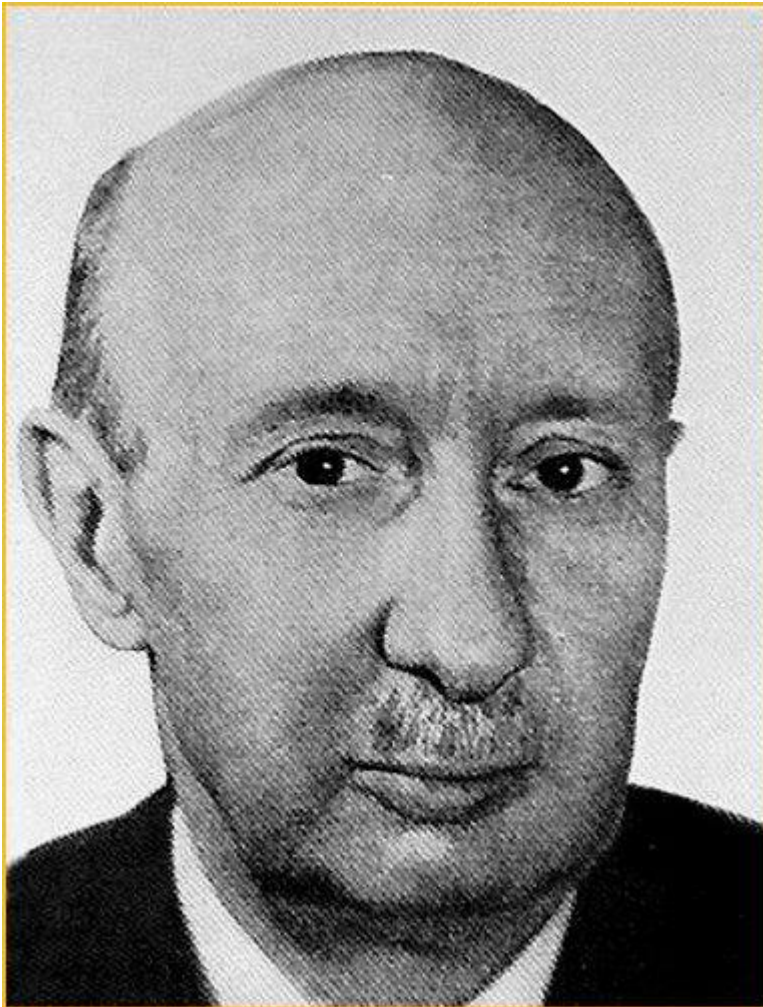
*American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation érvényben lévő 2012-es szakmai irányelve alapján

Békésy György - Georg von Békésy

(Budapest, 1889.VI.3. - Honolulu, 1972.VI.13.)

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1961

"for his discoveries of the physical mechanism of stimulation within the cochlea"



PLEASURES OF OBSERVING-INNER EAR MECHANICS 739

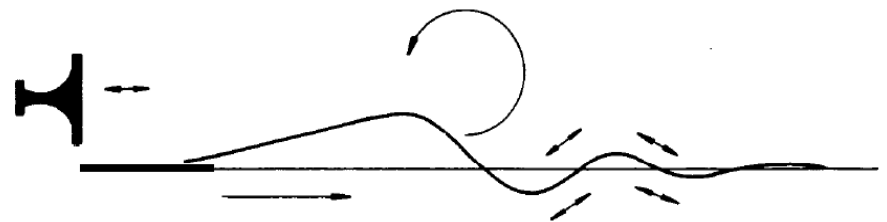


Fig. 18. Travelling wave along the human basilar membrane, showing the formation of eddies in the surrounding fluid.

Az egér alkalmas modell állat

Ember

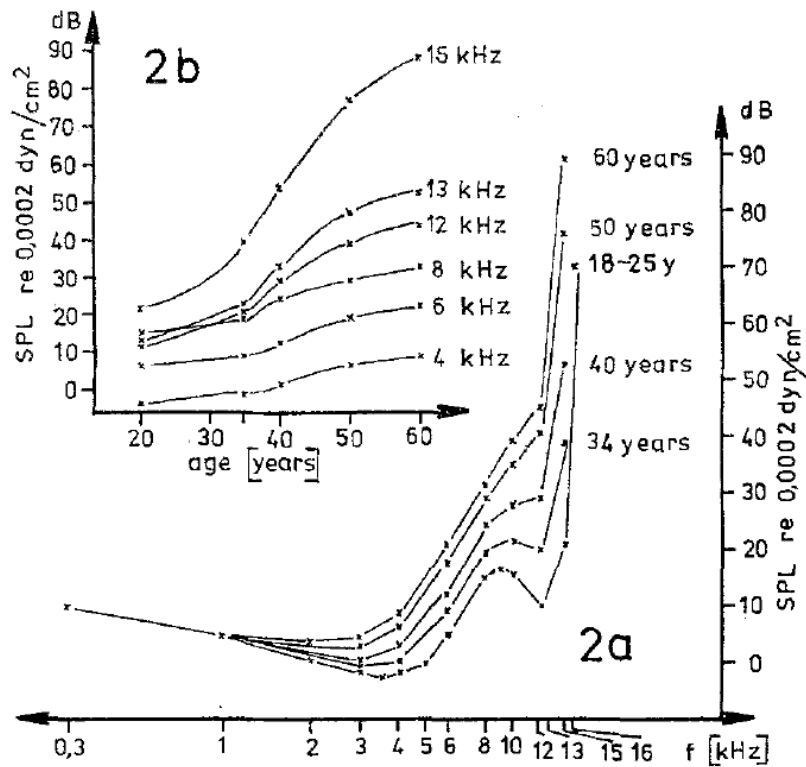


Fig. 2. Same as Fig. 1, but giving data for man (from [1])

Egér (NMRI)

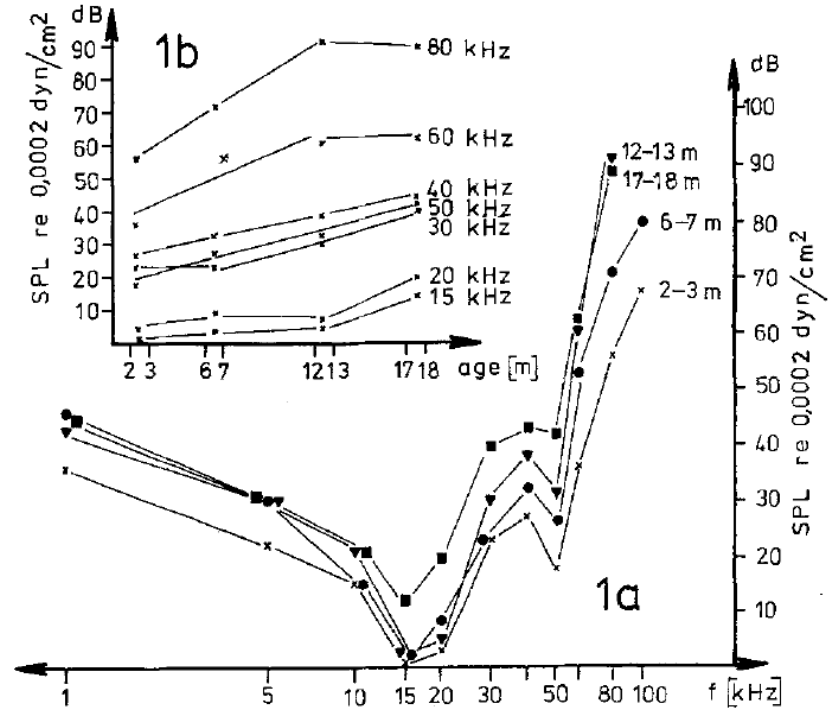
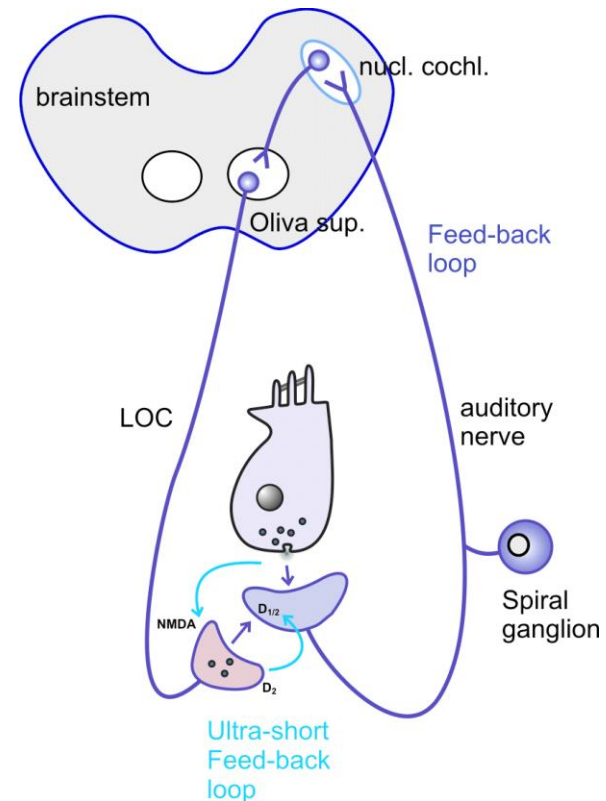


Fig. 1a and b. Age-dependent auditory thresholds in *Mus musculus*. (a) Variables: frequency and sound pressure level

Lateral olivocochleáris efferensek (LOC) - Otoprotekció az IHC-SGC transzmisszió gátlásán keresztül

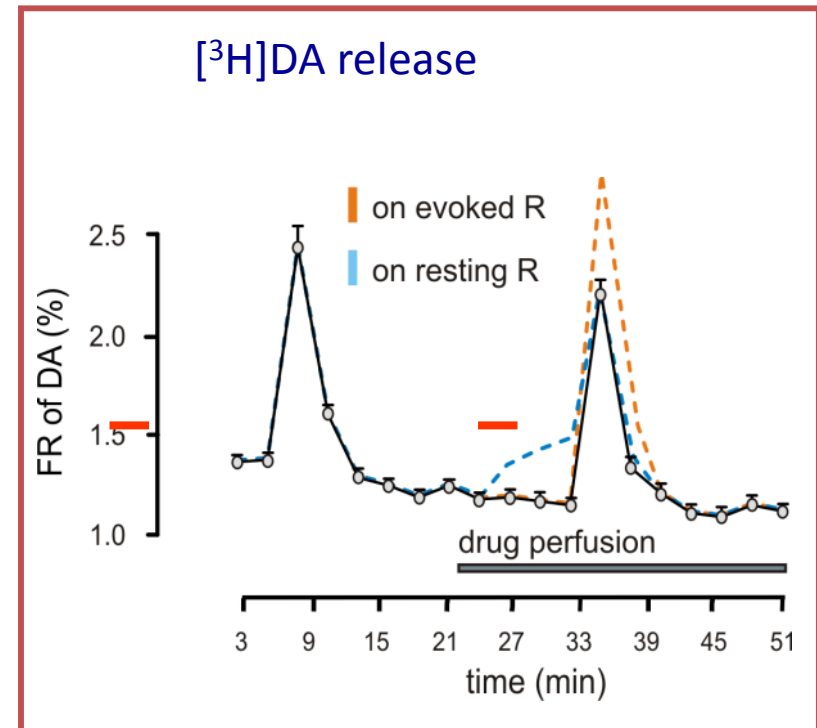
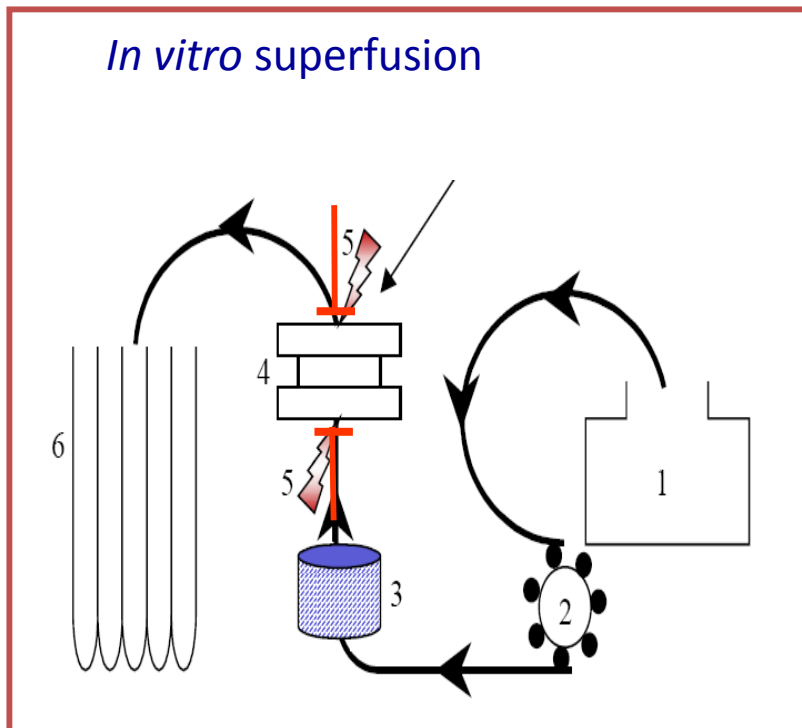
- 1 LOC terminálisok $\xrightarrow{-}$ CAP
(zaj \rightarrow Compound Action Potential)
- 2 DA receptor agonisták $\xrightarrow{-}$
hallóideg tüzelés
- 3 DA receptor agonisták $\xrightarrow{-}$
kóros struktúrális és
funkcionális változások



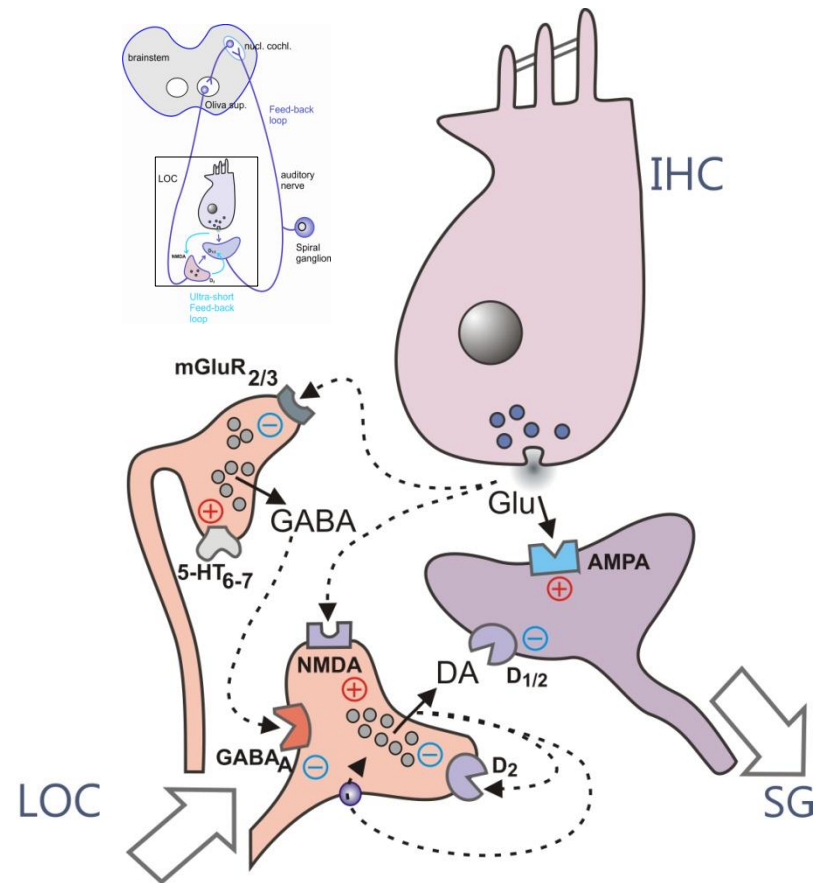
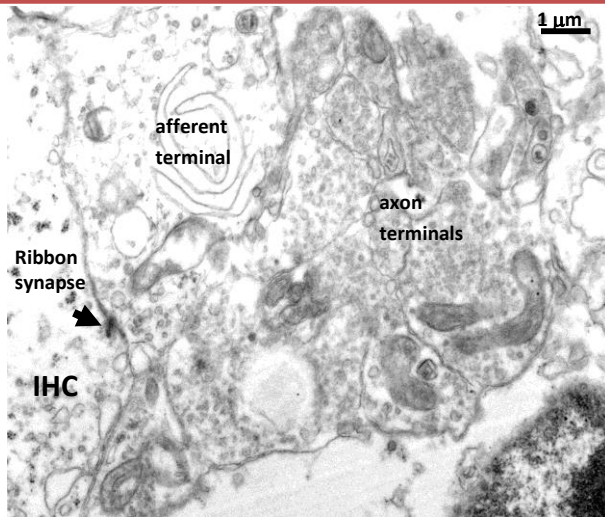
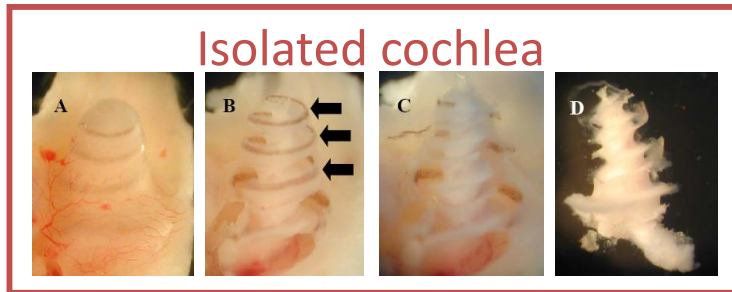
Lendvai et al., Neurochem Int, 2011

A LOC terminálisok DA felszabadításának első neurokémiai bizonyítéka, tengerimalac cochlea

Vizi Szilveszter csoportja: Gáborján et al., *Neuroscience*, 1999



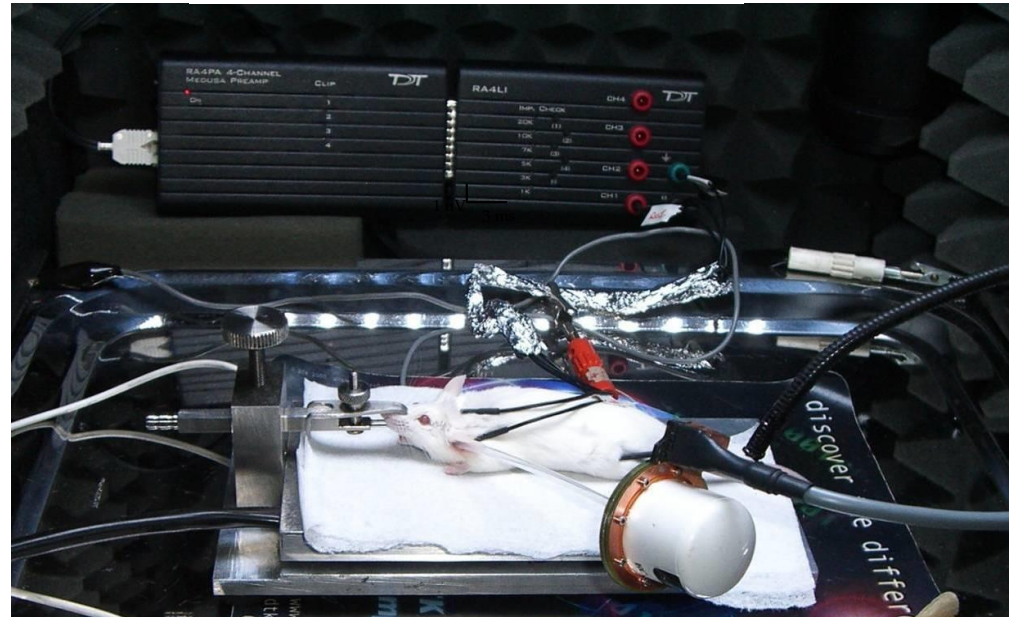
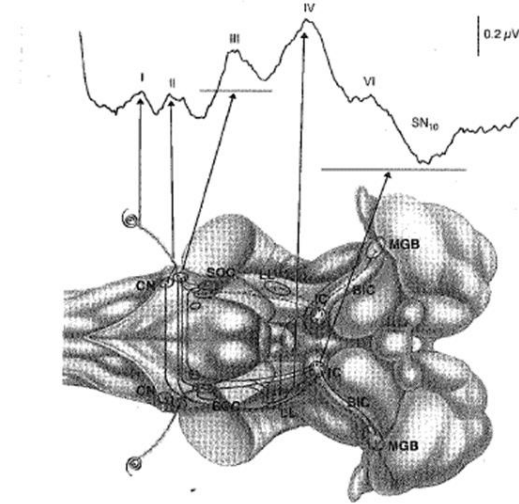
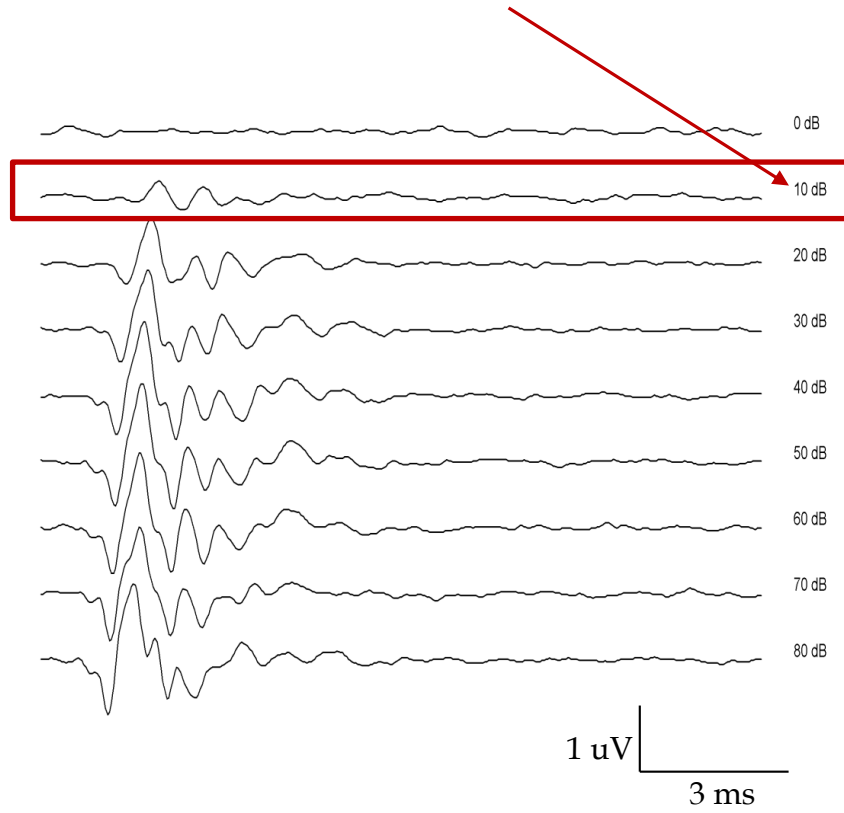
Potenciális otoprotektív farmakoterápia - emelni az endogén DA felszabadulást a LOC terminálisokból



- ❖ Halmos et al., *Neuroscience*, 2005
- ❖ Doleviczényi et al., *Neurosci Lett*, 2005
- ❖ Halmos et al., *Neuroscience*, 2008
- ❖ Doleviczényi et al., *Neurochem Res*, 2008
- ❖ Lendvai et al., *Neurochem Int*, 2011

A hallás objektív vizsgálata (objektív audiometria): auditoros agytörzsi kiváltott válasz (ABR) mérés altatott egéren

Hallásküszöb meghatározás

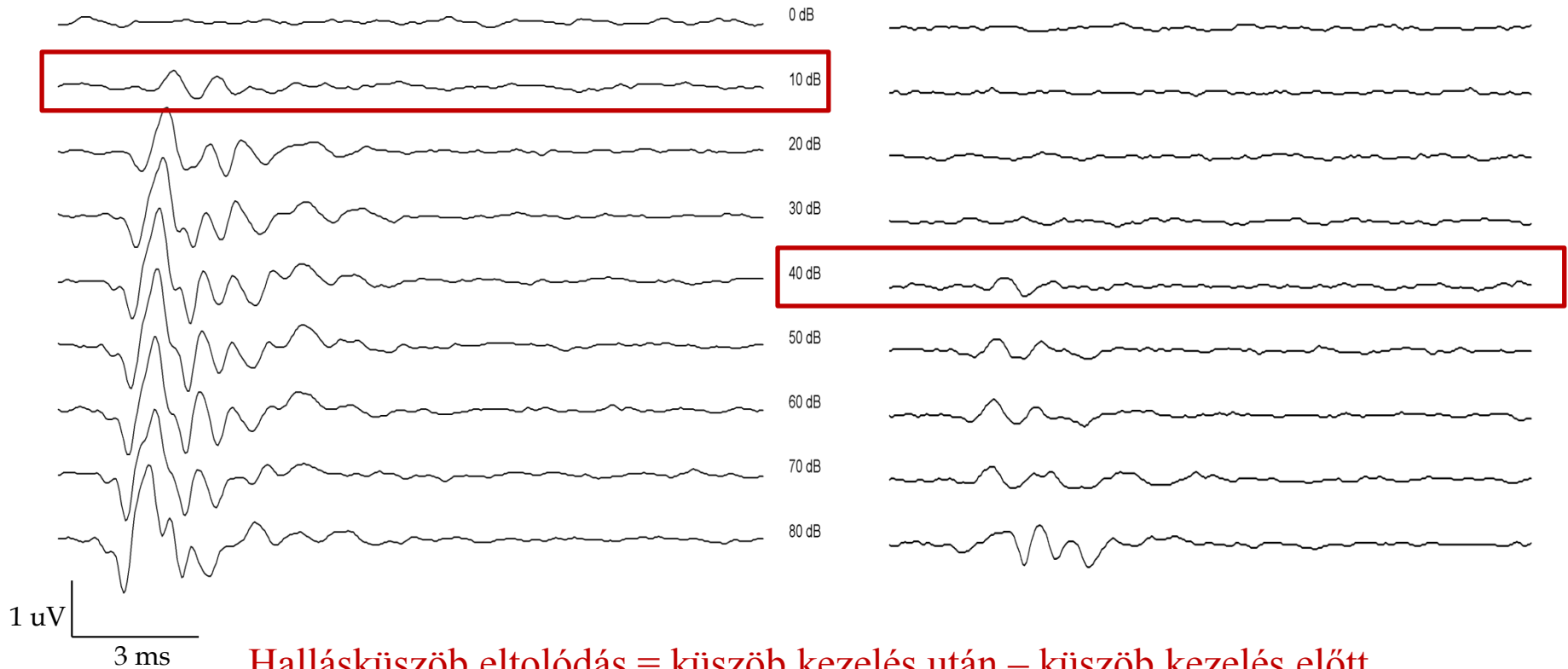


SNHL modellek: egy károsító tényezővel (pl. kanamycin, zaj, életkor előrehaladása) rontjuk a hallást

Aminoglikozid példa: 2 hét kanamycin kezelés hallásküszöb eltolódást okoz

Kontroll

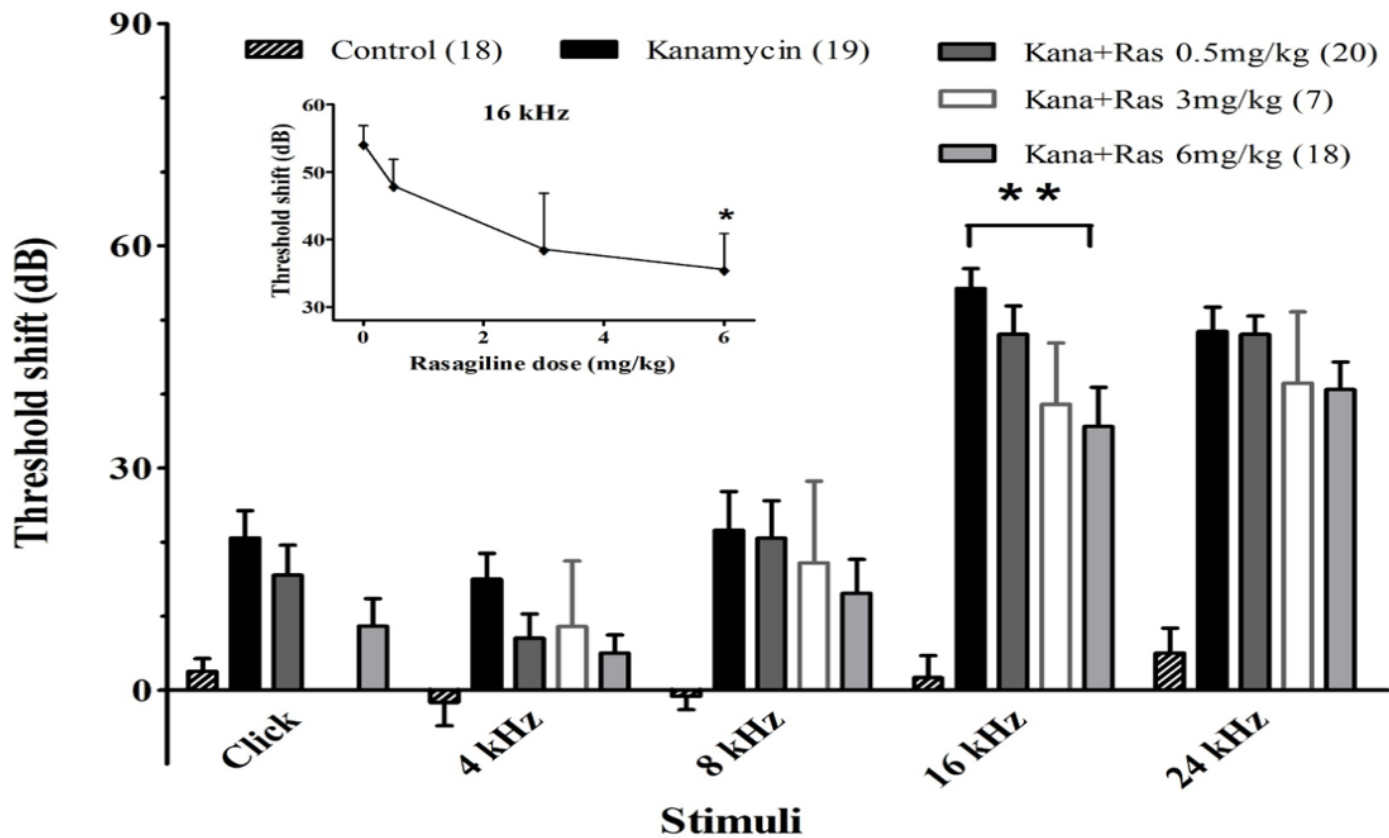
Kanamycin 800 mg/kg



In vivo SNHL modellek

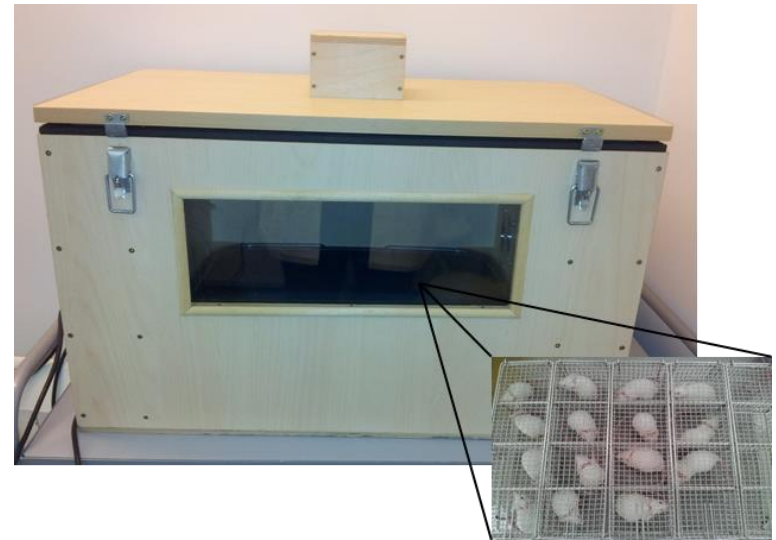
1. Aminoglikozid (kanamycin) modell
2. Zaj okozta halláskárosodás (NIHL) modell

1. A Rasagilin és egy másik kísérleti vegyület védő hatású az aminoglikozid okozta halláskárosodásban



2. A zaj okozta halláskárosodás (NIHL) modell

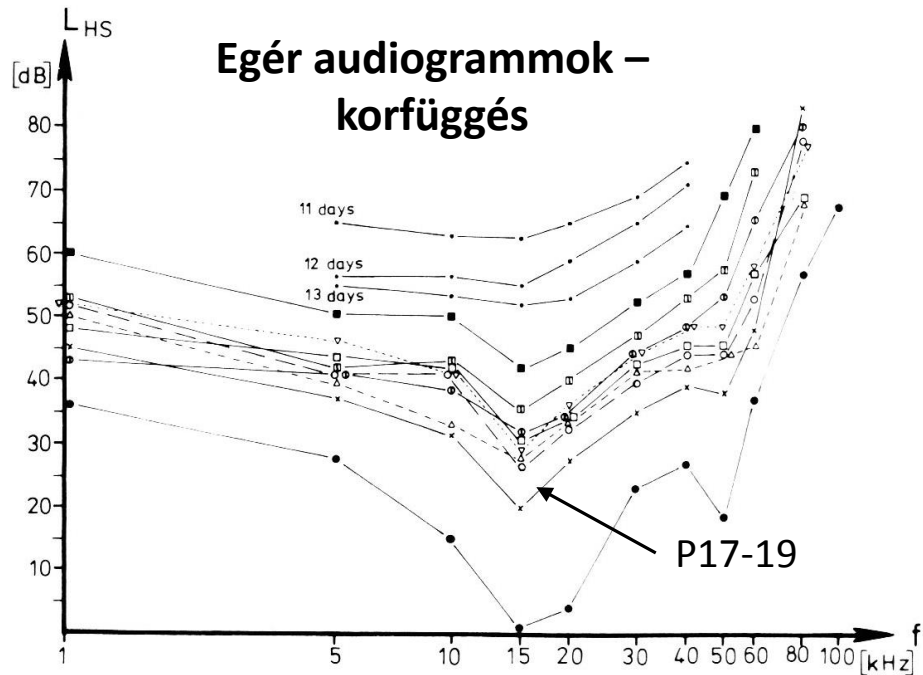
- ❖ „Noise-box”: homogén zajtér, zajterhelés egyszerre akár 20 egérnek (fájdalomküszöb alatti zajterhelés – éber állatok) – *Márki Ferenc, Firtha Gergely*
- ❖ állítható zajparaméterek (hangnyomás, frekvenciatartomány, zajterhelés ideje)
- ❖ A zajszint és a spektrum folyamatos ellenőrzése és regisztrálása zajszintmérővel
- ❖ Átmeneti (TTS) és permanens (PTS) hallásküszöb eltolódás mérése ABR módszerrel



Funkcionális imaging vizsgálatok

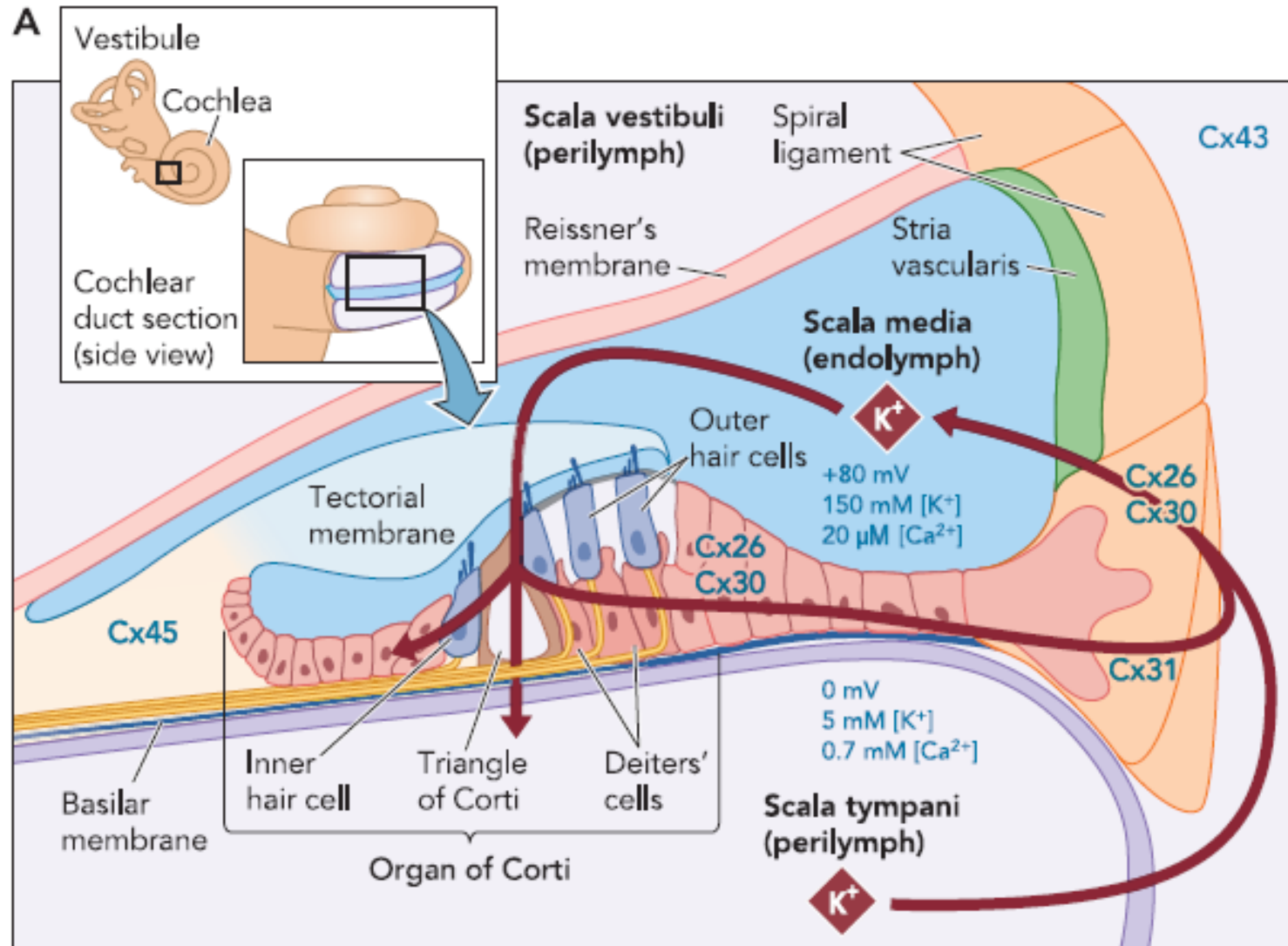
halló egér hemicochlea preparátumon

Az újszülött egerek süketek. A ~normál hallásuk P13-15 után kezdődik



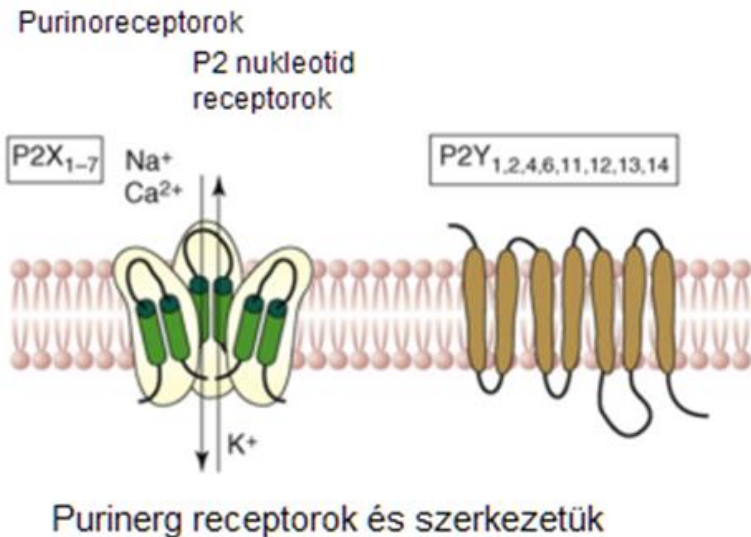
- P8 – cochlea fő struktúrái kialakultak
- P9 - IHC elektromosan aktív
- P9 – Nuel tér megnyílik
- P10 – BM & SG kialakult; külső hallójárat megnyílik
- >P10 - AP-ok a n. VIII-ban
- P14 – optimális érzékenység 15 kHz-nél megjelenik
- P18 – utolsó mitózis a Cortiban

Az ATP befolyásolja az endolympha K^+ koncentrációját és az endocochleáris potenciált

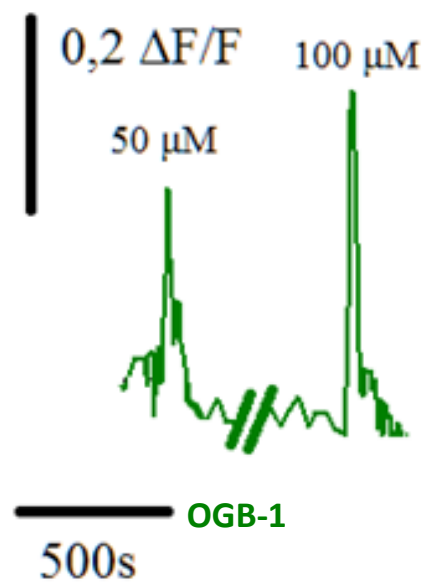


Fiziológias inger – ATP és a purinerg jelátviteli rendszer

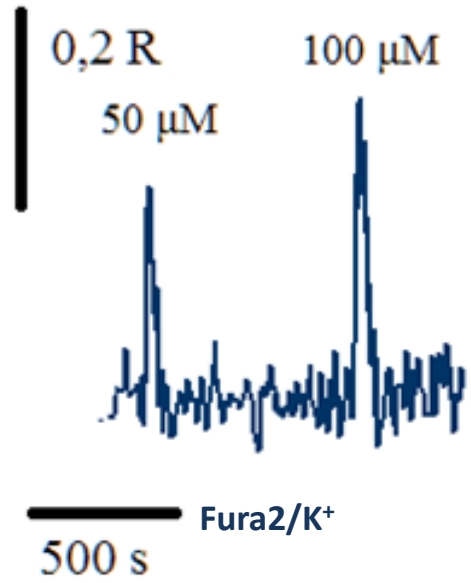
- Purinerg rendszer: ionotróp (P2X) és metabotróp (P2Y) receptorok → szerep a *fejlődésben*, *támasztósejtek közötti kommunikációban*, *zaj elleni védelemben*
- Intracelluláris Ca^{2+} szint növekedés,
 - belső raktárak ürítése
 - sejtmembránon levő ioncsatornák nyitása



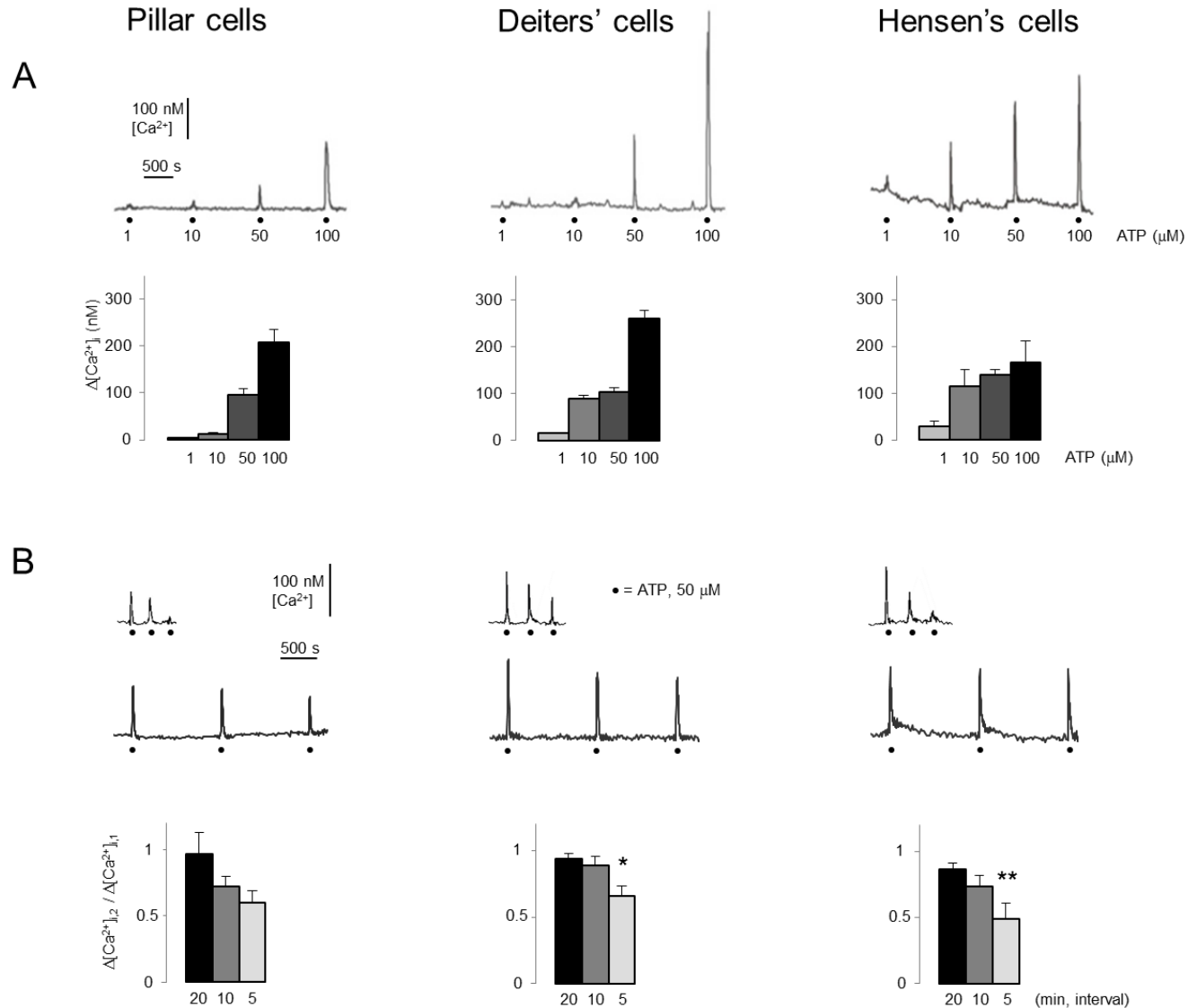
Hensen sejt



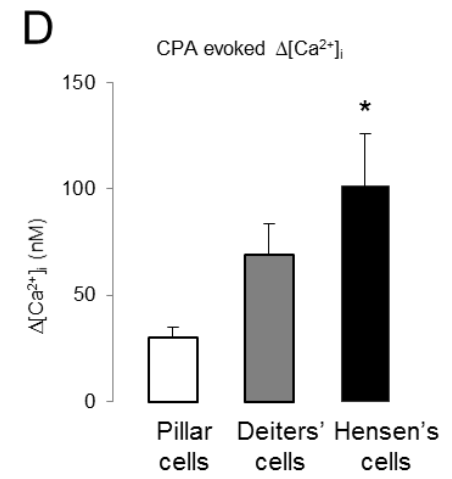
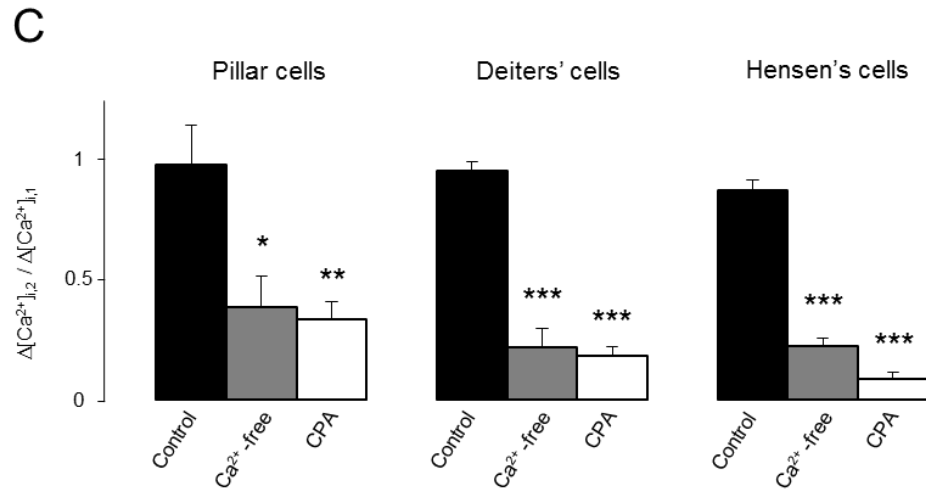
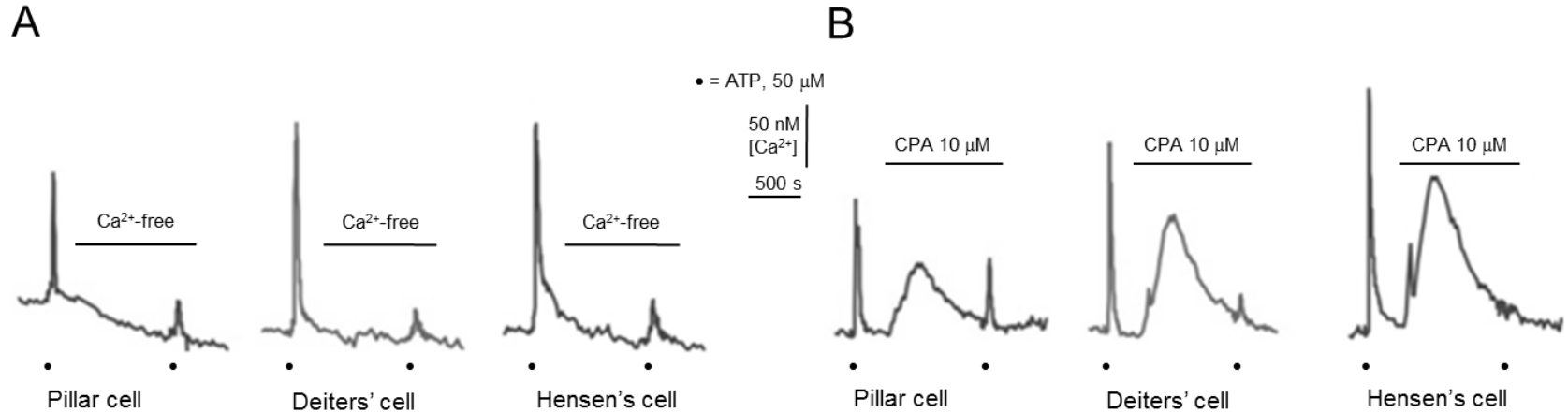
Deiters sejt



Az ATP reverzibilis & ismételhető Ca^{2+} tranzienszt vált ki a Corti szerv támasztósejtjeiben



Az ATP kiváltotta Ca^{2+} tranziensek extracelluláris Ca^{2+} & intracelluláris Ca^{2+} raktár függők



Köszönetnyilvánítás

Márki Ferenc

Firtha Gergely

Augusztinovicz Fülöp

Berekméri Eszter

Humli Viktória

Szepesy Judit

Király Kornél

Köles László



TDK:

Dienes Tamás, Juhász Balázs

Deák Orsolya, Sapir Shawn

Kollaborátorok:

**Tamás László, Gáborján Anita,
Polony Gábor, (SE, Fül-Orr-Gége Kl.)**

Vizi E. Szilveszter, Zsilla Gabriella (MTA KOKI)

**Fülöp Balázs, Reglódi Dóra,
Tamás Andrea (PTE)**

Buday László (MTA TTK)

Schlett Katalin (ELTE)

Christine Petit (Inst. Pasteur)

Horváth Tamás (Bajcsy-Zsilinszky Kh.)

Halmos György (Univ. Groningen)

Grimm András (SE)