

*Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Städtisches
Klinikum Görlitz¹, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
Universitätsklinikum Dresden²*

¹M. Reiss, ²G. Reiss

Ototoxizität von Aminoglykosid- antibiotika

Aminoglycoside Ototoxicity

Zusammenfassung

Aminoglykoside sind bei schweren gramnegativen Infektionen häufig Antibiotika der ersten Wahl. Limitierend für den Einsatz sind die toxische Nebenwirkungen, insbesondere die Nephrotoxizität und die Ototoxizität. Die später entwickelten Antibiotika dieser Gruppe sind zwar weniger otoxisch, können aber bei hoher Dosierung ebenfalls innenohrschädigend sein. Diese Übersicht behandelt die morphologischen, histochemischen und elektrophysiologischen Auswirkungen dieser Antibiotikagruppe auf das auditorische und vestibuläre System und berücksichtigt die Methoden, die den Nachweis einer eventuellen klinischen Ototoxizität ermöglichen. Durch diese verbesserte Überwachungstechnik kann das Risiko einer toxischen Wirkung deutlich vermindert werden. Es werden Empfehlungen zur Prävention und zum Management bei Patienten mit Hör- oder Gleichgewichtsstörungen gegeben.

Schlüsselwörter: Aminoglykoside – Nebenwirkungen – Hörstörungen – Zellmembran/Stoffwechsel

Summary

In gram-negative infections aminoglycosides still remain to present a first-line antibiotic. Their use is limited by the high risk for side effects and especially nephrotoxicity and ototoxicity. The more recently developed members of this group, although purporting to be less ototoxic, are also capable of producing inner ear damage in sufficiently high doses.

This paper reviews the morphological, histochemical, and electrophysiological evidence concerning the mode of action of aminoglycosides on the auditory and vestibular systems and discusses the available methods for the detection of possible clinical ototoxicity. With recent advances in aminoglycoside monitoring techniques, the risk of toxicity has been greatly reduced. Guidelines are proposed about the prevention of ototoxicity and the management of patients with established auditory or vestibular dysfunction.

Key words: aminoglycosides – adverse effects – hearing disorders – cell membrane/metabolism

Einleitung

Toxische Schäden des Hör- und Gleichgewichtsorganes können durch endogene und exogene Substanzen verursacht werden. Man unterscheidet ototoxische Schäden im eigentlichen Sinne, d.h. den peripheren Hör- und Gleichgewichtsapparat betreffend, und ototoxische Schäden im weiteren Sinne, d.h. sogenannte neurotoxische, die zentrale Veränderungen dieser Sinnesapparate hervorrufen [1–5].

Bei den exogenen Substanzen bzw. Medikamenten sind die Aminoglykosidantibiotika eine wichtige Gruppe. Sie waren die ersten Substanzen, die aufgrund ihrer Ototoxizität ein breites Interesse auf medikamentös induzierte Innenohrstörungen lenkten. Der kochleäre und vestibuläre Anteil des Innenohres können isoliert, aber auch gemeinsam betroffen sein. Die Substanzen können also kochleotoxisch oder vestibulotoxisch sein (Tab. 1) [6–13].

Weitere ototoxische Medikamente sind Antibiotika wie Erythromycin (in hoher Dosierung, 4 g/Tag), Vancomycin, Viomycin, Capreomycin, Minocyclin, Zytostatika (insbesondere Platinderivate wie Cisplatin, Carboplatin), Schleifendiuretika (insbesondere Furosemid, Etacrynsäure und Bumetanid), Analgetika und Antirheumatika (insbesondere Salizylsäurederivate) sowie Chininderivate (z.B. Chinidin und Chloroquine) [14–18].

Tab. 1: Ototoxische Wirkung von Aminoglykosiden [2–5]

vorwiegend kochleotoxisch	vorwiegend vestibulotoxisch	kochleo- und vestibulotoxisch
Amikacin Butikacin Dihydrostreptomycin Framycetin Kanamycin Neomycin Paromycin Sisomicin	Gentamicin Netilmicin Streptomycin	Dibekacin Tobramycin

Allgemeines

Chemische Struktur

Aminoglykoside werden auch als Aminocyclitole bezeichnet. Sie bestehen aus Streptamin oder einem ähnlichem zyklischen Aminoalkohol, der mit zwei Aminozuckern glykosidisch verbunden ist. Die einzelnen Aminoglykoside unterscheiden sich durch die Art und Zahl der Aminozucker. Aminoglykosidantibiotika hemmen besonders die ribosomale Proteinsynthese in der Bakterienzelle [6,10–12,19,20].

Wirkungsspektrum

Aminoglykoside wirken besonders gut gegen Enterobakterien und Staphylokokken, die neueren auch gegen Pseudomonas. Eine schlechte Wirkung zeigen sie dagegen bei Streptokokken, Anaerobier und Haemophilus. Die neueren Aminoglykoside (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin, Netilmicin) haben gegenüber den älteren (Streptomycin, Neomycin, Kanamycin) eine deutlich stärkere antibakterielle Aktivität. Aminoglykosidantibiotika wirken im Gegensatz zu den β -Laktam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine) nicht nur in der Proliferationsphase der Bakterien, sondern auch in der Ruhephase. In Kombination können Aminoglykoside mit β -Laktam-Antibiotika bei Pseudomonas, Enterobakterien oder Entero kokken sehr synergistisch wirken [6,11,12,19,20].

Die rasche Resistenzentwicklung gegen Aminoglykoside hat dazu geführt, dass einige Substanzen nur noch bei ganz

speziellen Erkrankungen verwendet werden, z.B. wird Streptomycin nur noch bei Tuberkulose eingesetzt. Die Resistenzen können sich sogar unter der Therapie entwickeln. Sie beruhen meist auf der Bildung von bakteriellen Enzymen, die die Antibiotika inaktivieren [20–26].

Pharmakokinetik

Aminoglykoside ähneln sich hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik. Sie werden oral kaum resorbiert und haben eine Halbwertszeit von zwei Stunden. Sie sind gut wasserlöslich, nicht lipidlöslich und sehr stabil. Heutzutage werden sie alle 24 Stunden appliziert, wobei bei gleichem antimikrobiellen Effekt die Ototoxizität und Nephrotoxizität geringer ist [6,10–12,24,25,27–29].

Indikationen

Streptomycin spielt heutzutage nur noch bei der Behandlung der Tuberkulose eine Rolle. Andere ältere Aminoglykoside werden wegen der Toxizität nur noch lokal eingesetzt. Die neueren Aminoglykosidantibiotika sind bei schweren Infektionen insbesondere bei abwehrgeschwächten Patienten indiziert [9,11,25,26,30,31].

Allgemeine Nebenwirkungen und Kontraindikation

Neben der Ototoxizität sind Aminoglykoside vor allem neuro- und nephrotoxisch. Eine neuromuskuläre Blockade und Atemlähmung ist bei Kombination mit Anästhetika und Muskelrelaxantien, bei rascher i.v.-Gabe, bei lokalen Instil-

lationen in die Bauch- oder Brusthöhle sowie bei gleichzeitiger Transfusion einer grösseren Menge Zitratblut möglich. Zur Nephrotoxizität (Proteinurie, Enzymurie, Oligurie, Kreatinin- und Harnstoffhöhung im Blut) kommt es vor allem bei hoher Dosierung und schon bestehender Nierenerkrankung. Seltene Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen (Hautexantheme, Urtikaria, Larynxödem), Medikamentenfieber, Übelkeit, Tremor, Parästhesien, Tetanie, Eosinophilie oder Erbrechen [6–8,10–12,21,22,24,26–28].

Kontraindikationen sind daher die Kombination mit potentiell nephrotoxischen Antibiotika (andere Aminoglykoside, Amphotericin B, Vancomycin), mit Cisplatin und mit rasch wirksamen Diuretika (Furosemid, Ethacrynsäure i.v.), die die Ototoxizität potenzieren können, sowie auch Gravidität. Bei Patienten mit Myasthenia gravis und Morbus Parkinson können die Symptome verstärkt werden [11,19].

Symptome und Klinik der Ototoxizität

Die klinischen Bilder der ototoxischen Schäden können sehr unterschiedlich sein und vom Ohrensausen oder Schwankschwindel bis zur beidseitigen Taubheit mit Ohrensausen und thermischer Unerregbarkeit der Gleichgewichtsorgane reichen. Die Symptome der Schädigung des Gleichgewichtsapparates können sich in einer Übelkeit, Erbrechen, Trunkenheitsgefühl, Ataxie, Sehstörung oder Schwankschwindel äussern. Der Hörverlust zeigt sich in einer symmetrischer Schallempfindungsschwerhörigkeit zunächst in den höheren Frequenzen. Das Rekrutment (Lautheitsausgleich) ist positiv, was mit der primären Schädigung des peripheren Hörorgans zusammenhängt. Der oft beidseitige Tinnitus ist hochfrequent und gut verdeckbar mit anderen Tönen. Ausserdem kann er mit einem Ohrdruck, verstopften Ohren oder Völlegefühl im Kopf einhergehen. Die Schädigung ist in der Regel symmetrisch, je-

doch wurden auch asymmetrische bzw. einseitige Hörstörungen beschrieben [6-8,12-14,16,21-24,27,28,32,33].

Faktoren, die die Ototoxizität beeinflussen

Das Auftreten der Ototoxizität ist von verschiedenen Faktoren abhängig. An erster Stelle ist die verabreichte Gesamtdosis und auch die Häufigkeit der täglichen Dosierung zu nennen. Klinische und experimentelle Untersuchungen sprechen dafür, dass eine einmalige Applikation der Tagesdosis günstiger ist als eine Verabreichung z.B. in drei Einzeldosen [9,21,23,27]. Die Daten zeigen auch, dass die verabreichte Gesamtdosis eines Aminoglykosidantibiotikums neben der Nierenfunktion der wichtigste Faktor für die Ohrschädigung ist. Im Bereich des klinisch ototoxischen Schwellenwertes liegt bei Patienten ohne weitere Faktoren das Risiko eines irreversiblen ototoxischen Schadens unter 2% (Tab. 2). Weiterhin muss eine bereits länger zurückliegende Aminoglykosidbehandlung beachtet werden, wobei die bisherige Gesamtdosis wahrscheinlich nicht in vollem Umfang der neu zu verabreichenden Dosis zuzugerechnet werden kann [3,9,11,17,26,29,34].

Die Bedeutung einer Nierenfunktionsstörung für ototoxische Schäden ist dagegen bereits seit der Anwendung von Streptomycin bekannt. Liegt schon eine Schädigung des Innenohrs vor, so kann angenommen werden, dass die Empfindlichkeit für toxische Schäden erhöht ist. Das muss vor allem auch bei älteren Menschen in Bezug auf die Nierenfunktion gesehen werden [10,20-22,24-26].

Weiterhin kann bei einer bereits bestehenden Otitis media oder eine Labyrinthitis eine Ototoxizität noch potenziert werden [2,3,5,13].

Auch gibt es eine individuelle sowie familiäre Disposition für ototoxische Medikamente. Ungewöhnlich niedrige Dosierungen können bei bestimmten progredienten Innenohrschäden zu wei-

Tab. 2: Klinische Ototoxizitätsgrenzdosen, d.h. die Aminoglykosid-gesamtdosis, die in 2% der Patienten einen irreversiblen ototoxischen Schaden hervorruft. Voraussetzung ist, dass keine weitere ototoxizitätserhöhenden Faktoren vorliegen [2,3]

Antibiotikum	Dosis pro Kilogramm Körpergewicht
Amikacin	120 mg
Gentamycin	50 mg
Neomycin	28 mg
Netilmicin	200 mg
Sisomicin	45 mg
Streptomycin	200 mg
Tobramycin	75 mg

teren Verschlimmerungen führen [35,36]. In der Schwangerschaft besteht ein Risiko für eine Schädigung beim Fetus, wobei Fälle von Schwerhörigkeit bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Aminoglykoside erhalten haben, bekannt sind. Auch bei Neugeborenen und Kleinkindern ist äußerste Vorsicht bei der Indikation geboten [37-41].

Zu einer Verstärkung der Innenohrschädigung kommt es bei der Kombination mit anderen ototoxischen sowie nephrotoxischen Medikamenten. Eine Anämie erhöht ebenfalls die Möglichkeit einer Ototoxizität. Die gleichzeitige Einwirkung von Aminoglykosiden und Lärm im Sinne einer chronischen Lärmschwerhörigkeit führt ebenfalls zur Erhöhung der Innenohrschädigung [12-14,16,20-22,24,26,38].

Mechanismen der Ototoxizität

Die zelluläre Prädispositionsstelle für eine Schädigung durch Aminoglykosidantibiotika sind die sensorischen Zellen des Innenohrs bzw. Kochlea, wobei überwiegend die äusseren Haarzellen betroffen sind (6,8-10,12,13,20,32,33,42,43).

Physiologie

Die äusseren Haarzellen sind neben den inneren Haarzellen die Hörsinneszellen, die ein Schallsignal über den Hörnerv dem Gehirn weiterleiten. Ihren Namen

verdanken die Haarzellen den an ihrem oberen Ende gelegenen Sinneshärcchen (bis zu 100 sogenannte Stereozilien). Es werden drei Reihen äusserer und eine Reihe innere Haarzellen im Bereich des Corti-Organs unterschieden. Die wichtigste Aufgabe der äusseren Haarzellen ist die Steuerung der sogenannten Wanderwelle, die in dem flüssigkeitsgefüllten Innenohr durch den Schall ausgelöst wird. Das gesunde Ohr ist dadurch in der Lage, verschiedene Tonhöhen zu unterscheiden. Die Wanderwelle «strandet» in Abhängigkeit von der Tonhöhe an einem ganz bestimmten Ort des Innenohrs. Durch die Haarzellen wird sie an dieser Stelle verstärkt und mit einer sehr scharfen Spitze versehen. Die inneren Haarzellen wandeln dann die Schallenergie in elektrische Impulse um (1,4,5,8,14,28,44).

Strukturelle Veränderungen

In der Kochlea werden durch Aminoglykoside zunächst die erste Reihe der äusseren Haarzellen in der basalen Schneckenschneckenwindung und mit zunehmender Dauer dann auch die zweite und die dritte Reihe sowie auch die weiter apikal gelegenen äusseren Haarzellen geschädigt. Diese Funktionsstörungen können durch die Reduktion sogenannter Mikrofonpotentiale oder besser durch die Ableitung otoakustischer Emissionen nachgewiesen werden. Später gehen auch die inneren Haarzellen zugrunde. Äussere Haarzellen sind wesentlich vulnerabler als innere Haarzellen, da letztere nur bei langdauernder

und hoher Dosierung zerstört werden. Das Corti-Organ, also das Hörorgan wird durch eine Narbe ersetzt und auch der Hörnerv beginnt zu degenerieren [7,8,11,12,14–16,27,28,30].

Strukturelle Schäden des kochleären Gewebes wurden umfassend in licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen dargestellt. Erste Zeichen einer metabolischen Haarzellschädigung finden sich im Zellkörper in Form einer Akkumulation von endoplasmatischen Retikulum und Lysosomen. Weiterhin zeigen sich Veränderungen an den Stereozilien, wobei die präzise Anordnung gestört wird und es zu Riesenstereozilien kommt. Die Verbindungen (Tip links) zwischen den Stereozilien verschwinden. Bereits vor diesen elektronenmikroskopisch fassbaren Veränderungen kommt es zu Störungen der toakustischen Emissionen [5,7,8,11,14,15,27,28,42,44].

Molekulare Mechanismen

Der eigentliche Mechanismus der Schädigung durch Aminoglykosidantibiotika konnte in den letzten Jahren durch Einzelexperimente in groben Zügen geklärt werden [19,33]. Es konnte gezeigt werden, dass Aminoglykoside zunächst durch elektrostatische Kräfte von aussen an die Oberfläche der Zellmembran der Haarzellen gebunden werden können. Diese verdrängen Kalziumionen aus ihrer Bindung. Jedoch kann Kalzium in Überschuss wiederum die Aminoglykoside aus der Bindung verdrängen. Diese Verdrängung ist wie auch die Schädigung vorübergehend. Aminoglykoside können sich aber auch an die für die Depolarisation wichtigen apikal gelegenen Transduktionskanäle binden und sie dann funktionell beeinträchtigen [15]. Dieser Vorgang scheint auch ein reversibler Prozess zu sein. Sie laufen beide unter experimentellen Bedingungen sehr schnell ab (innerhalb von Sekunden). Dadurch werden zwar die akuten Symptome einer Intoxikation erklärt, nicht jedoch die Irreversibilität eine Dauerschädigung. Klinisch ist dagegen eine Schädigung des Ohres durch Aminoglykoside in der Regel irreversibel [5,12,19,42].

Es wird postuliert, dass ein irreversibler Hörverlust erst nach der Aufnahme des Antibiotikums in das Zytoplasma auftritt [5,19,44]. Hierbei wird das Aminoglykosid in die äussere Haarzelle durch einen aktiven und energieabhängigen Prozess transportiert. Der molekulare Mechanismus ist jedoch unbekannt. Ein passives Einschleusen, z.B. durch Diffusion, ist weniger wahrscheinlich. In der Zelle bindet es sich hochspezifisch und mit starker Affinität an die Innenseite der Zellmembran und zwar an das Membranprotein Phosphatidyl-Inositol-bisphosphat (PIP_2). PIP_2 besitzt eine zentrale Bedeutung in der Zellphysiologie. Es dient einmal als Baustein der äusseren Zellmembran und ist Ausgangsprodukt des Botenstoffes (second messenger) Inositoltriphosphat (IP_3) [5,19,31,32,42,44]. Dieser Botenstoff kontrolliert den Kalziumspiegel bzw. setzt Kalziumionen aus intrazellulären Speichern frei und ist wichtig für die Beweglichkeit der äusseren Haarzelle [45].

Die Bindung ist irreversibel und hat damit für den Zellstoffwechsel zwei Folgen. Einerseits wird die Hydrolyse von PIP_2 verhindert und andererseits wird die Integrität der Zellmembran gestört. Das führt wiederum zu einer unspezifischen Durchlässigkeit der Membran für Ionen und möglicherweise auch für die Aminoglykoside selber. Die Blockierung der PIP_2 -Hydrolyse hat zur Folge, dass die Freisetzung des Botenstoffes IP_3 gemindert wird. Dadurch kommt es zur Einschränkung der Haarzellbeweglichkeit, so dass die aktive Mikromechanik des Hörvorgangs gestört wird. Durch die Störung der Haarzellbeweglichkeit kann die Wanderwelle nicht mehr verstärkt werden, so dass die Auslenkung nicht mehr ausreicht, die frequenzabhängige Reizung der inneren Haarzellen zu bewirken. Der Patient kann dann schlechter sprachliche Laute verstehen. Die geschilderten molekularen Mechanismen der Antibiotikaschädigung laufen offenbar nicht nur in den Zellen der Kochlea ab, sondern auch in fast jeder Zelle [17,33].

Die ausgeprägte Hörschädigung bei der Kombination von Aminoglykosiden und Lärmarbeit kann dadurch auch erklärt werden. Während Lärm direkt die Stereozilien schädigt, greifen Aminoglykoside indirekt die Steuerung an [5,13,38].

Rolle der Organspezifität

Diskutiert wird derzeit auch die kochleäre Organspezifität der Aminoglykoside. Bislang wurde postuliert, dass es abgesehen von den Nieren vor allem zu einer Gewebsanreicherung in der Kochlea kommt. Heute ist bekannt, dass sowohl der Endo- und Perilymphspiegel in der Kochlea nicht höher ist als der Serumspiegel [6], jedoch dem Serumspiegel vergleichbare Flüssigkeitsspiegel im Innenohr erreicht werden [10]. Dagegen ist bei anderen Medikamenten der Spiegel in der Kochlea niedriger als im Serum. Daher kann man vermuten, dass Aminoglykosidantibiotika in der Lage sind, die Blut-Peri- bzw. Endolymphschanke leichter zu überwinden als andere Medikamente [17]. Daneben spielt das energieabhängige Transportsystem im Bereich der äusseren Haarzellen eine wichtige Rolle. Weiterhin ist bedeutungsvoll, dass in den äusseren Haarzellen im Gegensatz zu anderen Organen wie Gehirn, Niere oder Leber ein hoher PIP_2 -Stoffwechsel festgestellt wurde [42].

Weitere Störungen des Zellstoffwechsels

Histochemische Untersuchungen konnten weiterhin zeigen, dass Aminoglykoside mit einer Vielzahl zytoplasmatischer Reaktionen in den äusseren Haarzellen interferieren können. Die Enzymaktivität der Atmungskette wird gehemmt. Weiterhin sind Störungen des Ribonukleinsäuremetabolismus, der Proteinbiosynthese als auch eine Hemmung der ATPase beschrieben [1,2,4,18,30,34].

Ototoxische Schäden sind auch für den «Energielieferant» des Corti-Organ, der Stria vascularis, beschrieben, welche ebenfalls zu einer Störung der Haarzellen führt [17].

Metabolisierung

Die Elimination eines Pharmakons kann durch Ausscheidung über verschiedene Organe oder durch Biotransformation des Moleküls erfolgen. Bis in jüngster Zeit galt die Annahme, dass Aminoglykoside nicht metabolisiert werden, sondern unverändert über die Niere ausgeschieden werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass in einem initialen Schritt die Aminoglykoside in einen toxischen Metaboliten umgewandelt werden, welcher aktiv in die Sinneszelle eindringen kann und einen bleibenden Schaden verursachen kann [7,31,44]. Diese enzymatische Umwandlung kann unter Umständen neue Dimensionen in der Prävention von Innenohrschäden eröffnen. Beispielsweise kann Gluthation experimentell vor einem Haarzellschaden schützen [4,11].

Prophylaxe und Therapie der Ototoxizität durch Aminoglykosidantibiotika

Die beste Therapie ist auch hier die Prophylaxe. Wenn bestimmte Regeln beachtet werden, scheinen ototoxische Schäden nach parenteraler Gabe vermeidbar. An erster Stelle steht die richtige Indikationsstellung. Aminoglykoside sollten nur bei schweren Infektionen eingesetzt werden, nicht dagegen, wenn andere weniger ototoxische Antibiotika zur Verfügung stehen. Die Dosierung sollte weiterhin genau nach dem Körpergewicht erfolgen und den Zeitraum nicht länger als nötig überschreiten, d.h. höchstens zwei Tage nach Abklingen der klinischen Beschwerden oder insgesamt nur bis fünf Tage [11,25,26,31,38,40]. Durch Bestimmung der Kreatinin- und Harnstoffspiegel sowie ggf. Kreatin-Clearance sollte die Nierenfunktion überwacht werden. Die Anwendung ist bei bereits bestehender Nierenfunktionsstörung besonders streng zu stellen, wobei dann die Serumkonzentration des Aminoglykosids überwacht werden muss. Die tägliche Kontrolle des

Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes und die Mindestzufuhr von einem Liter Flüssigkeit ist ausserdem zu fordern [2,3,11,28].

Die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass sie Beschwerden (Ohrensausen, Ohrdruck usw.) sofort angeben. Daneben ist täglich nach entsprechenden Symptomen gezielt zu fragen, damit entsprechende Störungen früh erkannt werden. Audiogramm- und Vestibularis-Kontrollen sollten vor Beginn der Therapie und dann regelmässig erfolgen [7,9,12,14,21,39].

Besondere Vorsicht ist bei Risikofaktoren bzw. -patienten geboten: Schock, Anämie, Nierenfunktionsstörungen, Diabetes mellitus, Otitis media, ototoxische Schäden in der Familie, Neugeborene, alte Menschen [11,19,27]. Die Kombination mit anderen ototoxischen und nephrotoxischen Medikamenten ist zu vermeiden. Ausserdem sollte die Erregerempfindlichkeit regelmässig überprüft werden, damit ein unwirksames Antibiotikum nicht länger verabreicht wird [10,21,22,24,25].

Therapeutisch sind die Möglichkeiten dagegen schlecht. Wenn bei einer Urämie mit eindeutigem Innenohrschaden eine hohe Serumkonzentration vorliegt, so kann eine Hämodialyse als Notfalltherapie versucht werden. Dagegen stellt sie bei normaler Nierenfunktion keine wesentliche Hilfe dar [2,3]. Eine Schwerhörigkeit kann dagegen nur mit einer frühzeitigen Hörgeräteversorgung behandelt werden, eine Taubheit durch ein Cochlearimplant. Bei Gleichgewichtsstörungen ist ein Training des Gleichgewichtsapparates indiziert [3,12,28].

Keymessages

1. Aminoglykosidantibiotika waren die ersten Substanzen, die aufgrund ihrer Ototoxizität ein breites Interesse auf medikamentös induzierte Innenohrstörungen lenkten.
2. Die klinischen Bilder der ototoxischen Schäden können sehr unterschiedlich sein und vom Ohrensausen

sen oder Schwankschwindel bis zur beidseitigen Taubheit mit Ohrensausen reichen.

3. Die verabreichte Gesamtdosis eines Aminoglykosidantibiotikums ist neben der Nierenfunktion der wichtigste Faktor für die Schädigung.
4. Die ausgeprägte Hörschädigung bei der Kombination von Aminoglykosiden und Lärmarbeit kann durch die unterschiedlichen Schädigungsmechanismen erklärt werden. Während Lärm direkt die Stereozilien schädigt, greifen Aminoglykoside indirekt die Steuerung an.
5. Aminoglykoside sollten nur bei schweren Infektionen eingesetzt werden, nicht dagegen, wenn andere weniger ototoxische Antibiotika zur Verfügung stehen.

Lernfragen

1. Welche Anteile des Innenohres können durch Aminoglykoside geschädigt werden?
 - a) Der kochleäre Anteil
 - b) Der vestibuläre Anteil
 - c) Beide Anteile in Abhängigkeit vom jeweiligen Aminoglykosid
2. Wann kommt es aus molekularer Sicht zu einer irreversiblen Schädigung der Haarzelle?
 - a) Wenn sich die Aminoglykoside an die Transduktionskanäle legen
 - b) Wenn Aminoglykoside in das Innere der Haarzelle gelangen
 - c) Wenn sich die Aminoglykoside an die äussere Zellmembran legen und Kalziumionen aus den Bindungen verdrängt

Résumé

Les aminoglycosides sont les antibiotiques de premier choix en cas d'infections sévères à gram négatif. Les effets secondaires toxiques, particu-

Bibliographie

1. Beck C.: Pathologie der Innenohrschwerhörigkeiten. Arch Oto-Rhino-Laryngol Suppl I, 1-57, 1984.
2. Federspil P.: Antibiotikaschäden des Ohres. Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde. Zwanglose Schriftenreihe, ed. Herrmann, A. and H. Jakobi. Vol. 28, Ambrosius Barth, Leipzig, 1979.
3. Federspil P.: Toxische Schäden des Innenohres. In: Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis. Band 1 Ohr. Ed by Naumann, H. H., J. Helms, C. Herberhold, and E. Kastenbauer. Thieme, Stuttgart - New York, 782-796, 1994.
4. Lehnhardt E.: Klinik der Innenohrschwerhörigkeiten. Arch Oto-Rhino-Laryngol Suppl I, 58-218, 1984.
5. Zenner H. P.: Hören. Physiologie, Biochemie, Zell- und Neurobiologie, Thieme, Stuttgart - New York, 1994.
6. Dulon D., Aran J. M., Zajic G., Schacht J.: Comparative uptake of gentamicin, netilmicin, and amikacin in the guinea pig cochlea and vestibule. Antimicrob Agents Chemother 30, 96-100, 1986.
7. Dulon D., Zajic G., Aran J. M., Schacht J.: Aminoglycoside antibiotics impair calcium entry but not viability and motility in isolated cochlear outer hair cells. J Neurosci Res 24, 338-346, 1989.
8. Ernst A., Reuter G., Zimmermann U., Zenner H. P.: Acute gentamicin ototoxicity in cochlear outer hair cells of the guinea pig. Brain Res 636, 153-156, 1994.
9. Heidemüller B.: Ototoxizität lokal applizierter Aminoglykosidantibiotika. Laryngorhinootologie 73, 331-337, 1994.
10. Henley C. M., 3rd, Schacht J.: Pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in blood, inner-ear fluids and tissues and their relationship to ototoxicity. Audiology 27, 137-146, 1988.
11. Hoffman D. W., Whitworth C. A., Jones K. L., Rybak L. P.: Nutritional status, glutathione levels, and ototoxicity of loop diuretics and aminoglycoside antibiotics. Hear Res 31, 217-222, 1987.
12. Matz G. J.: Aminoglycoside cochlear ototoxicity. Otolaryngol Clin North Am 26, 705-712, 1993.
13. Quante M.: Die verstärkte Gefährdung des Hörvermögens im Lärm durch ototoxische Medikamente. Thieme Copythek, Thieme, Stuttgart, 1976.
14. Campbell K. C., Durrant J.: Audiologic monitoring for ototoxicity. Otolaryngol Clin North Am 26, 903-914, 1993.
15. Hudspeth A. J.: Extracellular current flow and the site of transduction by vertebrate hair cells. J Neurosci 2, 1-10, 1982.
16. Liberman M. C.: Quantitative assessment of inner ear pathology following ototoxic drugs or acoustic trauma. Toxicol Pathol 18, 138-148, 1990.
17. Orsulakova A., Schacht J.: A biochemical mechanism of the ototoxic interaction between neomycin and ethacrynic acid. Acta Otolaryngol 93, 43-48, 1982.
18. Spöndlin H.: Zur Ototoxizität des Streptomycins. Pract Otorhinolaryngol (Basel) 28, 305-322, 1966.
19. Schacht J.: Molecular mechanisms of drug-induced hearing loss. Hear Res 22, 297-304, 1986.
20. Schacht J.: Biochemical basis of aminoglycoside ototoxicity. Otolaryngol Clin North Am 26, 845-856, 1993.
21. Begg E. J., Barclay M. L.: Aminoglycosides - 50 years on. Br J Clin Pharmacol 39, 597-603, 1995.
22. Bohnen J. M.: Antibiotic therapy for abdominal infection. World J Surg 22, 152-157, 1998.
23. Gooding P. G., Berman E., Lane A. Z., Agre K.: A review of results of clinical trials with amikacin. J Infect Dis 134 SUPPL, S441-445, 1976.
24. Guay D. R.: Netilmicin (Netromycin, Schering-Plough). Drug Intell Clin Pharm 17, 83-91, 1983.
25. Hau T.: Medikamentöse Therapie der chirurgischen Infektionen. Grenzen und Gefahren. Zentralbl Chir 116, 1379-1389, 1991.
26. Janknegt R.: Aminoglycoside therapy. Current use and future prospects. Pharm Weekbl Sci 12, 81-90, 1990.
27. Ekborn A., Laurell G., Andersson A., Wallin I., Eksborg S., Ehrsson H.: Cisplatin-induced hearing loss: influence of the mode of drug administration in the guinea pig. Hear Res 140, 38-44, 2000.
28. Forge A., Schacht J.: Aminoglycoside antibiotics. Audiol Neurootol 5, 3-22, 2000.

lièrement la néphrotoxicité et l'ototoxicité, limitent leur utilisation. Les antibiotiques de ce groupe qui ont été développés plus tard sont certes moins ototoxiques mais peuvent également provoquer à hautes doses des lésions de l'oreille interne. Ce travail présente les effets morphologiques, histochimiques et électrophysiologiques de ce groupe d'antibiotiques sur les systèmes auditif et vestibulaire et les méthodes qui permettent de mettre en évidence une éventuelle ototoxicité clinique. Grâce à l'amélioration des techniques de contrôle, il est possible de réduire de façon importante le risque de toxicité. Les recommandations concernant la prévention et la prise en charge des patients avec des troubles de l'ouïe ou de l'équilibre sont résumées.

Mots-clés: aminoglycoside – effets secondaires – troubles de l'ouïe – membrane cellulaire/métabolisme

Korrespondenzadresse

Dr. habil. M. Reiss
HNO-Klinik
Städtisches Klinikum Görlitz
Moltkestrasse 52
D-02826 Görlitz

E-Mail: reiss@klinikum-goerlitz.de

29. Muldoon L. L., Pagel M. A., Kroll R. A., Brummett R. E., Doolittle N. D., Zuhowski E. G., Egorin M. J., Neuwelt E. A.: Delayed administration of sodium thiosulfate in animal models reduces platinum ototoxicity without reduction of antitumor activity. *Clin Cancer Res* 6, 309-315, 2000.
30. Klinke R.: Neurotransmitters in the cochlea and the cochlear nucleus. *Acta Otolaryngol Stockh* 91, 541-554, 1981.
31. Takada A., Bledsoe S., Jr., Schacht J.: An energy-dependent step in aminoglycoside ototoxicity: prevention of gentamicin ototoxicity during reduced endolymphatic potential. *Hear Res* 19, 245-251, 1985.
32. Schacht J.: Biochemistry and pharmacology of aminoglycoside-induced hearing loss. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* 49, 251-256, 1999.
33. Zenner H. P., Schacht J.: Hörverlust durch Aminoglykosid Antibiotika: Angriff am Membranbaustein PIP2 in äusseren Haarzellen als Wirkungsmechanismus. *HNO* 34, 417-423, 1986.
34. Jarlstedt J., Bagger Sjöback D.: Gentamicin-induced changes in RNA content in sensory and ganglionic cells in the hearing organ of the lizard *Crotalus versicolor*. A cytochemical and morphological investigation. *Acta Otolaryngol Stockh* 84, 361-369, 1977.
35. Pausch N. C., Reiss M., Reiss G.: Die idiopathische und progrediente Hörminderung. *Med Monatsschr Pharm* 24, 250-254, 2001.
36. Zhang Z. J., Saito T., Kimura Y., Sugimoto C., Ohtsubo T., Saito H.: Disruption of *mdr1a* p-glycoprotein gene results in dysfunction of blood-inner ear barrier in mice. *Brain Res* 852, 116-126, 2000.
37. Brock M., Henley C. M.: Postnatal changes in cochlear polyamine metabolism in the rat. *Hear Res* 72, 37-43, 1994.
38. Cary R., Clarke S., Delic J.: Effects of combined exposure to noise and toxic substances - critical review of the literature. *Ann Occup Hyg* 41, 455-465, 1997.
39. Crofton K. M., Ding D., Padich R., Taylor M., Henderson D.: Hearing loss following exposure during development to polychlorinated biphenyls: a cochlear site of action. *Hear Res* 144, 196-204, 2000.
40. Henley C. M., Weatherly R. A., Martin G. K., Lonsbury-Martin B.: Sensitive developmental periods for kanamycin ototoxic effects on distortion-product otoacoustic emissions. *Hear Res* 98, 93-103, 1996.
41. Wang Z., Liou L.: Auditory effect of kanamycin given to newborn guinea pigs whose mothers received kanamycin during pregnancy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 103, 983-985, 1994.
42. Schacht J., Weiner N.: Aminoglycoside-induced hearing loss: a molecular hypothesis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 48, 116-123, 1986.
43. Zenner H. P., Gitter A. H.: Transduktions- und Motorstörungen cochleärer Haarzellen bei M. Menière und Aminoglykosidschwerhörigkeit. *Laryngorhinootologie* 68, 552-556, 1989.
44. Zenner H. P., Keiner S., Zimmermann U.: Specific glutathione-SH inhibition of toxic effects of metabolized gentamicin on isolated guinea pig hair cells. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 251, 84-90, 1994.
45. Nilles R., Jarlebark L., Zenner H. P., Heilbronn E.: ATP-induced cytoplasmic $[Ca^{2+}]$ increases in isolated cochlear outer hair cells. Involved receptor and channel mechanisms. *Hear Res* 73, 27-34, 1994.