

Kurzfassung der Arbeit

Nach aktueller Schätzung der WHO sind fast eine halbe Milliarde Menschen weltweit von einer beeinträchtigenden Hörstörung betroffen [1] und es wird geschätzt, dass ca. 10-14 % der Weltbevölkerung eine Form von relevanter Hörstörung im Laufe des Lebens entwickeln wird [2]. Da lautsprachliche Kommunikation einen wesentlichen Anteil unseres Lebens darstellt, ist ein funktioneller Hörverlust nicht nur für die Betroffenen eine erhebliche Belastung, sondern auch für die Gesellschaft. Schwerhörigkeit kann zur sozialen Isolation und Stigmatisierung einhergehend mit psychischen Folgeerkrankungen führen [3] und trägt erheblich zum Risiko eines beschleunigten Abbaus kognitiver Fähigkeiten und Demenz bei [4]. Die Verwendung eines Hörgerätes oder eines Cochlea-Implantats (CI) zur Verbesserung des Hörvermögens bzw. des Sprachverstehens ermöglicht nur eine teilweise, keine vollständige Hörrehabilitation. Schätzungen der WHO zufolge verursacht nicht behandelter Hörverlust weltweit jährliche Kosten von 980 Milliarden US-Dollar [5].

Leider gibt es nahezu keine zugelassenen Medikamente für die Behandlungen von Erkrankungen des Innenohrs und die verwendeten Arzneimittel sind oft ineffizient, unter anderem da nach systemischer Gabe (intravenös oder oral) nur sehr geringe Mengen des applizierten Wirkstoffs den Wirkort erreichen und sehr große Mengen an Wirkstoff appliziert werden müssen, welche im Körper starke Nebenwirkungen hervorrufen können. Daraus leitet sich der rationale Ansatz einer Verbesserung der Arzneimitteltherapie des Innenohres durch eine lokale Wirkstofffreisetzung über den gewünschten Therapiezeitraum ab. Dieser therapeutische Ansatz ist bisher nicht bzw. nur unzureichend realisiert.

Zu den Vorteilen der lokalen Abgabe an das Innenohr gehören die Umgehung der Blut-Labyrinth-Schranke, höhere Wirkstoffkonzentrationen im Innenohr, die Vermeidung des „First-Pass“-Metabolismus und die Reduzierung der Gesamtdosis [6,7]. Die Verabreichung kann extracochleär (intratympanal), intracochleär oder intralabyrinthär erfolgen. Die intratympanale Applikation ist im Vergleich zur intracochleären Applikation weniger invasiv, führt aber aufgrund verschiedener Aspekte, wie z.B. einer ungenügenden Substanzaufnahme durch die Rundfenstermembran, zusätzlicher anatomischer Variationen des Mittelohrs (z.B. Verlegung des runden Fensters mit Schleimhautmembranen) und unzureichender Kontaktdauer mit den Membranen des Innenohrs sowie einer hohen Eliminationsrate zu einer hohen Variabilität des Therapieerfolgs [8,9]. Durch eine intracochleäre Applikation können wesentliche Nachteile und Probleme der extracochleären Therapiestrategien überwunden und der Weg für eine präzise Therapie des Innenohrs eröffnet werden.

Die eingereichte interdisziplinäre Arbeit aus Pharmazie und Medizin beschreibt die erstmalige Applikation von eigens produzierten intracochleären Wirkstoffdepots in die Cochlea humaner Schläfenbeine mit anschließender hochauflösender Bildgebung [10]. Diese Depots basieren auf biologisch abbaubarem Poly(lactid-co-glycolid) (PLGA) und besitzen eine speziell an das Innenohr angepasste Größe und Flexibilität. Das drug delivery system (DDS) kann den Wirkstoff Dexamethason bzw. Triamcinolon über mehrere Wochen kontinuierlich abgeben [11,12]. Durch die Bioabbaubarkeit kann auf einen zusätzlichen chirurgischen Eingriff verzichtet werden, um das DDS nach abgeschlossener Wirkstoffabgabe wieder zu entfernen.

Für die Implantationen wurden verschiedene Dimensionen (Länge: 3 oder 5 mm; Durchmesser: 300 oder 600 μm) der Depots ausgewählt, um zu klären, ob eine Beschädigung der Scala tympani beobachtet werden kann, wenn Durchmesser und Länge des DDS variieren. Die Detektion der Depots wurde anschließend mittels hochauflösender Computertomographie ($\mu\text{-CT}$) durchgeführt. Alle DDS unterschiedlicher Dimensionen konnten erfolgreich ohne Fragmentierung in die Scala tympani appliziert werden, wie beispielhaft in Abbildung 1 zu erkennen ist. Diese Erkenntnisse zeigen die Möglichkeit einer sicheren und reproduzierbaren Applikation von Wirkstoffdepots für die kontrollierte Freisetzung von Dexamethason in die Cochlea auf und erschließen neue Wege zur effektiven Behandlung von Innenohrerkrankungen.

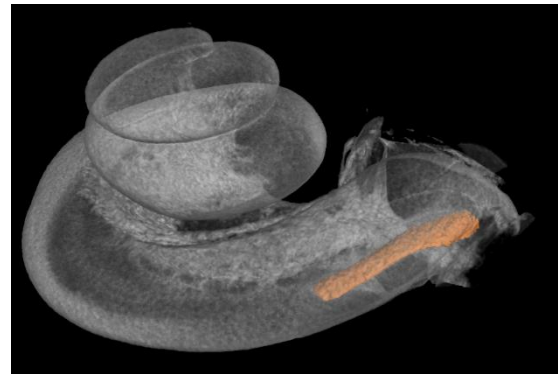


Abbildung 1: 3D-Rekonstruktion aus $\mu\text{-CT}$ -Aufnahmen einer humanen Cochlea, der ein $0,3\text{ mm} \times 3\text{ mm}$ DDS in die Scala tympani implantiert wurde.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Publikation war die erstmalige Kombination der hergestellten DDS mit verschiedenen Cochlea-Implantaten (CI). Durch das Einführen der CI-Elektrode und damit verbundenen mechanische Traumata können jedoch Wundheilungs- und Entzündungsprozesse induziert werden. In den letzten Jahren wurde vermehrt daran geforscht, den Elektrodenträger des CI als Wirkstoffdepot zu nutzen, um auf diese Weise eine längere Applikationsdauer von Glukokortikoiden nach der CI-Operation an das Innenohr zu erreichen [13–16]. Ein Nachteil dieses Ansatzes ist jedoch, dass bei der Entwicklung der Depoteigenschaften des Elektrodenträgers immer auch die benötigten Eigenschaften als Elektrodenträger mitberücksichtigt werden müssen. Eine Entwicklung von Wirkstoffdepots, welche unabhängig vom CI in das Innenohr eingebracht werden, hätte den Vorteil, dass beide Systeme unabhängig voneinander optimiert werden können.

$\mu\text{-CT}$ Aufnahmen zeigten ausreichend Raum in der Scala tympani für eine zusätzliche Implantation von einem DDS (unabhängig von der jeweiligen Dimension) trotz bereits eingesetzten CI. Abbildung 2 zeigt eine Co-Administration von einer Cochlea-Implantat -Elektrode und eines $0,3\text{ mm} \times 3\text{ mm}$ Wirkstoffdepots. Bei einer Kombination mit einem CI müssen Restriktionen in Bezug auf die Größe des DDS nicht so stark in Betracht gezogen werden, weil das Einsetzen eines CIs bereits starke, durch mechanischen Stress induzierte, Irritationen im Innenohr hervorruft.

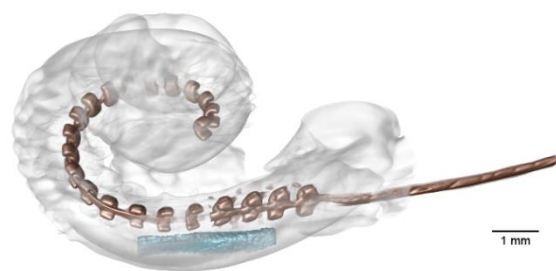


Abbildung 2: 3D-Rekonstruktion aus $\mu\text{-CT}$ -Aufnahmen der humanen Cochlea, in die ein Elektrodenarray eines CI (Cochlear Contour Advance Elektrode; braun) und ein $0,3\text{ mm} \times 3\text{ mm}$ DDS (hellblau) in die Scala tympani implantiert wurden.

Die Erkenntnisse dieser Arbeit zeigen die Möglichkeit einer flexiblen medikamentösen Therapie unabhängig vom verwendeten CI auf, sodass diese Art der Arzneimittel-Medizinprodukte-Kombinationstherapie zur personalisierten Medizin in der Hörrehabilitation beitragen kann. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, Wirkstoffe und deren Konzentrationen durch den Herstellungsprozess zu variieren und einer individuellen Verkürzung des DDS für spezielle Behandlungsgruppen (z.B. Kinder).

- [1] WHO, Deafness and hearing loss, (n.d.). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss> (accessed May 12, 2023).
- [2] H.J. Hoffman, R.A. Dobie, K.G. Losonczy, C.L. Themann, G.A. Flamme, Declining Prevalence of Hearing Loss in US Adults Aged 20 to 69 Years, *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 143 (2017) 274–285. <https://doi.org/10.1001/JAMAOTO.2016.3527>.
- [3] S.F. Erler, D.C. Garstecki, Hearing loss- and hearing aid-related stigma: Perceptions of women with age-normal hearing, *Am J Audiol*. 11 (2002) 83–91. [https://doi.org/10.1044/1059-0889\(2002/020\)](https://doi.org/10.1044/1059-0889(2002/020)).
- [4] G. Livingston, J. Huntley, A. Sommerlad, D. Ames, C. Ballard, S. Banerjee, C. Brayne, A. Burns, J. Cohen-Mansfield, C. Cooper, S.G. Costafreda, A. Dias, N. Fox, L.N. Gitlin, R. Howard, H.C. Kales, M. Kivimäki, E.B. Larson, A. Ogunniyi, V. Orgeta, K. Ritchie, K. Rockwood, E.L. Sampson, Q. Samus, L.S. Schneider, G. Selbæk, L. Teri, N. Mukadam, Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission, *Lancet*. 396 (2020) 413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6).
- [5] WHO, Deafness and hearing loss, (n.d.). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss> (accessed April 21, 2022).
- [6] A.N. Salt, S.K. Plontke, Principles of local drug delivery to the inner ear, *Audiol Neurotol*. 14 (2009) 350–360. <https://doi.org/10.1159/000241892>.
- [7] S.K. Plontke, G. Götze, T. Rahne, A. Liebau, Intracochlear drug delivery in combination with cochlear implants: Current aspects, *HNO*. 65(Suppl1) (2017) 19–28. <https://doi.org/10.1007/s00106-016-0285-9>.
- [8] K.S. Alzamil, F.H. Linthicum, Extraneous round window membranes and plugs: Possible effect on intratympanic therapy, *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. 109 (2000) 30–32. <https://doi.org/10.1177/000348940010900105>.
- [9] H. Hahn, B. Kammerer, A. DiMauro, A.N. Salt, S.K. Plontke, Cochlear microdialysis for quantification of dexamethasone and fluorescein entry into scala tympani during round window administration, *Hear Res*. 212 (2006) 236–244. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2005.12.001>.
- [10] E. Lehner, M. Menzel, D. Gündel, S.K. Plontke, K. Mäder, J. Klehm, H. Kielstein, A. Liebau, Microimaging of a novel intracochlear drug delivery device in combination with cochlear implants in the human inner ear, *Drug Deliv Transl Res*. 12 (2022) 257–266. <https://doi.org/10.1007/S13346-021-00914-9>.
- [11] E. Lehner, D. Gündel, A. Liebau, S.K. Plontke, K. Mäder, Intracochlear PLGA based implants for dexamethasone release: Challenges and solutions, *Int J Pharm X*. 1 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2019.100015>.
- [12] E. Lehner, C. Honeder, W. Knolle, W. Binder, J. Scheffler, S.K. Plontke, A. Liebau, K. Mäder, Towards the optimization of drug delivery to the cochlear apex: Influence of polymer and drug selection in biodegradable intracochlear implants, *Int J Pharm*. 643 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123268>.
- [13] E. Bas, J. Bohorquez, S. Goncalves, E. Perez, C.T. Dinh, C. Garnham, R. Hessler, A.A. Eshraghi, T.R. Van de Water, Electrode array-eluted dexamethasone protects against electrode insertion trauma induced hearing and hair cell losses, damage to neural elements, increases in

impedance and fibrosis: A dose response study, *Hear Res.* 337 (2016) 12–24.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.02.003>.

- [14] V. Scheper, R. Hessler, M. Hütten, M. Wilk, C. Jolly, T. Lenarz, G. Paasche, Local inner ear application of dexamethasone in cochlear implant models is safe for auditory neurons and increases the neuroprotective effect of chronic electrical stimulation, *PLoS One.* 12 (2017) e0183820. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183820>.
 - [15] L. Astolfi, E. Simoni, N. Giarbini, P. Giordano, M. Pannella, S. Hatzopoulos, A. Martini, Cochlear implant and inflammation reaction: Safety study of a new steroid-eluting electrode, *Hear Res.* 336 (2016) 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.04.005>.
 - [16] A. Liebau, S. Schilp, K. Mugridge, I. Schön, M. Kather, B. Kammerer, J. Tillein, S. Braun, S.K. Plontke, Long-Term in vivo Release Profile of Dexamethasone-Loaded Silicone Rods Implanted Into the Cochlea of Guinea Pigs, *Front Neurol.* 10 (2020) 1377.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01377>.
-