

Framtida bot för hörselskador?

Genterapi och implantation av stamceller möjliga nya behandlingsvägar

I innerörat hos fiskar och amfibier kan sinnesceller (hårceller) nybildas under hela livet. Dessa djurarter har därmed kapaciteten att direkt byta ut skadade celler. Hos fåglar förloras under fosterstadiet förmågan att producera hårceller, men i stället finns här möjligheten att ersätta skadade hårceller genom regeneration, och därmed kan hörselns funktion återställas.

Hårcellsörlusten hos däggdjur anses däremot vara oåterkallelig. Nya och mycket spännande rön har dock antytt att det kan finnas liknande mekanismer också hos högre stående djurarter, kanske till och med hos människor. Möjligheten till nybildning av hårceller i balansapparaten har visats hos däggdjur, och regeneration av kokleära hårceller har påvisats i vävnad från nyfödda möss. I detta sammanhang är det intressant att spontant tillfrisknande av hörseln efter ototoxiska skador har observerats hos människor. Det har visats att kokleära skador orsakade av buller och ototoxiska ämnen kan motverkas genom tillförsel av olika substanser hos däggdjur.

Sammantaget ger detta oss bilden av att hörselstörningar hos däggdjur inte

måste vara permanenta, utan kanske under vissa omständigheter kan botas.

Flera hypoteser om bakomliggande mekanismer

Sensorineural hörselnedsättning på kokleär nivå kan orsakas av buller, toxiner från bakterier och virus, antiinflammatoriska läkemedel, aminoglykosider, cytostatika (som t ex cisplatin) samt åldrandet. De patofysiologiska mekanismerna är långt ifrån kända.

För närvarande finns dock en del hypoteser om de mekanismer som anses spela en nyckelroll vad gäller hårcellers och spiralganglieneurons degenera-tion:

- **Reaktiva syreföreningar.** Det finns åtminstone tre reaktiva syreföreningar av betydelse, »reactive oxygen species» (ROS), som genereras under det att syre (O_2) reduceras till vatten (H_2O): superoxidjoner (O_2^-), väteperoxid (H_2O_2) och hydroxylradikaler (OH^-). Det är visat att ROS är involverat vid bullerskador och vid ototoxiska skador i samband med behandling med cisplatin och aminoglykosider.

Direkta bevis för ROS toxicitet har påvisats på isolerade yttre hårceller och vid perfusion av de perilymfatiska vätskerummen i koklean [1]. Mekanismen för ROS ototoxicitet tros vara peroxidation av lipider, skador på DNA-kedjor, samt kolhydrat- och proteinförändringar.

- **Kväveoxid och glutaminreceptorer.** Det endogent förekommande ämnet kväveoxid (NO) har funnits vara ototoxiskt, och det är känt att enzymet kväveoxidsyntas (NOS) finns i koklean. Ruan och medarbetare [2] har visat att applikation av natriumnitroprussid, en NO-donor, via runda fönstret leder till skador på både yttre och inre hårceller. NOS har visats spela en aktiv roll vid skador på spiralganglieneuroner i koklean hos råttor [3].

Det har vidare föreslagits att bullerinducerad hörselnedsättning delvis är en följd av en alltför kraftig frisättning av den afferenta transmittorsubstansen glutamat från de inre hårcellerna och den påföljande överstimuleringen av de

postsynaptiska receptorerna, vilket leder till en svullnad i de afferenta synapserna. Det har också föreslagits att skador orsakade av bullertrauma och aminoglykosider kanske verkar via likande mekanismer kopplade till glutamatreceptorerna [4]. Kväveoxid har visats kunna mediera effekterna av excitatoriska aminosyror i centrala nervsystemet, och det är därför rimligt att anta att NO kan spela en liknande roll i det perifera hörselsystemet.

Johnson och medarbetare [5] har också visat att NO spelar en viktig roll vid hörselskador orsakade av kainat. Man fann att 7-NI, en kompetitiv antagonist av neuronalt kväveoxidsyntas, kan minska kainatorsakade tröskelförändringar av den s k »compound action potential» (CAP), vilket möjligen pekar på att NO påverkar glutamatreceptorer. Man har vidare föreslagit att NO kan vara involverat i sensorineural hörselnedsättning efter bakteriell meningit genom en koppling mellan NO och glutamatreceptorer [6].

Skydd mot perifer hörselproblem

Under senare tid har mycket arbete lagts ned på att studera hur hörselsystemet kan skyddas mot skador. Neurotrofiner, antioxidanter, hämmare av NO-produktion och glutamatreceptorantagonister har visats skydda koklean mot både bullerskador och ototoxiska substanser som cisplatin och aminoglykosider.

Neurotrofiner, däribland »brain-derived nerve growth factor» (BDNF), neurotrofin-3 (NT-3) och »glial cell line-derived neurotrophic factor» (GDNF), spelar en viktig roll vad gäller överlevnaden av skadade celler både i in vitro- och in vivo-studier. BDNF och NT-3 har visats skydda spiralganglieneuroner från ototoxiska skador av cisplatin och aminoglykosider både in vitro och in vivo [7, 8].

Vidare har Pirvola och medarbetare [9] funnit att »fibroblast growth factor receptor-3» (FGFR-3)-mRNA återfinns i kortiska organet efter akustisk överstimulering, och därför föreslagit att FGFR-3 kan vara involverat i skyddet av koklean vid bullerskador. Även

Författare

MAO LI DUAN

med dr, Institutet för hörsel- och kommunikationsforskning (IHK), Karolinska institutet, Stockholm
E-post: maoli.duan@ihk.ki.se

MATS ULFENDAHL

docent, Institutet för hörsel- och kommunikationsforskning (IHK), Karolinska institutet, Stockholm

ALEXANDER AHLBERG

läkare, sektionen för öron-, näs- och halssjukdomar, Karolinska sjukhuset, Stockholm

ILMARI PYYKKÖ

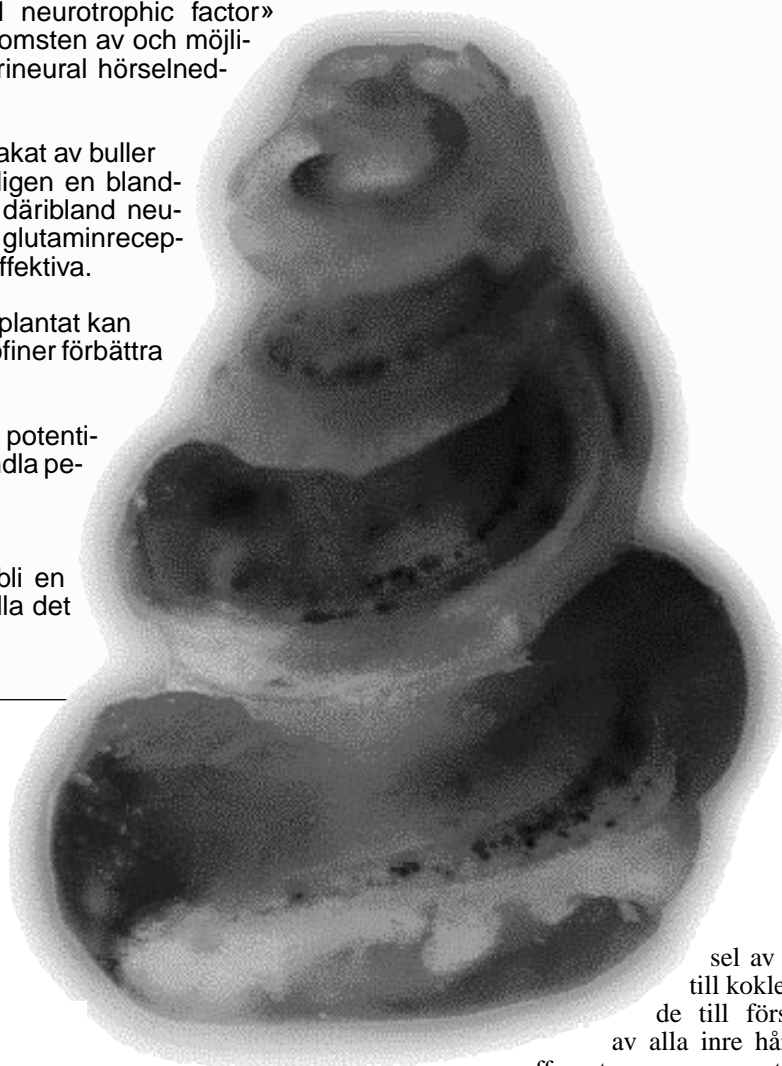
professor, överläkare, sektionen för öron-, näs- och halssjukdomar, Karolinska sjukhuset, Stockholm

ERIK BORG

professor, överläkare, Regionsjukhuset i Örebro, Örebro universitet.

Sammanfattat

- Mekanismerna bakom perifer sensorineural hörselnedsättning tros vara relaterade till »reactive oxygen species» (ROS), kväveoxid (NO) och glutaminreceptorer.
- Neurotrofiner, däribland »nerve growth factor» (NGF), »brain-derived nerve growth factor» (BDNF), neurotrofin-3 (NT-3) och »glial cell line-derived neurotrophic factor» (GDNF) kan motverka uppkomsten av och möjligen reducera perifer sensorineural hörselnedsättning.
- För att motverka trauma orsakat av buller eller kemiska ämnen är troligen en blandning av olika substanser – däribland neurotrofiner, NO-hämmare och glutaminreceptorantagonister – det mest effektiva.
- Vid användning av kokleaimplantat kan samtidig tillförsel av neurotrofiner förbättra resultatet.
- Genterapi har en stor klinisk potential för att motverka och behandla perifera hörselnedsättningar.
- Implantation av embryonala stamceller kan i framtiden bli en effektiv terapi för att behandla det skadade innerörat.



Hörselnäcka från marsvin. De mörkblå prickarna är adenoviral lacZ-rapportgen som visar genuttryck i snäckan.

BDNF och GDNF har visats kunna förebygga bullerskador i koklean.

På senare tid har många forskare undersökt antioxidanternas roll i olika modeller av perifera hörselskador. Man har funnit att antioxidanter skyddar koklean mot skador orsakade av buller och cisplatin. Skyddet av celler i hörselsystemet anses följa tre strategier på molekylär nivå: motverka bildning av ROS, neutralisera toxiska metaboliter samt blockera apoptosmekanismer [10].

Glutamatreceptorantagonister har visats skydda koklean mot buller och aminoglykosider. Glutamatrelaterade skador kan blockeras med en icke-NMDA-receptorantagonist, som t ex DNQX [11]. Svullnad av nervändsluten under de inre hårcellerna inducerad av AMPA, en glutamatagonist, kan delvis motverkas med DNQX. Dessutom kan man genom att kombinera antagonister av receptorer för både NMDA och icke-NMDA fullständigt förhindra svullnad av ändsluten.

Svullnad av de afferenta nervändsluten vid de inre hårcellerna efter bullerexponering kan också förhindras genom behandling med MK 801, en NMDA-receptorantagonist, samt kynu-

rensyra, som är en bred glutamatreceptorantagonist för både NMDA- och icke-NMDA-receptorer [4, 12].

Sannolikt finns behandlingsmöjligheter

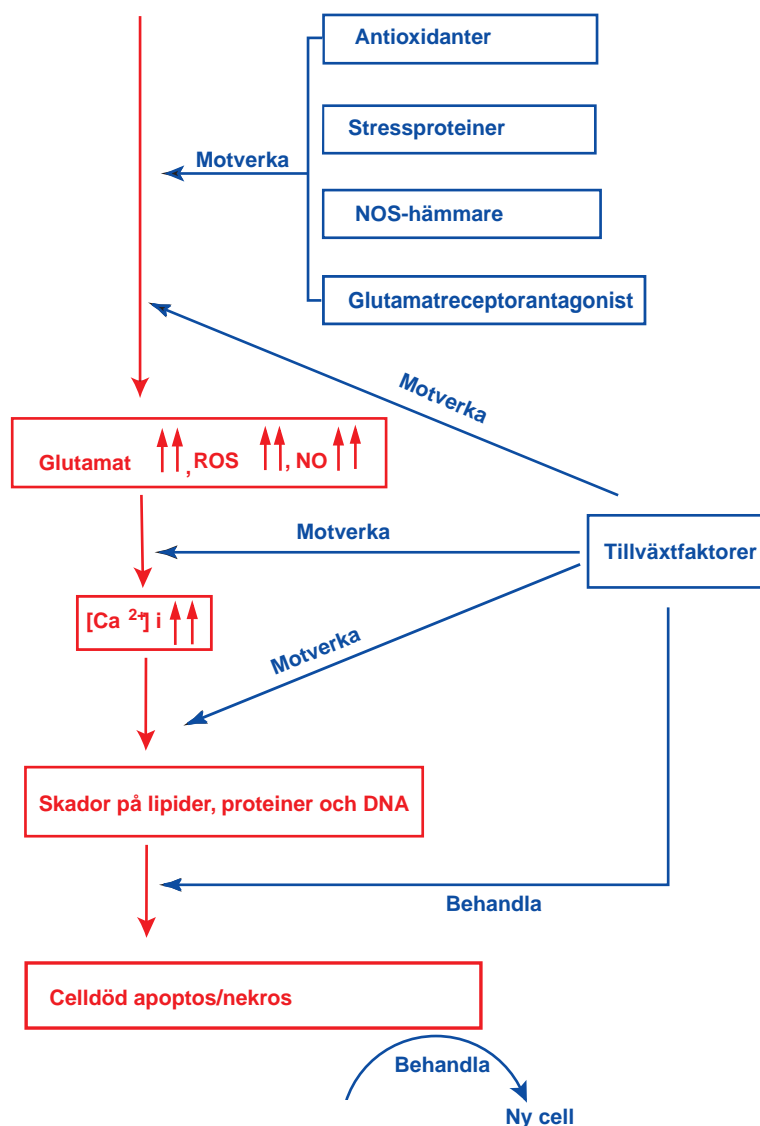
Beroende på att man ansett skador i koklean vara irreversibla har man inte i någon större omfattning sökt finna strategier för behandlingen av perifera hörselnedsättningar. Emellertid har en undersökning på senare tid visat att det sannolikt finns möjligheter att behandla perifera hörselskador. Direkt tillför-

sel av AMPA till koklean leder till förstörelse av alla inre hårcellers afferenta synapser samt förlust av de kokleära elektriska potentialerna [13]. Dock återskapades innervationsmönstret, och de elektriska svaren återkom inom fem dagar, vilket demonstrerar systemets kapacitet för återhämtning.

Intressant är att NMDA-receptorantagonister försenade denna process, vilket visar att NMDA-receptorn spelar en nyckelroll vad gäller återväxten av nervkontakter och återskapandet av hörselfunktionen.

Amerikanska forskare har påvisat att neurotrofiner (t ex BDNF) kan öka spiralgangliecellernas överlevnad efter bortfall av inre hårceller [14]. Våra egna resultat har också visat att NT-3 inte bara skyddar spiralganglieceller mot aminoglykosidernas toxiska effekter utan också ökar återväxten av nervtrå-

Stress (buller, aminoglukosider och cisplatin)



1. Direkt överföring av plasmid-DNA-lipofektinkomplex
2. Virusvektorgen, »knock in»
3. Stamcellsimplantat

Skador i koklea schematiskt illustrerade, jämte metoder för att motverka och behandla perifera hörselnedsättningar.

dar. Resultaten pekar på en potentiell roll för neurotrofiner vad gäller bibehållandet och återväxten av neuriter i koklea. Detta har en viktig klinisk betydelse i samband med användningen av kokleaimplantat, där effekten är helt beroende av antalet överlevande spiralgangliaceller.

En annan spännande upptäckt är att oxidativ stress tycks vara kopplad till åldersrelaterade hörselnedsättningar, åtminstone i djurförsök. Hos möss har

man demonstrerat att det sker en ökning av glutathionperoxidas, katalas och glutationsyntetas mRNA-nivåer i koklea vid ökande ålder. Det återstår att visa om detta gäller också människor; i så fall kan en av de viktigaste orsakerna till hörselnedsättningar, presbycusis (åldersrelaterad hörselnedsättning), komma att kunna behandlas farmakologiskt.

Potentiell klinisk användning

Mekanismerna bakom perifera hörselnedsättningar är komplicerade. Med största sannolikhet är ingen enskild komponent ensam ansvarig för de skador och funktionsbortfall som kan ses. Det är därför nödvändigt att arbeta med flera olika och kompletterande strategier för att behandla hörselskador och, om möjligt, återställa hörselfunktionen:

- *Lokal tillförsel av skyddande substanser.* För optimal effekt måste de aktiva substanserna tillföras koklea. Medan man i djurförsök kan arbeta med pumpar som mynnar direkt i kokleas vätskerum måste man vid behandling av patienter välja en mindre invasiv metod, exempelvis via det runda fönstrets intakta membran.

Det finns redan kommersiellt tillgängliga sk mikrokattetrar, med vilka man samtidigt som den aktiva substansen verkar via runda fönstret kan göra elektriska registreringar för att följa förändringar i hörselfunktionen.

Den lokala tillförseln gör att man exempelvis kan motverka cisplatinets ototoxiska effekter utan att riskera att dess cancerterapeutiska effekter reduceras. Metoden möjliggör behandling med neurotrofiner som BDNF och NT-3, antioxidanter och NOS-hämmare, eller andra kombinationer. Ototoxiska aminoglykosider används fortfarande till patienter med allvarliga gramnegativa bakteriella infektioner, framför allt i utvecklingsländer.

En behandling kombinerad av lokal tillförsel med hörselbevarande ämnen via runda fönstret skulle minska de ototoxiska effekterna.

- *Effektiva örondroppar.* Sensorineural hörselförlust hos unga människor blir ofta följden av infektioner i mellanörat under barndomen. Orsaken till detta är toxiner frisatta av bakterier samt användandet av ototoxiska antibiotika. Om örondroppar med väsentligt mindre ototoxiska effekter kunde utvecklas skulle detta kraftigt underlätta behandlingen av infektioner i mellanörat samt minska risken för en inducerad sensorisk hörselskada.

Genom att kombinera ett effektivt antibiotikum med neurotrofiner, NOS-

ANNONS

ANNONS

hämmare eller glutamatreceptorantagonister kan detta sannolikt uppnås. Det är känt att NO-halten ökar i vätskan i mellanörat i samband med infektioner, så en NOS-hämmare är fördelaktig inte bara för att skydda innerörats sinnesceller utan även för att direkt minska NO-nivåerna i mellanörat.

En glutamatreceptorantagonist bör ingå för att blockera bindningen av aminoglykosider till NMDA-receptorer i de inre hårcellernas synapser [12], medan neurotrofiner skyddar spiralangliocellerna.

- *Kombination av neurotrofiner och kokleaimplantat.* Det är väl dokumenterat att kokleaimplantat kan ge många döva patienter mycket god hjälp. Eftersom spiralanglieneuronen degenererar med tiden är det osäkert hur länge implantaten fungerar effektivt. Det är därför mycket viktigt att försöka öka nervcellernas överlevnad.

Neurotrofiner som NT-3, BDNF och GDNF kan användas för att bibehålla de kvarvarande spiralanglieneuronen och därmed säkerställa kokleaimplantatets effektivitet under längre tid. Vi arbetar idag med långtidsverkande, högeffektiva, mini-osmotiska pumpar, och kanske är en kombinerad anordning av kokleaimplantat och minipump en god lösning.

- *Behandling av bullerinducerad hörselskada.* Bullerinducerade hörselskador är fortfarande ett mycket stort problem. Man räknar med att en tredjedel av sensorineurala hörselnedsättningar är orsakade av buller. Eftersom man nu kunnat visa att neurotrofiner, glutamatreceptorantagonister och antioxidanter kan förebygga skador finns underlag för att utveckla en farmakologisk strategi för behandling av bullerinducerade hörselskador.

En kombination av flera olika aktiva substanser skulle sannolikt vara en väg att behandla akuta hörselskador orsakade av buller. För långtidsexponerade bullerskadade patienter borde neurotrofiner och hämmare av specifika enzymer kunna motverka fortsatt degeneration av sinnesceller och nervceller.

- *Behandling av åldersrelaterad hörselnedsättning.* Presbycusis är ett mycket stort problem hos de äldre, då cirka var tredje senior har kommunikationsproblem på grund av hörselnedsättning. Senare års studier av åldersrelaterad hörselnedsättning, främst på möss, har dock tillhandahållit underlag för framtida kliniska försök.

NOS-hämmare och antioxidantia bör kunna blockera den oxidativa stressen relaterad till presbycusis, medan

neurotrofiner (NT-3, BDNF och GDNF) ökar överlevnaden av spiralanglieneuron. Intressant är att »transforming growth factor alpha» (TGF α) har visats kunna inducera regeneration av hörselceller och/eller reparera skadade delar av det kortiska organet in vitro.

Kombinationen av olika substanser kan följaktligen spela en viktig roll i behandlingen av åldersrelaterad hörselnedsättning.

I framtiden genterapi

En helt ny behandlingsform, genterapi, håller på att utvecklas för att behandla allvarliga sjukdomstillstånd. Genom att använda så kallade virala vektorer för att överföra DNA-segment till celler i vävnad med funktionsbortfall kan en mycket effektiv och specifik behandling erhållas. Genterapi är föremål för en intensiv forskningsinsats, och de första kliniska försöken är mycket lovande.

Inom hörselområdet har arbetet med genterapi just inletts, främst utomlands, [15, 16] men även på Karolinska sjukhuset har denna typ av studier påbörjats. Användning av virusvektorer i hörselsnäckan tycks inte ge några cellulära skador eller funktionsförändringar [16]. Amerikanska forskargrupper har använt vektorteknik för att överföra gener till koklean och föreslagit att metoden är väl lämpad för klinisk behandling av hörselskador [15]. Exempelvis har det visats att vektoröverförd GDNF ökade överlevnaden av spiralanglieneuronen efter exponering för buller och ototoxiska substanser.

Genterapi är med stor sannolikhet en avgörande metod för framtida behandling av hörselproblem. Koklean är kanske också ett av de mest intressanta målorganen för genterapi. Eftersom den är vätskefylld underlättas diffusionen av partiklar som virus och proteiner, vilket ger en effektiv spridning i hela systemet.

Koklean är också relativt isolerad, så lokalt applicerade virala vektorer kommer att ha mindre benägenhet att sprida sig i kroppen än vad som är fallet när det gäller andra organsystem. Dessutom erbjuder runda fönstret och dess relativt permeabla membran en möjlighet att tillföra vektorer till kokleans vätskor.

Kliniska försök med genterapi riktad mot hörselproblem kommer säkerligen att vara genomförda inom en snar framtid.

Implantation av embryonala stamceller.

För inte alltför länge sedan framstod det som ren science fiction att patienter med sviktande funktion i ett organ kun-

de få ett nytt organ tillverkat av patientens egna celler. Dock är detta vad som sker idag. En typ av tillverkad hud, den första kommersiella produkten inom organframställning, finns redan på marknaden i USA. Forskare har fått fram metoder för att odla embryonala stamceller.

Horwitz och medarbetare [17] har använt mesenkymala stamceller för att behandla barn med osteogenesis imperfecta, och resultaten är uppseendeväckande. De fann ett ökat antal osteoblaster och ett sänkt antal osteoklaster i skelettet, en dramatisk ökning av det totala mineralinnehållet i kroppens ben (21–29 gram versus 0–4 gram) samt en minskning av antalet skelettfrakturer hos barnen.

Dessa fynd talar för att användandet av embryonala stamceller har terapeutiska möjligheter.

Nyligen kom fynd från tre laboratorier ägnade att ytterligare uppmärksamma forskningen på möjligheten att med hjälp av embryonala stamceller inom en nära framtid behandla olika sjukdomar [18–20]. I två skilda laboratorier [18, 19] visade man att det finns neurala stamceller i den subventrikulära delen av däggdjurens vuxna hjärna, och att dessa embryonala stamceller (ependymala celler eller astrocyter) ökade sin proliferation efter det att man inciderat ryggmärgens dorsala funikel.

Doetsch och medarbetare [20] visade att neurala stamceller har en vid differentieringspotential. De fann att de kunde producera olika typer av blodceller, inkluderande myeloida och lymfoida celler, liksom tidiga hematopoetiska celler.

Mycket arbete återstår

Alla dessa fynd är mycket viktiga i sökandet efter effektiva metoder för att inom en snar framtid kunna behandla organsvikt, degeneration av centrala nervsystemet samt sjukdomar i hörselorganet.

Nyligen har man efter att ha injicerat neurala stamceller i koklean funnit att dessa celler finns kvar, lokaliserade framför allt till stria vascularis, i upp till tio dagar efter injektionen [Duan, Frisén och Canlon, opubl data]. Kanske kan neurala stamceller komma att användas i behandlingen av perifera hörselsjukdomar? Dock måste de neurala stamcellernas roll i patologin i det perifera hörselorganet klarläggas i ytterligare studier.

Mycket talar för att sensorineurala hörselnedsättningar i framtiden inte kommer att betraktas som omöjliga att behandla. Nya metoder som genterapi och implantation av embryonala stamceller kommer att förändra livet för pa-

tienter som lider av vissa typer av kokleära hörselskador.

Ännu återstår dock mycket grundforskning och kliniskt utvecklingsarbete innan praktiskt användbara metoder finns tillgängliga.

Referenser

1. Clerici WJ, Yang LH. Direct effects of intraperilymphatic reactive oxygen species generation on cochlear function. *Hear Res* 1996; 101: 14-22.
2. Ruan RS, Leong SK, Yeoh KH. Ototoxicity of sodium nitroprusside. *Hear Res* 1997; 14(1-2): 169-78.
3. Zdanski CJ, Prazma J, Petrusz P, Grossman G, Raynor E, Smith TL et al. Nitric oxide synthase is an active enzyme in the spiral ganglion cells of the rat cochlea. *Hear Res* 1994; 79(1-2): 39-47.
4. Duan ML. The diagnosis and protection of the auditory peripheral system [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet, 1999.
5. Johnson KL, Carrasco V, Prazma J, Zdanski CJ, Durland WF, Pillsbury HC. Role of nitric oxide in kainic acid-induced elevation of cochlear compound action potential thresholds. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1998; 118(5): 660-5.
6. Amaee FR, Comis SD, Osborne MP, Drew S, Tarlow MJ. Possible involvement of nitric oxide in the sensorineural hearing loss of bacterial meningitis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 17(3): 329-36.
7. Ernfors P, Duan ML, ElShamy WM, Canlon B. Protection of auditory neurons from aminoglycoside toxicity by neurotrophin-3. *Nat Med* 1996; 2: 463-7.
8. Staecker H, Kopke R, Malgrande B, Lefebvre P, van De Water T. NT-3 and/or BDNF therapy prevents loss of auditory neurons following loss of hair cells. *Neuroreport* 1996; 7: 889-94.
9. Pirvola U, Cao Y, Oellig C, Zhai S, Pettersson RF, Ylikoski J. The side of action of neuronal acidic fibroblast growth factor is the organ of Corti of the rat cochlea. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9269-73.
10. Van De Water TR, Staecker H, Stupak W, Liu W, Lefebvre PP, Malgrange B et al. Molecular strategies for the protection of auditory sensory cells from oxidative stress-induced apoptosis. Abstract 22th ARO meeting, Florida, USA 1999; 5.
11. Puel JL, d'Aldin C, Pujol R. Excitotoxicity and repair of cochlear synapses after noise-trauma induced hearing loss. *Neuroreport* 1998; 9: 2109-14.
12. Basile AS, Huang JM, Xie C, Webster D, Berlin C, Skolnick P. N-methyl-D-aspartate antagonist limit aminoglycoside antibiotic-induced hearing loss. *Nat Med* 1996; 2: 1338-43.
13. Puel JL, d'Aldin C, Ruel J, Ladrech S, Pujol R. Synaptic repair mechanisms responsible for functional recovery in various cochlear pathologies. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 117(2): 214-8.
14. Miller JM, Chi DH, O'Keefe LJ, Kruszka P, Raphael Y, Altschuler RA. Neurotrophins can enhance spiral ganglion cell survival after inner hair cell loss. *Int J Dev Neurosci* 1997; 15(4-5): 631-43.
15. Lalwani AK, Walsh BJ, Reilly PG, Muzyczka N, Mhatre AN. Development of in vivo gene therapy for hearing disorders: introduction of adeno-associated virus into the cochlea of the guinea pig. *Gene Ther* 1996; 3(7): 588-92.
16. Raphael Y, Frisnacho JC, Roessler BJ. Adenoviral-mediated gene transfer into guinea

pig cochlear cells in vivo. *Neurosci Lett* 1996; 207(2): 137-41.

17. Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PI, Neel M et al. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med* 1999; 5: 309-13.
18. Björnson CR, Rietze RL, Reynolds BA, Magli MC, Vescovi AL. Turning brain into blood: A hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science* 1999; 283: 534-7.
19. Johansson CB, Momma S, Clarke DL, Frisen J. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell* 1999; 96: 25-34.
20. Doetsch F, Caille I, Lim DA, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 1999; 97: 703-16.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

Summary

New methods to prevent and treat peripheral hearing disorders

Mao Li Duan, Mats Ulfendahl, Alexander Ahlberg, Ilmari Pyykkö, Erik Borg

Läkartidningen 2000; 97: 1106-12.

Hearing loss is a very common disorder; nearly 10 per cent of the population is affected. Recently, a few findings such as the roles of neurotrophins, nitric oxide, reactive oxygen species and glutamate receptors in the peripheral hearing system have been highlighted.

In this review, focus is set on possible mechanisms of peripheral hearing disorders, and on recent advances to prevent and treat hearing loss. Clinically useful treatment strategies, especially gene therapy and the use of embryonic stem cells, are particularly stressed.

Correspondence: Mao Li Duan, Institutet för hörsel- och kommunikationsforskning M1:00, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm.

E-mail: Maoli.Duan@ihk.ki.se

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Priset är 55 kr.

Enligt min erfarenhet



Beställer härmed.....ex av "Enligt min erfarenhet"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till **LÄKARTIDNINGEN**
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker