

Petri Olivius, med dr, specialistläkare, öron-, näs- och halskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna (petri.olivius@cfh.ki.se)

Bot vid svår hörselnedsättning

Hoppfulla resultat av kokleaimplantat och nervcellsimplantationer

■ Ungefär 1,3 miljoner människor i Sverige i åldern 18 år och däröver beräknas ha en lätt hörselnedsättning (21–39 dB HL [hearing level]), 495 000 beräknas ha en måttlig (40–64 dB HL) och 120 000 en svår eller mycket svår hörselnedsättning (>65 dB HL). Vid svår och mycket svår hörselnedsättning är hörapparat en förutsättning för att kunna uppfatta tal. Totalt 560 000 vuxna personer i Sverige beräknas ha nytta av en hörapparat. Av alla svenskar som har måttlig till mycket svår hörselnedsättning är drygt 400 000 i åldern 70 år och däröver. Man ser ingen entydig skillnad i förekomst av hörselnedsättning mellan kvinnor och män [1].

Ledningshinder

Beroende på hörselskadans belägenhet ger skador på hörsel-systemet upphov till olika former av hörselnedsättning. Skador i mellanörats ljudöverförande del kallas för ledningshinder (konduktiv hörselnedsättning). Vanliga orsaker till ledningshinder är kroniska öroninflammationer (kronisk otit), trauma och förändringar som leder till fixation av stigbygeln (otoskleros). Vid ett ledningshinder är hörselsinnetts »kvalitet« inte försämrade, men ljuden hörs svagare på grund av dämpningen. Om ljudsignalerna förstärks, t ex med en hörapparat, förmedlas signalerna ofta korrekt till innerörat så att hörselneuronen erhåller god stimulering, vilket ger en god hörselfunktion. Hörapparaterna förstärker ljud enligt olika algoritmer och kan därigenom förbättra taluppfattningen, till viss del även i bullriga miljöer. Många patienter med ledningshinder har därför god nytta av en hörapparat. Vissa patienter med stort ledningshinder kan även få en benförankrad hörapparat, varvid man erhåller en fortledning av ljudet via skallbenet direkt till hörselneuronen.

Den största volymen öronkirurgi utförs med avsikt att överbrygga ledningshinder. Teknikerna för denna typ av öronkirurgi är något olika inom olika delar av landet/världen men innehåller alltid rekonstruktion av skadade hörselben med kroppsegna, autologa eller konstgjorda proteser. Postoperativt innebär detta ingrepp att många patienter inte behöver skaffa en hörapparat, men även patienter som redan har en hörapparat kan få bättre hörselfunktion.

Sensorineural hörselnedsättning

Skador på innerörat leder till sensorineural hörselnedsättning, tinnitus och/eller överkänslighet för ljud, hyperakusi. Tinnitusljuden är mycket olika och kan variera från svaga, inte störande ljud till mycket störande, invalidiserande ljud. Tinnitus förekommer ofta tillsammans med sensorineural hörselnedsättning men kan även ses hos individer med normal hörsel. Hyperakusi innebär att relativt starka, men för den normalt hörande fullt uthärdliga ljud, uppfattas som plågsamt

Sammanfattat



Den vanligaste hörselförbättrande öronkirurgin syftar till att förbättra ljudtransmissionen i mellanörat. Den vanligaste formen av hörselnedsättning är dock sensorineural.

Idag kan man åtgärda mycket svår sensorineural hörselnedsättning med kokleaimplantat.

I ett forskningsprojekt har nervceller planterats till innerörat hos försöksdjur, vilket leder till god överlevnad av nervcellerna.

Framtida försök får visa om de planterade nervcellerna kan bilda funktionella kontakter med hörselkärnan i hjärnstammen, vilket i så fall innebär att den skadade hörselnerven kan repareras. I framtiden kan detta leda till behandling av idag obotliga hörselskador.

starka av den drabbade. Sensorineural hörselnedsättning leder till såväl kvalitativa som kvantitativa försämringar av hörseln. Detta ger en försämrade taldiskrimination som trots en välinställd hörapparat inte alltid kan kompenseras fullt ut.

Den sensorineurala hörselnedsättningen debuterar ofta i vuxen ålder och progredierar långsamt. Detta gör att den drabbade ofta inte lägger märke till hörselförsämringen förrän den är ganska uttalad och/eller omgivningen allt oftare påpekar den. Undersökningar tyder på att hörselnedsättning kan leda till försämrade livskvalitet kopplad till extrem trötthet, isolering, minskad social aktivitet, känsla av utanförskap och ökad förekomst av depressionssymtom. Det finns även rapporter som visar på ett samband mellan hörselnedsättning och försämrade kognitiv funktion.

Sensorineural hörselnedsättning delas in i en kokleär och en retrokokleär form. Kokleära hörselnedsättningar är ofta medfödda och har då oftast en genetisk bakgrund. Det föds cirka 100 döva barn per år i Sverige. Det finns även farmaka som har kända ototoxiska biverkningar som kan leda till postlingual dövhet. I efterförloppet av meningit eller andra allvarliga CNS-infektioner kan både barn och vuxna drabbas av dövhet. Efter längre tids hårcellsskada ses ett neuronalt bortfall då innerörats spiralangliceller degenererar.

Retrokokleär hörselnedsättning drabbar hörselnerven och/eller hörselbanorna i hjärnstammen. Patienter med en

hörselnervstumör (t ex akustikusneurinom) kan drabbas av en skada på hörselnerven antingen genom direkt påverkan av tumören eller till följd av det kirurgiska ingrepp som krävs för att avlägsna densamma.

Tills för bara några decennier sedan var alla människor med mycket svår hörselnedsättning hänvisade till ett liv utanför »det hörande« samhället. Sedan ungefär 20 år är det möjligt att behandla mycket svår kokleär sensorineural hörselnedsättning genom att operera in ett kokleärt implantat i innerörat (Figur 1). På så vis har dessa patienter kunnat erbjudas ett hörande liv, vilket de flesta önskar. Ett kokleaimplantat består av en mikrofonenhet som tar emot ljuden och överför elektriska impulser till en elektrod som placerats i koklean i innerörat. På så vis kan spiralgangliaceller stimuleras trots att hårcellerna är skadade.

Vad gäller implantatets utformning och funktion har stora tekniska landvinningar gjorts. Detta har bl a inneburit att indikationerna för kokleaimplantat kunnat vidgas. Från att tidigare enbart varit förbehållet helt döva patienter har man på senare tid, framför allt vid vissa centra utomlands, börjat erbjuda kokleaimplantat även till patienter med mindre grav hörselnedsättning.

I Sverige utförs idag cirka 130 kokleaoperationer per år. Kostnaden för ett implantat inklusive den habilitering som krävs för en god hörselfunktion ligger på cirka 300 000 kronor. Forskningsresultat visar dock på en bättre riktningshörsel och sannolikt även hörselfunktion med bilaterala kokleaimplantat [2]. Hörselfunktionen med ett implantat påverkas dessutom av mängden fungerande spiralgangliaceller som kan stimuleras av implantatet. I den kliniska behandlingssituationen erhålls därför en sämre hörselfunktion när delar av denna gangliacellspopulation har degenererat.

Vissa patienter som drabbats av en retrokokleär hörselnedsättning kan erbjudas behandling med ett hjärnstamsimplantat [3]. Detta är i princip samma typ av enhet som ett kokleaimplantat, men elektroden går nu genom temporalbenet ända fram till nucleus cochlearis på hjärnstammens baksida. Hörselfunktionen blir dock inte lika god som med ett kokleaimplantat, sannolikt på grund av sämre tonotopicitet vid hörselkärnan än i nivå med koklean. Vid dessa två kliniska patientsituationer, hos patienter med längre tids svår sensorineural hörselnedsättning samt hos patienter med hörselnervskada, skulle en funktionell ersättning av de skadade sensoriska nervcellerna kunna leda till förbättrad hörselfunktion. Idag finns det dock inte någon metod för att ersätta hörselnervceller.

Transplantation av vävnader och celler

Den skadade reservdelsmänniskan får allt fler organ, vävnader och



Figur 1. Typmodell av funktionen hos ett kokleaimplantat: 1. Ljud tas emot av mikrofonen och omvandlas till elektriska signaler. 2. Förbindelse mellan utanpåliggande mikrofonenhet och talprocessor. 3. Signalen når talprocessorn där den kodas om. 4. Den kodade signalen skickas trådlöst till den implanterade enheten och dess elektrod. 5. Signalerna når koklean och går vidare i hörselnerven till nucleus cochlearis och hörselkortex. (Publiceras med tillstånd från MED-EL Cochlear Implants.)

celler att välja bland för att kunna byta ut skadade eller defekta organ/organdelar.

Transplantation av vävnader sker oftast mellan människor eller inom den enskilda människan, men det förekommer även xenotransplantationer mellan djur och människor. Idag sker transplantationer inom många organsystem.

På specialiserade kliniker är t ex lever-, njur- och hjärttransplantationer idag närmast rutiningrepp. Leukemipatienter kan i stället för en benmärgstransplantation erhålla behandling med autologa stamceller [4]. Odling av hudceller har stor klinisk betydelse för behandling av patienter med svåra brännskador. Vid ischemisk hjärtsjukdom har man vid djurförsök injicerat stamceller in i blodbanan och erhållit en regeneration av den skadade hjärtmuskeln [5].

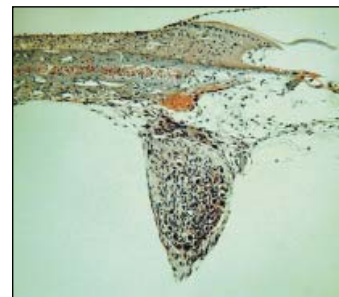
Något som är mycket omtalat och kliniskt tilltalande är transplantationer av stamceller med möjlighet att bilda de flesta typer av celler i kroppen. Ett stort antal forskargrupper arbetar därför med att försöka skapa möjligheter att använda stamceller terapeutiskt för kliniska ändamål [6-8]. Man hoppas bl a kunna bota neurologiska sjukdomar med embryonala eller adulta stamceller destinerade att överta de skadade nervcellernas funktioner. I forskningsfronten står att utreda hur kroppens olika specialiserade celler utvecklas ur dessa stamceller och hur man kan styra stamcellerna till att bilda just de celler man önskar.

Ett alternativ/komplement till stamcellstransplantationer vid sjukdomstillstånd inom CNS är implantation av omogna nervceller. Parkinsonpatienter har sedan flera år implanterats med embryonala dopaminproducerande celler till områden där dopaminproduktionen minskat eller helt upphört. Resultaten har ofta varit symtomatiska förbättringar hos dessa patienter med ökad kroppsrörlighet och förbättrad livskvalitet efter behandlingen [9]. En annan fördel med att implantera nervceller i stället för stamceller är att man då inte behöver styra stamcellerna till att utvecklas till fungerande nervceller.

Nervcellsimplantation till koklean

Inom det perifera nervsystemet har man efter bl a motorcykelolyckor lyckats reimplantera de motoriska nervrötterna i plexus brachialis till sitt tidigare utträde ur ryggmärgen. Många av dessa patienter har återfått en god arm- och handfunktion och även erfått att viss känsel återkommit. Vad gäller känselnervceller har det däremot inte varit så framgångsrikt att kliniskt ersätta dessa efter skada eller sjukdom. Djurförsök vad gäller det perifera nervsystemet har dock visat att tillförelse av specifika nervtillväxtfaktorer kan förhindra sensorisk gangliacellsdöd [10, 11].

Man har vidare visat att embryonala dorsalsrotsgangliaceller kan transplanteras till dorsalsrötterna hos ett vuxet djur och att de implanterade nervcellernas axoner kan växa in i ryggmärgen och skapa fungerande neuronala kontakter [12, 13]. I



Figur 2. Neonatala dorsalsrotsgangliaceller har implanterats till innerörats scala tympani hos vuxna marsvin. Implantatet har växt fast omedelbart under hörselorganet (Cortis organ), vilket är just där de perifera axonen från innerörats egna gangliaceller passerar på sin väg från hårcellerna till sina nervcellskroppar. De implanterade cellerna uppvisar inga morfologiska tecken på degeneration.

framtiden kan det således finnas möjligheter att efter nervskada återskapa även sensoriken.

Inom hörselnervsystemet visar djurexperimentella studier att tillförsel av nervtillväxtfaktorer (neurotrofiner) kan förhindra förlusten av spiralganglieceller [14-16]. Alternativet till att rädda befintliga spiralganglieceller är att försöka skapa nya. Implantationer av nervcellsvävnad till innerörat har inte utförts tidigare. Ett sådant förfarande skulle dock kunna vara ett kliniskt intressant sätt att öka antalet spiralganglieceller i koklean.

Jag och mina medarbetare har nyligen publicerat arbeten där omogna, neonatala dorsalsrotganglieceller implanterats till koklean hos marsvin och råttor [17-19] (Figur 2). Implantationerna gjordes såväl till normalhörande som till dövgröda värddjur. Vissa djur erhöll en tillförsel av nervtillväxtfaktorer direkt in i koklean omedelbart efter implantationen. Hos andra djur gjordes transplantationerna direkt på hörselnerven.

Resultaten visar en god överlevnad av dorsalsrotgangliecellsneuronen hos majoriteten av värddjuren, även utan tillförsel av neurotrofiner. Tillförsel av nervtillväxtfaktorer gav en ytterligare förbättrad överlevnad av dorsalsrotgangliecellerna. Intressant att notera var även att dessa celler förflyttade sig inom koklean från implantationsstället i scala tympani till området där spiralgangliecellerna ligger vid snäckans mitt trots att dessa områden skiljs åt av ben. Orsaken till denna vandring av cellerna är okänd, men den kan bero på en frisättning av neurotrofiner från spiralgangliecellerna, som skulle attrahera dorsalsrotgangliecellerna. Här kan det med andra ord finnas möjligheter att skapa neuronala kontakter mellan dessa båda neuronpopulationer. Resultaten av implantationer av nervceller och stamceller direkt på hörselnerven visade att dorsalsrotgangliecellsneuronen även här uppvisar god överlevnad och sänder axoner inom hörselnerven i riktning mot hjärnstammen och även in i CNS.

Målsättningen med detta forskningsprojekt är således att dels förbättra förutsättningarna för överlevnad av de implanterade nervcellerna och stamcellerna i hörselnervsystemet, dels att söka framgångsfaktorer för att de implanterade nervcellerna ska skapa neuronala kontakter med hörselneuronen i snäckan samt vid hörselkärnan i hjärnstammen. Därigenom skulle förutsättningarna för att skapa en ny hörselnerv finnas, vilket kan öppna nya möjligheter för klinisk behandling av sensorineural hörselnedsättning.

Visions

Idag är det möjligt att ersätta mänskliga kroppsdelar med såväl konstgjorda proteser som levande biologiskt material. Transplantationer av vävnader sker oftast mellan människor, men det förekommer även xenotransplantationer från djur till människa. Sammantaget har detta inneburit att människor som bara för några tiotal år sedan kunde ha varit dömda till ett liv med maskinell utrustning idag kan leva, verka och arbeta i samhället. Det mänskliga lidande som här har besparats är givetvis omätbart, men även hälsoekonomiskt torde detta anses som investeringar med god samhällsnytta.

I framtiden kommer människan få ytterligare »reservdelar« att välja bland, vilket då även inkluderar hörselsystemet. Det finns idag retinaimplantat som kan omsätta ljusimpulser till elektriska impulser, vilka kan registreras av synbarken, även om man ännu inte kan ersätta synfunktionen. Inom hörselsystemet har man dock kommit så långt att man via ett kokleaimplantat kan återskapa en hörselfunktion. Det är sannolikt att vi framöver kommer att kunna behandla fler sensorineurala hörselskador med farmako-kirurgiska metoder, dvs en kombination av kirurgisk implantation av vävnader och tillförsel av lämpliga tillväxtfaktorer.

Förhoppningen är att vårt forskningsprojekt ska kunna bi-

dra till denna utveckling. Om hela hörselnerven kan återskapas kommer detta att vara ett kliniskt alternativ till ett hjärnstamsimplantat. Vidare kan man tänka sig möjligheter att behandla andra sensoriska kranialnerv. I första hand gäller det synnerven, men även känselnerven i ansiktet kan komma ifråga.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. SBU-rapport. Hörapparat för vuxna – Nytt och kostnader. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2003.
2. Gantz BJ, Tyler RS, Rubinstein JT, Wolaver A, Lowder M, Abbas P, et al. Binaural cochlear implants placed during the same operation. *Otol Neurotol* 2002;23:169-80.
3. Nevison B, Laszig R, Sollmann WP, Lenarz T, Sterkers O, Ramsden R, et al. Results from a European clinical investigation of the Nucleus multichannel auditory brainstem implant. *Ear Hear* 2002;23:170-83.
4. Ringdén O, Labopin M, Bacigalupo A, Arcese W, Schaefer UW, Willemze R, et al. Transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-identical siblings in adult patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002;15:4655-64.
5. Abbott JD, Giordano FJ. Stem cells and cardiovascular disease. *J Nucl Cardiol* 2003;10:403-12.
6. Hori J, Ng TF, Shatos M, Klassen H, Streilein JW, Young MJ. Neural progenitor cells lack immunogenicity and resist destruction as allografts. *Stem Cells* 2003;21:405-16.
7. Le Blanc K. Mesenchymal stem cells. Basic science and future clinical use. *Läkartidningen* 2002;99:1318-21, 1324.
8. Wojciechowski AB, Englund U, Lundberg C, Warfvinge K. Survival and long distance migration of brain-derived precursor cells transplanted to adult rat retina. *Stem Cells* 2004;22:27-38.
9. Björklund A, Lindvall O. Transplanterade nervceller lever och fungerar i många år. *Läkartidningen* 1999;96:3407-12.
10. Eriksson NP, Lindsay RM, Aldskogius H. BDNF and NT-3 rescue sensory but not motoneurons following axotomy in the neonate. *Neuroreport* 1994;5:1445-8.
11. Otto D, Unsicker K, Grothe C. Pharmacological effects of nerve growth factor and fibroblast growth factor applied to the transected sciatic nerve on neuron death in adult rat dorsal root ganglia. *Neurosci Lett* 1987;83:156-60.
12. Kozlova EN, Seiger Å, Aldskogius H. Human dorsal root ganglion neurons from embryonic donors extend axons into the host rat spinal cord along laminin-rich peripheral surroundings of the dorsal root transitional zone. *J Neurocytol* 1997;26:811-22.
13. Levinsson A, Holmberg H, Schouenborg J, Seiger Å, Kozlova EN. Functional connections are established in the deafferented rat spinal cord by peripherally transplanted human embryonic sensory neurons. *Eur J Neurosci* 2000;12:3589-95.
14. Hartnick CJ, Staecker H, Malgrange B, Lefebvre PP, Liu W, Moonen G, et al. Neurotrophic effects of BDNF and CNTF, alone and in combination, on postnatal day 5 rat acoustic ganglion neurons. *J Neurobiol* 1996;30:246-54.
15. 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;15:631-43.
16. Shinohara T, Bredberg G, Ulfendahl M, Pyykkö I, Olivius NP, Kaksonen R, et al. Neurotrophic factor intervention restores auditory function in deafened animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:1657-60.
17. Hu Z, Ulfendahl M, Olivius NP. Survival of neuronal tissue following xenograft implantation into the adult rat inner ear. *Exp Neurol* 2004;185:7-14.
18. Olivius NP, Alexandrov L, Miller JM, Ulfendahl M, Bagger-Sjögård D, Kozlova EN. Allografted fetal dorsal root ganglion neuronal survival in the guinea pig cochlea. *Brain Res* 2003;979:1-6.
19. Olivius NP, Alexandrov L, Miller JM, Ulfendahl M, Bagger-Sjögård D, Kozlova EN. A model for implanting neuronal tissue into the cochlea. *Brain Res Protocols* 2004;12(3):125-9.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Progress in techniques and strategies for tissue engineering has increased our interest in allografting and xenografting in various organ systems. Previous work has shown that peripherally implanted fetal dorsal root ganglion neurons (DRGs) can grow axons across the boundary between the central and peripheral nervous system in the dorsal root and make functional connections within the spinal cord. We have extended this experimental paradigm to the auditory system and successfully implanted fetal DRG neurons into the normal and deafened cochlea, adjacent to deafferented auditory spiral ganglion neurons. These findings demonstrate the feasibility of using fetal sensory cells in a new strategy to repair or replace the auditory nerve. Further studies will show whether the surviving DRGs can restore a functional conduit from the cochlea to the brainstem. If so, implanting neuronal tissue close to the auditory nerve could be used to regain auditory function in e.g. profoundly deaf patients.

Petri Olivius

Correspondence: Petri Olivius, ÖNH-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, S-171 76 Stockholm, Sweden (petri.olivius@cfh.ki.se)