

**Redaktion**

H. Iro, Erlangen

T. Moser<sup>1</sup> · N. Strenzke<sup>1</sup> · A. Meyer<sup>1</sup> · A. Lesinski-Schiedat<sup>2</sup> · T. Lenarz<sup>2</sup> · D. Beutner<sup>3</sup> · A. Foerster<sup>3</sup> · R. Lang-Roth<sup>3</sup> · H. von Wedel<sup>3</sup> · M. Walger<sup>3</sup> · M. Gross<sup>4</sup> · A. Keilmann<sup>5</sup> · A. Limberger<sup>5</sup> · T. Steffens<sup>6</sup> · J. Strutz<sup>6</sup>

<sup>1</sup> HNO-Universitätsklinik Göttingen

<sup>2</sup> HNO-Klinik, Medizinische Hochschule Hannover

<sup>3</sup> HNO-Universitätsklinik Köln

<sup>4</sup> Klinik für Audiologie und Phoniatrie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

<sup>5</sup> Univ.-Klinik für Kommunikationsstörungen Mainz

<sup>6</sup> HNO-Universitätsklinik Regensburg

# Diagnostik und Therapie der auditorischen Synaptopathie/Neuropathie

## Begriffe und Definition

Die auditorische Synaptopathie/Neuropathie ist eine Untergruppe der sensorineuralen Schwerhörigkeit, die das Sprachverstehen stark einschränkt, wobei das Tonschwellengehör von Patient zu Patient sehr variiert. Die Hörstörung führt trotz zumindest initial erhaltener cochleärer Verstärkung zu pathologischen Veränderungen bzw. zum Verlust der frühen akustisch evozierten Potenziale (FAEP)<sup>1</sup>. Die klinische Bandbreite der auditorischen Synaptopathie/Neuropathie reicht von Störungen der zeitlichen Verarbeitung (daher auch der Begriff „auditory dys-synchrony“ [3a], der die gestörte Synchronisation der Spiralganglienneurone hervorhebt), bis hin zum kompletten Block der Kodierung bzw. Erregungsleitung. Die auditorische Synaptopathie/Neuropathie kann Teil einer generalisierten Neuropathie sein [41]. In den letzten Jahren wurden aber auch isolierte Störungen der inneren Haarzellen bzw. ihrer Synapsen als möglicher Ort der Patholo-

gie vermutet (perisynaptische Audiopathie [21]).

Da die klinisch-audiologische Differenzierung der exakten Lokalisation der Störung derzeit nicht möglich ist, erscheint der übergreifende Begriff auditorische Synaptopathie/Neuropathie hilfreich. Die auditorische Synaptopathie/Neuropathie kann als auditorische Verarbeitungsstörung betrachtet werden, sollte aber von zentralen auditorischen Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen (AVWS) abgegrenzt werden, die eine normale periphere Hörfunktion voraussetzen.

## Ätiologie und Pathophysiologie

Ursächlich sind der Verlust oder die Funktionsstörungen der inneren Haarzellen (IHZ) und ihrer Synapsen (Störung der synaptischen Schallkodierung; auditorische Synaptopathie) oder der Spiralganglienneurone (SGN: auditorische Neuropathie). Pathophysiologisch lässt sich die audiologische Befundkonstellation durch eine gestörte oder aufgehobene Synchronisation der Erregung der Spiralganglienneurone verstehen.

Im Tiermodell wurden die objektiv-audiologischen Konsequenzen selektiver Defekte dieser Elemente im Detail un-

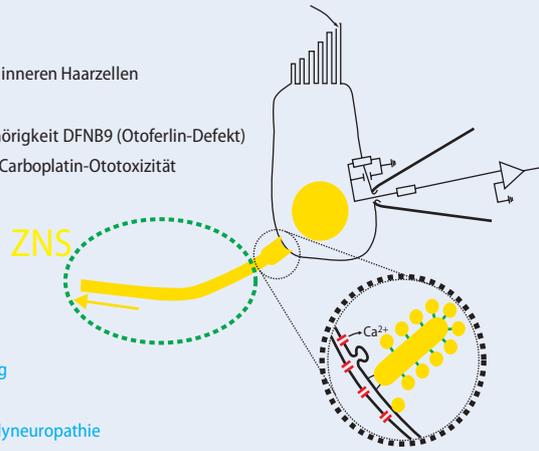
tersucht. Dabei wurden Schwerhörigkeiten/Taubheit aufgrund synaptischer Störungen der IHZ (Synaptopathie [30, 5, 10, 18, 35a]), Störungen der Erregungsleitung in SGN (Neuropathie: z. B. [47, 48, 28, 20]) sowie des kombinierten Verlusts von IHZ und SGN [9] nachgewiesen und charakterisiert. In allen diesen Fällen war, funktionell und/oder strukturell bedingt, die Zahl der synchron durch Schall aktivierten SGN und Hirnstammneurone reduziert und das „compound action potential“ (CAP) bzw. die FAEP pathologisch oder fehlend.

Nach gängiger Vorstellung wird das CAP, das auch als 1. Peak der FAEP abgebildet wird, im peripheren Anteil des Hörnervs generiert, während die 2. Komponente der FAEP im hirnstammnahen Teil des Hörnervs oder im Nucleus cochlearis generiert wird. Eine gestörte zeitliche Präzision der synaptischen Schallkodierung bzw. Erregungsleitung im einzelnen Neuron kann aus den gestörten Populationsantworten (CAP, FAEP) nur indirekt angenommen werden. In der Tat ist es möglich, dass die Funktion einzelner „Informationskanäle“ zum ZNS (IHZ, SGN) erhalten bleiben und durch die divergierende Innervation vieler Hirnstammneurone durch ein SGN auch eine „zentrale Kompensation“ auftritt (z. B. [18]). Dies könnte

<sup>1</sup> Diagnosekriterien: nachweisbare otoakustische Emissionen (OAE) und/oder cochleäre Mikrophonpotenziale bei Pegeln <80 dB HL (CM); Schwelle der frühen akustisch evozierten Potenziale (FAEP) schlechter als 80 dB HL mit schlechter Reproduzierbarkeit der Kurven.

**Auditorische Synaptopathie:**

- gestörte synaptische Transmission der inneren Haarzellen
- humane Erkrankung:  
genetisch: autosomal rezessive Schwerhörigkeit DFNB9 (Otoferlin-Defekt)  
erworben: angenommen Lärmtrauma, Carboplatin-Ototoxizität



**Auditorische Neuropathie:**

- gestörte AP-Initiierung bzw. Fortleitung
- humane Erkrankung:  
erworben: z.B. diabetische Polyneuropathie  
genetisch: z.B. hereditäre motorische und sensorische Neuropathien

**Abb. 1** ▲ Mechanismen der auditorischen Synaptopathie/Neuropathie. Schematische Darstellung der Schädigungsorte der Synaptopathie: IHZ und ihre Bändersynapse (Vergrößerungsfigur: aktive Zone der IHZ mit einem synaptischem Band, welches synaptische Vesikel trägt; rot präsynaptische Ca<sup>2+</sup>-Kanäle und postsynaptische Glutamatrezeptoren)

die residualen Hörleistungen und besser erhaltenen späten akustisch evozierten Potenziale bei auditorischer Synaptopathie/Neuropathie erklären.

Die Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (wenn getestet) als Zeichen einer normalen Verstärkerfunktion der äußeren Haarzellen (ÄHZ) waren jedoch nachweisbar (Übersicht bei [43]). Die FAEP-Defizite reichen von diskreten Latenzverzögerungen und pathologischer Adaptation [20], über den Verlust der Hirnstammpotenziale [28] bis hin zum Verlust des CAP [30, 10]. Durch direkte elektrische Reizung des Spiralganglions konnten FAEP im Mausmodell für die humane auditorische Synaptopathie DFNB9 evoziert werden [35a]. Dies deckt sich mit klinischen Erfahrungen einer erfolgreichen Cochlea-Implantat-Versorgung bei auditorischer Synaptopathie/Neuropathie [21, 34, 25, 15, 16, 35]. Diagnostisch lässt sich dies beim Menschen durch den subjektiven Promontoriumtest (bei Erwachsenen) und die Ableitung elektrisch evozierter FAEP erfassen. Gegebenenfalls ist dabei die Platzierung der Reizelektrode auch intrakochleär erforderlich, um eine ausreichende Reizausbreitung auf den Hörnerven zu erzielen [21].

Die humane auditorische Synaptopathie/Neuropathie tritt sowohl hereditär als auch erworben auf. Hereditäre Formen beinhalten die autosomal-rezessive, prälinguale Schwerhörigkeit DFNB9 [45a,

26a, 26b, 44a, 44b], eine autosomal-dominante Variante ohne generelle neurologische Symptome [42], hereditäre motorische und sensorische Neuropathien (HMSN [36]) sowie syndromale Erkrankungen. Dabei stehen primäre Defekte der Synapse innerer Haarzellen (DFNB9) primären Störungen der Spiralganglienneurone (HMSN, Demyelinisierung und/oder Axonverlust) gegenüber (■ **Abb. 1**), die jeweils die Verstärkungsfunktion äußerer Haarzellen zumindest initial intakt belassen. Im Verlauf können jedoch Mischformen entstehen (z. B. sekundärer Verlust von Spiralganglienneuronen bei synaptischem Defekt) und sich eine globale cochleäre Dysfunktion entwickeln (Verlust der otoakustischen Emissionen).

Erworbenere auditorische Synaptopathien/Neuropathien treten insbesondere bei intensivpflichtigen Frühgeborenen (kausal v. a. Hyperbilirubinämie und Hypoxie), aber auch im Rahmen metabolischer Polyneuropathien (z. B. bei Diabetes [8] und Hypothyreose [17]) auf. In einer histopathologischen Analyse wurden bei Frühgeborenen mit pathologischem FAEP-Screening Fälle mit isoliertem IHZ- (3 von 12 Fällen) sowie kombiniertem IHZ- und ÄHZ-Verlust (2 von 12) bei jeweils normaler Zahl der SGN nachgewiesen [1]. Diese überraschende Beobachtung spricht dafür, dass dem Verlust von IHZ bei Hörstörungen von Frühgeborenen eine wichtige pathogenetische Bedeutung zukommen kann. In einer an-

deren Studie wurde ein Verlust von SGN beschrieben [18a].

**Risikofaktoren für das Auftreten einer auditorischen Synaptopathie/Neuropathie**

- Hyperbilirubinämie,
- Anoxie/Hypoxie/protrahierte Beatmungspflichtigkeit,
- extreme Unreife (Geburt vor der 28. Schwangerschaftswoche),
- demyelinisierende und axonale Neuropathien,
- genetische Faktoren.

**Klinisch-audiologisches Erscheinungsbild**

Das klinische Erscheinungsbild der auditorischen Synaptopathie/auditorischen Neuropathie fällt durch objektiv nachweisbare sowie subjektive pathologische Veränderungen des Hörvermögens auf.

**Objektive Kriterien**

- Pathologische/fehlende FAEP bei Nachweis von OAE und/oder CM,
- nicht oder mit stark erhöhter Schwelle nachweisbare Stapediusreflexe,
- fehlende kontralaterale akustische Suppression der OAE.

**Subjektive Kriterien**

- Tonschwellenaudiogramm: unterschiedlich ausgeprägter Hörverlust für Töne (von geringgradiger Schwerhörigkeit bis Taubheit), häufig fluktuierendes Hörvermögen,
- im Vergleich zum Tonaudiogramm zu schlechtes Sprachverständnis, insbesondere im Störgeräusch,
- schlechte Performance bei psychophysischen Tests der zeitlichen Hörverarbeitung,
- wenig Nutzen von der Hörgeräteversorgung.

**Schätzungen der Prävalenz**

Die Prävalenz der Erkrankung in den kindlichen und adulten Schwerhörigenpopulationen ist noch recht unklar. Eine australische Studie stellte eine Prävalenz

der auditorischen Synaptopathie/Neuropathie von ~11% bei schwerhörigen Kindern fest [32]. In gutem Einklang damit beschreiben Foerst et al. [11] eine Prävalenz von etwa 8% bei hochgradig schwerhörigen Kindern in Deutschland. Andere Autoren haben deutlich geringere Prävalenzen ermittelt [23]. Gegebenenfalls liegen diesen Prävalenzangaben unterschiedliche Patientenkollektive zugrunde, insbesondere im Hinblick auf das Ausmaß des festgestellten Hörverlusts sowie der begleitenden Risikofaktoren.

Der von mehreren Autoren im Verlauf festgestellte sekundäre Verlust der OAE stellt ein großes Problem für die Identifizierung einer sensorineuralen Schwerhörigkeit als auditorische Synaptopathie/Neuropathie dar [41, 39, 34]. Daher verspricht eine frühzeitige Diagnose (etwa im Anschluss an ein kombiniertes OAE-FAEP-Screening) Informationen über die wirkliche Prävalenz zumindest im Kindesalter. Dabei ist jedoch eine Abgrenzung von insbesondere bei Frühgeborenen häufig noch vorliegenden Reifungsverzögerungen der Hörbahn vorzunehmen. Genetische Untersuchungen zum Nachweis ursächlicher Gendefekte bieten in ausgewählten Patientenpopulationen einen weiteren Ansatz. Die Mutation Q829X des OTOF-Gens ist die dritthäufigste für prälinguale, hochgradige Schwerhörigkeit verantwortliche Mutation [26a].

Für erwachsene Schwerhörige existieren bislang keine Angaben. Die Bedeutung synaptopathischer und/ oder neuropathischer Pathomechanismen bei häufigen Formen der sensorineuralen Schwerhörigkeit mit sicher vorliegendem Verstärkerdefekt, z. B. der altersbegleitenden Hörstörung oder der Lärmschwerhörigkeit, ist derzeit noch nicht sicher zu beurteilen. Im Tiermodell wurden Veränderungen von Haarzellsynapsen und SGN nach Lärmtrauma nachgewiesen [13]. Diese könnten im Zusammenhang mit einer exzitotoxischen Schädigung der SGN stehen [31]. Für humane Schwerhörige ist mindestens die sekundäre Degeneration der SGN infolge sensorischer Defekte ein bekanntes und auch für die Cochlea-Implantat-Versorgung relevantes klinisches Problem. Ein Verlust von Dendriten der SGN wurde im Zusammenhang mit der

HNO 2006 · 54:833–841 DOI 10.1007/s00106-006-1450-3  
© Springer Medizin Verlag 2006

T. Moser · N. Strenke · A. Meyer · A. Lesinski-Schiedat · T. Lenarz · D. Beutner · A. Foerst · R. Lang-Roth · H. von Wedel · M. Walger · M. Gross · A. Keilmann · A. Limberger · T. Steffens · J. Strutz

### Diagnostik und Therapie der auditorischen Synaptopathie/Neuropathie

#### Zusammenfassung

Die audiologische Konstellation von pathologischen frühen akustisch evozierten Potenzialen (fehlend, erhöhte Schwelle und gestörte Kurvenform) trotz nachweisbarer otoakustischer Emissionen geht häufig mit einer von schlechtem Sprachverständnis geprägten Schwerhörigkeit bzw. mit Taubheit einher. Diese als auditorische Neuropathie erstbeschriebene, heterogene Erkrankungsgruppe beinhaltet peripher-auditorische Störungen der synaptischen Schallkodierung durch in-

nere Haarzellen (Synaptopathie) und/oder der Erregungsbildung und -weiterleitung im Hörnerv (Neuropathie). Dieses Konsensuspapier gibt aktuelle Hintergrundinformationen sowie Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie im deutschsprachigen Raum. Es nimmt dabei Bezug auf aktuelle internationale Statements.

#### Schlüsselwörter

Synaptopathie · Neuropathie · Taubheit · Sprachverständnis

### Diagnosis and therapy of auditory synaptopathy/neuropathy

#### Abstract

Pathological auditory brainstem responses (lack of responses, elevated thresholds and perturbed waveforms) in combination with present otoacoustic emissions are typical audiometric findings in patients with a hearing impairment that particularly affects speech comprehension or complete deafness. This heterogenous group of disorders first described as "auditory neuropathy" includes dysfunction of peripheral synaptic coding of sound by inner hair cells (synaptopathy) and/or of the generation and propagation of ac-

tion potentials in the auditory nerve (neuropathy). This joint statement provides prevailing background information as well as recommendations on diagnosis and treatment. The statement focuses on the handling in the german language area but also refers to current international statements.

#### Keywords

Synaptopathy · Neuropathy · Deafness · Speech recognition

**Tab. 1** Altersabhängige 2-Stufen-Diagnostik bei Verdacht auf auditorische Synaptopathie/Neuropathie

Neugeborene	Kinder bis 6 Jahre	Kinder >6 Jahre, Erwachsene
<b>Basisdiagnostik</b>		
DPOAE/TEOAE	DPOAE/TEOAE	DPOAE/TEOAE
Tympanometrie (1 kHz Sondenton)	Tympanometrie	Tympanometrie
Stapediusreflexe	Stapediusreflexe	Stapediusreflexe
Klick-Schwellen-FAEP (Sog und Druck, Einsteckhörer)	Klick-Schwellen-FAEP (Sog und Druck, Einsteckhörer)	Klick-Schwellen-FAEP (Sog und Druck, Einsteckhörer)
Reflexaudiometrie	Verhaltensaudiometrie: Ablenkreaktionen/Spielaudiometrie/Sprachaudiometrie, auch im Störgeräusch	Reinton- und Sprachaudiometrie, auch im Störgeräusch
<b>Verdachtsdiagnose:</b> auditorische Synaptopathie/Neuropathie		
<b>Weiterführende Diagnostik</b>		
Elektrokochleographie (subjektiver Promontoriumtest vor CI, bei älteren Kinder/Erwachsenen, ggf. E-BERA)		
Kontralaterale Suppression der DPOAE/TEOAE		
Mittlere/späte AEP		
Psychoakustik		
Vestibularisfunktion		
Untersuchung der Sprache, rezeptiv und produktiv		
Bildgebung: kraniales und Felsenbein-MRT (Nachweis neuronaler Strukturen insbesondere des Hörnervs sowie morphologisch fassbarer Schäden entlang der Hörbahn)		
Ggf. Überprüfung der Hörgeräteversorgung		
<b>Ergänzende Diagnostik</b>		
Hochauflösendes Felsenbein-CT		
Neurologische Untersuchung		
Ophthalmologische Untersuchung		
Humangenetische Untersuchung		
Positronenemissionstomographie (wenn verfügbar)		
CI: Cochlea-Implantat, AEP: akustisch evozierte Potenziale.		

Lärmschwerhörigkeit auch beim Menschen mehrfach beschrieben [40a, 40b, 33a].

## Diagnostik

Im Folgenden wird das empfohlene diagnostische Vorgehen nach Altersgruppen getrennt und in 2 Stufen gegliedert dargestellt. Dabei führt die 1. Stufe zur Verdachtsdiagnose der auditorischen Synaptopathie/Neuropathie, die dann durch die weitere Diagnostik gesichert und gegebenenfalls differenziert wird (■ **Tab. 1**).

## Basisdiagnostik

Die Verdachtsdiagnose einer auditorischen Synaptopathie/Neuropathie wird gestellt, wenn die FAEP trotz vorhandener OAE nicht oder erst bei hohen Pegeln (80 dB HL) nachweisbar sind. Zur Reduk-

tion von Artefakten der Wandler werden Einsteckhörer und zum Ausschluss einer Fehlinterpretation von Artefakten als FAEP sowohl Druck- als auch Sogreizung [3] empfohlen. Dabei sollten die klickevozierten FAEP auch bei unterschiedlichen Reizraten untersucht werden. Bei Frühgeborenen sollte ein auf eine auditorische Synaptopathie/Neuropathie hinweisendes Ergebnis 2–3 Monate später überprüft werden. Wegen der Möglichkeit einer Hörbahnreifungsverzögerung [14] sollte im 1. Lebensjahr ein auf eine auditorische Synaptopathie/Neuropathie hinweisendes Ergebnis 2–3 und 5–6 Monate später überprüft werden.

Das Fehlen des Stapediusreflexes oder eine stark erhöhte Reflexschwelle stützt die Verdachtsdiagnose der auditorischen Synaptopathie/Neuropathie [4]. Wann immer durchführbar, ist die subjektive Audiometrie unerlässlich, um die Klinik

der Hörstörung abzuschätzen. Die Erfahrung zeigt, dass das Sprachverständnis im Vergleich zum Tonschwellengehör überproportional stark beeinträchtigt ist. Dies gilt insbesondere im Störgeräusch, sodass sobald vom Entwicklungsalter her möglich die Durchführung einer Sprachaudiometrie (Mainzer, Göttinger, Oldenburger Kinder-Reimtest (OLKI)) bzw. Oldenburger Satztest (OLSA und OLKISA) empfohlen wird.

## Weiterführende Diagnostik

Die Elektrokochleographie ist die zentrale Untersuchung bei der weiterführenden Diagnostik [21, 33]. Der Nachweis von Mikrophonpotenzialen bei niedrigen Reizpegeln (kleiner als 80 dB) und ggf. des Summationspotenzials weist auf eine funktionierende mechanoelektrische Transduktion der äußeren bzw. der inneren Haarzellen hin, auch wenn der Nachweis der intakten kochleären Verstärkung hiermit nicht erbracht wird. Da der primär synaptische bzw. neuropathische Schaden sekundär mit einer Störung der vorgeordneten Innenohrfunktion einhergehen kann, wird der im Vergleich zu den OAE auch bei größeren sensorischen Hörverlusten noch mögliche Nachweis von Mikrophonpotenzialen als ausreichender Hinweis für verbliebene Haarzellen akzeptiert. In der Tat wurden in Langzeitbeobachtungen der Verlust primär vorhandener OAE bei der auditorischen Synaptopathie/Neuropathie beschrieben [41, 39, 34].

Die Messung des Summenaktionspotenzials („compound action potential“, CAP) stellt eine im Vergleich zu den FAEP sensitivere Methode zum Nachweis der schallevozierten, synchronen Aktivität der SGN dar. Ob die Amplitude und Latenz des CAP zur Differenzierung von Synaptopathie und Neuropathie beitragen kann, muss zunächst im Tierexperiment und ggf. an eindeutig definierten Patientengruppen (z. B. DFNB9 vs. HSMN) geklärt werden. Erste Untersuchungen zeigen, dass der Nachweis eines CAP eine Synaptopathie nicht ausschließt [18]. Der Verlust der kontralateralen akustischen Suppression der OAE wurde als weiteres Merkmal der auditorischen Neuropathie beschrieben [2]. Eine über eine bestäti-

gende Aussage hinausgehende diagnostische Wertigkeit muss jedoch noch näher untersucht werden.

Mittlere und späte akustisch evozierte Potenziale (MAEP, SAEP) sowie psychoakustische Untersuchungen dienen als weitere Ansätze, die Wahrnehmung akustischer Reize durch die Betroffenen zu studieren. Häufig lässt sich in den kortikal evozierten Potenzialen die subjektiv angegebene Schwelle reproduzieren, obwohl die FAEP nicht oder nur bei höheren Pegeln nachweisbar sind. Die im Vergleich zum Sprachverstehen und FAEP gut erhaltenen SAEP und „mismatch negativity“ [19, 26] könnte dahingehend interpretiert werden, dass die Generierung von SAEP einer geringeren Synchronisation bedarf als die der FAEP [14].

Psychoakustische Untersuchungen an Neuropathiepatienten können eine präferenzielle Störung der Verarbeitung zeitlicher Eigenschaften des Schallreizes nachweisen, während die Erkennung von Intensitätsunterschieden nicht beeinträchtigt erscheint [46]. Über das Vorliegen vestibulärer Defizite bei der auditorischen Synaptopathie/Neuropathie bestehen in der Literatur widersprüchliche Angaben [12, 37, 45, 38]. Aufgrund dieser Hinweise und um diesen Aspekt sicherer abschätzen zu können, sollte die vestibuläre Funktion getestet werden.

Unerlässlich ist die bildgebende Diagnostik zur Erfassung von Fehlbildungen, des Fehlens oder der Schädigung des Hörnervs sowie morphologischer Änderungen der aufsteigenden Hörbahn. Bei Fehlen des Hörnervs ist die Versorgung mit einem Cochlea-Implantat nicht möglich und daher die Versorgung mit einem auditorischen Hirnstammimplantat zu diskutieren [7].

### Ergänzende Diagnostik

Die ergänzende Diagnostik bemüht sich, syndromale Erkrankungen bzw. generalisierte neurologische Erkrankungen aufzuspüren, bekannte Mutationen (DNFB9, HMSN) aufzudecken und bildmorphologische Hinweise für funktionelle und strukturelle Veränderungen im Bereich der Hörbahn zu erhalten. Von Bedeutung im Hinblick auf die Therapie und Rehabilitation der Patienten (insbeson-

**Tab. 2 Follow-up und Rehabilitation**

Neugeborene	Kinder bis 6 Jahre	Kinder >6 Jahre, Erwachsene
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probatorische Hörgeräteversorgung bei erhöhter subjektiver Hörschwelle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hörgeräteversorgung, wenn subjektive Hörschwelle (Ablenkrektion/Spielaudiometrie) besser als 80 dB (HL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hörgeräteversorgung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrolluntersuchung (FAEP, OAE, subjektiv), nach 8–12 Wochen (ggf. mehrfach)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enge Kontrolle von Sprachentwicklung/Sprachverständnis</li> <li>• Cochlea-Implantat-Versorgung, wenn subjektive Hörschwelle schlechter als 80 dB (HL) bzw. kein Fortschritt der Sprachentwicklung unter Hörgeräten</li> <li>• Hör-Sprach-Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cochlea-Implantat-Versorgung, wenn bilateral betroffen und ausbleibender Erfolg der Hörgeräteversorgung</li> <li>• Hör-Sprach-Therapie (zumindest für schulpflichtige Kinder)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Engmaschige Kontrolle der Hörreaktionen und der OAE</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pädagogische Frühförderung</li> </ul>		

dere von Kindern) ist auch die Diagnostik der Hör-, Sprach- und Kommunikationsentwicklung durch Logopäden/Logopädinnen, Hörgeschädigtenpädagogen/-pädagoginnen, ggf. unter Hinzuziehen einer begleitenden kinderneurologischen und entwicklungspsychologischen Diagnostik.

### Beratung, rehabilitative Versorgung und Follow-up

Ziel ist es, Betroffene bzw. ihre Familien nach Diagnosestellung ausführlich zu informieren und bezüglich der Therapie zu beraten. Gelingt es, die Diagnose zu spezifizieren und etwa eine genetische Erkrankung zu identifizieren, gewährt dies mehr Sicherheit für die Wahl der Behandlung des Betroffenen und erlaubt eine genetische Beratung. In **Tab. 2** werden generelle Empfehlungen für das Follow-up und die Therapie genannt.

Wegen der möglichen Befundbesserung im Verlauf durch eine sekundäre Ausreifung der Hörbahn sollte im Falle des Verdachts auf eine auditorische Synaptopathie/Neuropathie insbesondere bei Frühgeborenen 2–3 und 5–6 Monate nach der Erstuntersuchung eine Reevaluation erfolgen. Ab einem Alter von 12–18 Monaten ist eine reifungsbedingte Befundbesserung nicht mehr wahrscheinlich. Die Interpretation der Befunde ist schwierig, weil die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen im Gegensatz zur üblichen

Situation nicht zusammenpassen. Es erfordert deshalb besonders große Sorgfalt und Fachkenntnis, um zwischen mangelhaften Befunden aufgrund ungünstiger Rahmenbedingungen und der typischen Befundkonstellation einer auditorischen Synaptopathie/Neuropathie zu differenzieren. Da die FAEP meist stärkere pathologische Veränderungen zeigen als die Verhaltensaudiometrie, kann eine endgültige Entscheidung über eine apparative Versorgung erst nach der Durchführung der FAEP getroffen werden.

Die Anpassung von Hörgeräten sollte sich an den Ergebnissen der subjektiven audiometrischen Verfahren orientieren. Dabei ist auch eine mögliche Fluktuation des Hörvermögens zu beachten. Bei Patienten, bei denen eine subjektive Hörschwelle (noch) nicht sicher quantifizierbar ist, sollte eine Hörgeräteanpassung zunächst mit einer schwachen Verstärkung begonnen werden und diese dann allmählich (ohne übermäßigen Zeitverlust für die Sprachentwicklung) erhöht werden, bis Reaktionen zu beobachten sind. Um zu gegebener Zeit nachjustieren zu können, sollten Hörgeräte mit entsprechender Verstärkungsreserve gewählt werden. Falls erforderlich, können sowohl die Verstärkung als auch der Ausgangsschalldruckpegel verändert werden, bis Hörreaktionen zu beobachten sind.

Bei kindlichen Hörstörungen mit einem Hörverlust von weniger als 80 dB (HL) sollte zunächst ein Therapiever-

such mit Hörgeräten erfolgen. Der Anpassungserfolg muss regelmäßig mit Hilfe von subjektiven und objektiven Verfahren, insbesondere anhand der Beobachtung von Verhalten und Sprachentwicklung des Kindes überprüft werden. Wegen der besonders ausgeprägten Probleme, Sprache im Störschall zu verstehen, ist die zusätzliche Versorgung mit einer FM-Anlage insbesondere im Schulalter angezeigt.

Die Cochlea-Implantat-Versorgung sollte erst dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein subjektiver und objektiver Nutzen der Hörgeräteversorgung nach einer Tragedauer von 6–9 Monaten nicht festgestellt werden kann. Eine ausnahmsweise erfolgende frühere Versorgung ist immer dann zu vertreten, wenn durch Elektrokochleographie und andere objektive Hörprüfverfahren Taubheit oder an Taubheit grenzende Schwerhörigkeit nachgewiesen wird. Mit der Cochlea-Implantat-Versorgung können bei auditorischer Synaptopathie/Neuropathie ähnlich gute Erfolge erzielt werden wie bei Kindern mit sensorineuralen Hörstörungen anderer Genese [21, 24, 25, 29, 16].

Ein Vergleich einer differenzierten Therapie für Patientengruppen mit Synaptopathie und Neuropathie steht bisher noch aus. Erste Cochlea-Implantat-Versorgungen bei Patienten mit der reinen auditorischen Synaptopathie DFNB9 verliefen erfolgreich [34, 35]. Bei einem Versagen auch der Cochlea-Implantat-Versorgung kann ein auditorisches Hirnstammimplantat indiziert sein [7].

Eine regelmäßige Hör-Sprach-Therapie soll die Sprachentwicklung der Kinder fördern. Für die Anbahnung der Lautsprache haben sich bei Kindern mit auditorischer Synaptopathie/Neuropathie Verfahren bewährt, die gesprochene Sprache möglichst synchron unterstützen. Dabei hat sich „cued speech“ als besonders geeignetes Mittel bewährt [3a]. Das Erlernen des Mundabsehens und in Einzelfällen auch der (lautsprachbegleitenden) Gebärdensprache kann nützlich sein.

Zusätzliche Erkrankungen, wie Mittelohrentzündungen und Paukenergüsse, die die Hörstörungen verstärken können, sollten frühzeitig erkannt und therapiert werden. Auch bei nach dem Spracherwerb betroffenen älteren Kindern und

Erwachsenen kann eine Cochlea-Implantat-Versorgung zu einer Verbesserung des Sprachverstehens führen, falls eine Hörgeräteversorgung nicht ausreicht [25, 15]. Der Promontoriumtest kann in diesen Gruppen nützliche Hinweise zur elektrischen Erregbarkeit des Hörnervs und damit zur Prognose der Cochlea-Implantat-Versorgung liefern.

Bei zweifelhaftem Ergebnis oder Nichtdurchführbarkeit des subjektiven Promontoriumtests des Erwachsenen zum Nachweis der Aktivierbarkeit der Hörbahn kann die funktionelle Bildgebung wertvolle Hinweise geben. Hier steht an erster Stelle die Positronenemissionstomographie, die auch bei Kindern in Narkose Anwendung finden kann [22]. Der subjektive Promontoriumtest muss bei Kindern in nicht kooperationsfähigem Alter durch die Ableitung elektrisch evozierter FAEP ersetzt werden. Dies kann entweder mit Platzierung der Nadel am Promontorium oder am runden Fenster erfolgen. Lassen sich keine eindeutigen Antworten ableiten, ist u. U. auch die invasive Platzierung der Reizelektrode in der Cochlea erforderlich. Dies kann bei positivem Ausgang dann gleich mit einer Cochlea-Implantation verbunden werden.

### Fazit für die Praxis

**Die auditorische Synaptopathie/Neuropathie kann beim Menschen sowohl hereditär als auch erworben sein. Die erworbene Form kommt z. B. bei intensivpflichtigen Frühgeborenen oder bei Patienten mit metabolischen Polyneuropathien wie bei Diabetes und Hypothyreose vor. Der Verdacht auf eine auditorische Synaptopathie/Neuropathie liegt vor, wenn die FAEP trotz vorhandener OAE nicht oder erst bei hohen Pegeln (80 dB HL) nachweisbar sind. Frühgeborene sollten etwa 2 und 5 Monate nach der Erstuntersuchung erneut untersucht werden, durch Reifung kann es bis zu einem Alter von 12–18 Monaten noch zu einer Befundbesserung kommen. Mit regelmäßiger Hör-Sprach-Therapie soll die Sprachentwicklung der Kinder gefördert werden. Bei Kindern mit einem Hörverlust von weniger als 80 dB (HL) wird ein Therapieversuch mit Hörgeräten empfohlen. Falls das nicht erfolgreich ist, soll-**

**te die Versorgung mit einem Cochlea-Implantat erwogen werden. Diese kann auch das Sprachverstehen bei Erwachsenen verbessern.**

### Korrespondierender Autor

**PD Dr. T. Moser**

HNO-Universitätsklinik Göttingen  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen  
tmoser@gwdg.de

**Interessenkonflikt.** Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

### Literatur

- Amatuzzi MG, Northrop C, Liberman MC et al. (2001) Selective inner hair cell loss in premature infants and cochlea pathological patterns from neonatal intensive care unit autopsies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127: 629–636
- Berlin CI, Hood LJ, Cecola RP et al. (1993) Does type I afferent neuron dysfunction reveal itself through lack of efferent suppression? *Hear Res* 65: 40–50
- Berlin CI, Bordenon J, St John P et al. (1998) Reversing click polarity may uncover auditory neuropathy in infants. *Ear Hear* 19: 37–47
- Berlin CI, Hood L, Morlet T, Rose K, Brashears S (2003) Auditory neuropathy/dys-synchrony: diagnosis and management. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 9: 225–231
- Berlin CI, Hood LJ, Morlet T et al. (2005) Absent or elevated middle ear muscle reflexes in the presence of normal otoacoustic emissions: a universal finding in 136 cases of auditory neuropathy/dys-synchrony. *J Am Acad Audiol* 16: 546–553
- Brandt A, Striessnig J, Moser T (2003) CaV1.3 channels are essential for development and presynaptic activity of cochlear inner hair cells. *J Neurosci* 23: 10832–10840
- Campbell PE, Harris CM, Sirimanna T, Vellodi A (2003) A model of neuronopathic Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 26: 629–639
- Colletti V, Carner M, Miorelli V et al. (2005) Auditory brainstem implant (ABI): new frontiers in adults and children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 133(1): 126–138
- Comi G (1997) Evoked potentials in diabetes mellitus. *Clin Neurosci* 4: 374–379
- Ding DL, Wang J, Salvi R, Henderson D et al. (1999) Selective loss of inner hair cells and type-I ganglion neurons in carboplatin-treated chinchillas. Mechanisms of damage and protection. *Ann NY Acad Sci* 884: 152–170
- Dou H, Vazquez AE, Namkung Y et al. (2004) Null mutation of alpha1D Ca2+ channel gene results in deafness but no vestibular defect in mice. *J Assoc Res Otolaryngol* 5: 215–226
- Foerst A, Beutner D, Lang-Roth R et al. (2006) Prevalence of auditory neuropathy/synaptopathy in profound hearing impaired children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 70(8): 1415–1422

12. Fujikawa S, Starr A (2000) Vestibular neuropathy accompanying auditory and peripheral neuropathies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126: 1453–1456
13. Henry WR, Mulroy MJ (1995) Afferent synaptic changes in auditory hair cells during noise-induced temporary threshold shift. *Hear Res* 84: 81–90
14. Hoth S, Lenarz T (1994) Elektrische Reaktionsaudiometrie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
15. Katada A, Nonaka S, Harabuchi Y (2005) Cochlear implantation in an adult patient with auditory neuropathy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 262: 449–452
16. Keilmann A, Rühl S, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A (2005) Erfolg der Cochlea-Implantation bei perisynaptischer Audiopathie – auditorischer Neuro-pathie, ein Matched-pairs-Vergleich. *Z Audiol* 44: 10–18
17. Khedr EM, El Toony LF, Tarkhan MN, Abdella G (2000) Peripheral and central nervous system alterations in hypothyroidism: electrophysiological findings. *Neuropsychobiology* 41: 88–94
18. Khimich D, Nouvian R, Pujol R et al. (2005) Hair cell synaptic ribbons are essential for synchronous auditory signalling. *Nature* 434: 889–894
- 18a. Koyama S, Kaga K, Sakata H, Iino Y, Kodera K (2005) Pathological findings in the temporal bone of newborn infants with neonatal asphyxia. *Acta Otolaryngol* 125: 1028–1032
19. Kumar AU, Jayaram M (2005) Auditory processing in individuals with auditory neuropathy. *Behav Brain Funct* 1: 21
20. Lacas-Gervais S, Guo J, Strenzke N et al. (2004) BetaV-Sigma1 spectrin stabilizes the nodes of Ranvier and axon initial segments. *J Cell Biol* 166: 983–990
21. Lesinski-Schiedat A, Frohne C, Hemmaoui I et al. (2001) [Subjective deafness in case of perisynaptic audiopathy. Isolated defects of the inner hair cells?]. *Laryngorhinologie* 80: 601–604
22. Lesinski-Schiedat A, Illg A, Warnecke A et al. (2005) [Paediatric cochlear implantation in the first year of life: Preliminary results.]. *HNO* 54(7): 565–572
23. Lenarz T (1998) Cochlea-Implantate. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
24. Madden C, Hilbert L, Rutter M et al. (2002) Pediatric cochlear implantation in auditory neuropathy. *Otol Neurotol* 23: 163–168
25. Mason JC, De Michele A, Stevens C et al. (2003) Cochlear implantation in patients with auditory neuropathy of varied etiologies. *Laryngoscope* 113: 45–49
26. Michalewski HJ, Starr A, Nguyen TT et al. (2005) Auditory temporal processes in normal-hearing individuals and in patients with auditory neuropathy. *Clin Neurophysiol* 116: 669–680
- 26a. Migliosi V, Modamio-Hoybjør S, Moreno-Pelayo MA et al. (2002) Q829X, a novel mutation in the gene encoding otoferlin (OTOF), is frequently found in Spanish patients with prelingual non-syndromic hearing loss. *J Med Genet* 39:502–506
- 26b. Mirghomizadeh F, Pfister M, Apaydin F et al. (2002) Substitutions in the conserved C2C domain of otoferlin cause DFNB9, a form of nonsyndromic autosomal recessive deafness. *Neurobiol Dis* 10:157–164
27. Oysu C, Aslan I, Basaran B, Baserer N (2001) The site of hearing loss in Refsum's disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 61: 129–134
28. Parkinson NJ, Olsson CL, Hallows JL et al. (2001) Mutant beta-spectrin 4 causes auditory and motor neuropathies in quivering mice. *Nat Genet* 29: 61–65
29. Peterson A, Shalloo J, Driscoll C et al. (2003) Outcomes of cochlear implantation in children with auditory neuropathy. *J Am Acad Audiol* 14: 188–201
30. Platzner J, Engel J, Schrott-Fischer A et al. (2000) Congenital deafness and sinoatrial node dysfunction in mice lacking class D L-type Ca<sup>2+</sup> channels. *Cell* 102: 89–97
31. Puel J, Safieddine S, d'Aldin G et al. (1995) Synaptic regeneration and functional recovery after excitotoxic injury in the guinea pig cochlea. *C R Acad Sci* 318: 67–75
32. Rance G, Beer DE, Cone-Wesson B et al. (1999) Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. *Ear Hear* 20: 238–252
33. Rapin I, Gravel J (2003) „Auditory neuropathy“: physiological and pathologic evidence calls for more diagnostic specificity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 67: 707–728
- 33a. Rask-Andersen H, Ekvall L, Scholtz A, Schrott-Fischer A (2000) Structural/audiometric correlations in a human inner ear with noise-induced hearing loss. *Hear Res* 141: 129–139
34. Rodriguez-Ballesteros M, del Castillo FJ, Martin Y et al. (2003) Auditory neuropathy in patients carrying mutations in the otoferlin gene (OTOF). *Hum Mutat* 22: 451–456
35. Rouillon I, Marcolla A, Roux I et al. (2006) Results of cochlear implantation in two children with mutations in the OTOF gene. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 70: 689–696
- 35a. Roux I, Safieddine S, Nouvian R et al. (2006) Otoferlin, defective in DFNB9 deafness, is essential for the Ca<sup>2+</sup>-triggered synaptic exocytosis at the auditory hair cell ribbon synapse. *Cell*: (in press)
36. Scaiola V, Pareyson D, Avanzini G, Sghirlanzoni A (1992) F response and somatosensory and brainstem auditory evoked potential studies in HMSN type I and II. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 55: 1027–1031
37. Sheykholeslami K, Kaga K, Murofushi T, Hughes DW (2000) Vestibular function in auditory neuropathy. *Acta Otolaryngol* 120: 849–854
38. Sheykholeslami K, Scherber S, Habiby Kermany M, Kaga K (2005) Sacculo-colic pathway dysfunction accompanying auditory neuropathy. *Acta Otolaryngol* 125: 786–791
39. Sininger Y, Oba S (2001) Patients with auditory neuropathy: Who are they and what can they hear? In: Sininger YS, Starr A (eds) Auditory neuropathy: a new perspective on hearing disorders: Singular Thomson Learning. pp 15–35
40. Sininger Y (2002) Identification of auditory neuropathy in infants and children. *Semin Hear* 23: 193–200
- 40a. Spoendlin H (1971) Degeneration behaviour of the cochlear nerve. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd* 200: 275–291
- 40b. Spoendlin H (1984) Factors inducing retrograde degeneration of the cochlear nerve. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 112: 76–82
41. Starr A, Picton TW, Sininger Y et al. (1996) Auditory neuropathy. *Brain* 119: 741–753
42. Starr A, Isaacson B, Michalewski HJ et al. (2004) A dominantly inherited progressive deafness affecting distal auditory nerve and hair cells. *J Assoc Res Otolaryngol* 5: 411–426
43. Starr A, Zeng FG, Michalewski HJ, Moser T (2006) Perspectives on auditory neuropathy: disorders of inner hair cell, auditory nerve and their synapse. In: Dallos P (ed) Handbook of the senses. (in press)
44. Sutton A, Gravel J, Hood L et al. (2004) Assessment and management of auditory neuropathy/auditory dys-synchrony. A recommended protocol. <http://www.nhsp.info/cms.php?folder=84>
- 44a. Varga R, Kelley PM, Keats BJ et al. (2003) Nonsyndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTOF) gene. *J Med Genet* 40: 45–50
- 44b. Varga R, Avenarius MR, Kelley PM et al. (2006) OTOF mutations revealed by genetic analysis of hearing loss families including a potential temperature sensitive auditory neuropathy allele. *J Med Genet* 43: 576–581
45. Wang Q, Gu R, Han D, Yang W (2003) Familial auditory neuropathy. *Laryngoscope* 113: 1623–1629
- 45a. Yasunaga S, Grati M, Cohen-Salmon M et al. (1999) A mutation in OTOF, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat Genet* 21: 363–369
46. Zeng FG, Kong YY, Michalewski HJ, Starr A (2004) Perceptual consequences of disrupted auditory nerve activity. *J Neurophysiol* 93(6): 3050–3063
47. Zhou R, Abbas PJ, Assouline JG (1995) Electrically evoked auditory brainstem response in peripherally myelin-deficient mice. *Hear Res* 88: 98–106
48. Zhou R, Assouline JG, Abbas PJ et al. (1995) Anatomical and physiological measures of auditory system in mice with peripheral myelin deficiency. *Hear Res* 88: 87–97

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.

