Molekulare Pathomechanismen der auditorischen Neuropathie

Nicola Strenzke, Sandra Lacas-Gervais, Michele Solimena, Tobias Moser

InnenOhrLabor, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universität Göttingen, Experimentelle Diabetologie, Technische Universität Dresden

Defekte der Generierung und Fortleitung des Aktionspotentials im Hörnerven führen zu einer auditorischen Neuropathie, einer Hörstörung, die durch ein im Vergleich zum Tonschwellengehör auffallend schlechtes Sprachverstehen sowie durch eine pathologische Hörermüdung gekennzeichnet ist. Die frühen akustisch evozierten Potenziale sind trotz (initial) normaler otoakustischer Emissionen pathologisch.

Bei Patienten mit genetisch bedingter (z.B. Charcot-Marie-Tooth-Krankheit) oder erworbener (z.B. diabetische Polyneuropathie, Bilirubinenzephalopathie) auditorischer Neuropathie sind die audiometrischen Untersuchungsergebnisse nur in Einzelfällen definierten pathomorphologischen Daten zuzuordnen. Eine Unterscheidung zwischen einer synaptischen Audiopathie mit einer Störung der Funktion der inneren Haarzelle beziehungsweise ihrer Synapse und einer auditorischen Neuropathie im engeren Sinne ist allein an Hand der Klinik noch nicht möglich. Im Gegensatz dazu ermöglichen Tiermodelle wie die nachfolgend vorgestellten Spektrin-Mutanten der Maus die exakte Korrelation von audiometrischen Befundkonstellationen mit Ergebnissen von invasiven neurobiologischen Experimenten anhand größerer Fallzahlen.

Das Protein Spektrin ist an der Verankerung von Ionenkanälen am Zellmembranzytoskelett im Bereich von initialen Axonsegmenten und Ranvierschen Schnürringen beteiligt. Auf diese Weise wird die für eine effiziente Generierung und Fortleitung von Aktionspotentialen erforderliche hohe Kanaldichte ermöglicht. Parkinson et. al. konnten 2001 zeigen, dass Spontanmutanten der Maus mit Defekten des Spektrin-Gens neben einem Tremor und einer Ataxie auch unter Hörstörungen leiden. Die frühen akustisch evozierten Potenziale waren abhängig vom Ausmaß des Gendefektes nur rudimentär erhalten. Wir haben gezielt die Funktion der wichtigsten ßVI-Spektrin-Isoform, des ßIVS1-Spektrins, im auditorischen System der Maus untersucht. Immunhistochemische Färbungen zeigten die Anreicherung dieses Proteins an initialen Axonsegmenten und Ranvierschen Schnürringen des Nervus cochlearis. Bei der ßIVS1-Spektrin-Knockout-Mutante fehlte wie erwartet diese Immunoreaktivität. Weiterhin zeigte sich bei diesen Tieren eine Reduktion und Umverteilung von spannungsabhängigen Natrium- und Kaliumkanälen an den initialen Axonsegmenten. Folge davon ist eine zunehmende Latenzverzögerung der einzelnen Wellen in der Click-BERA. Diese Latenzverzögerung nahm bei Erhöhung der Stimulationsrate von 20 auf 90 Hz überproportional zu im Sinne einer pathologischen Hörermüdung (Tabelle 1). Dagegen waren die Hörschwellen in der Frequenz-BERA nicht signifikant verändert (Abbildung 1).

	20 Hz		90 Hz	
	ko	Wt	ko	wt
I	1,66 ± 0,05	1,57 ± 0,04	1,46 ± 0,03	1,26 ± 0,03
II	2,19 ± 0,05	1,78 ± 0,06	2,47 ± 0,08	2,19 ± 0,08
III	3,29 ± 0,09	2,98 ± 0,09	3,45 ± 0,10	3,09 ± 0,12
IV	4,52 ± 0,13	4,05 ± 0,13	4,92 ± 0,16	4,23 ± 0,18
V	5,56 ± 0,18	5,03 ± 0,23	6,29 ± 0,37	5,51 ± 0,32

Tabelle 1: gemittelte Latenzen der FAEP-Wellen Jewett I-V bei ßIVS1-Spektrin-Knockout-Mäusen (ko, n=5) und gesunden Kontrolltieren (wt, n=4) nach Stimulation mit 80 dB Clickreizen im Freifeld bei 20 bzw. 90 Hz Stimulusrate

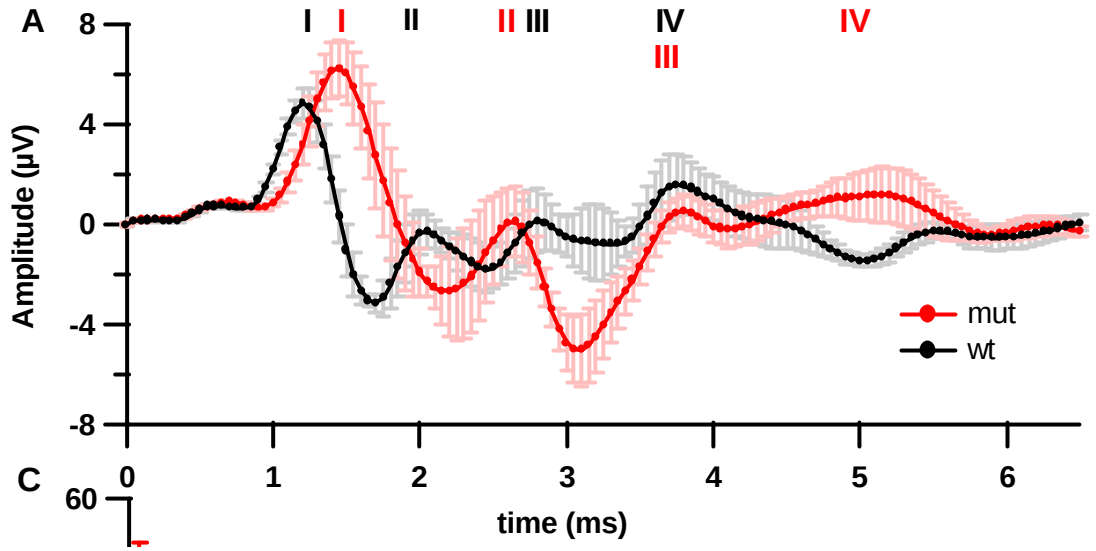

Abbildung 1: gemittelte Hörschwellen bei ßIVS1-Spektrin-Knockout-Mäusen (ko, n=5) und gesunden Kontrolltieren (wt, n=7). Die Stimulation erfolgte mit 12 ms tone bursts bzw. 0,3 ms Klicks im Freifeld. Als Schwelle wurde jeweils der Schallpegel ermittelt, ab der in 2 x 2000 Mittelungen eine reproduzierbare Kurve ableitbar war.

Somit liegt bei der ßIVS1-Spektrin-Knockout-Mutante der Maus eine auditorische Neuropathie mit einer isolierten Störung der Verarbeitung zeitkritischer akustischer Informationen bei erhaltenem Schwellengehör vor, die durch die nachgewiesene Störung der Ionenkanalanordnung an den für die Reizweiterleitung essentiellen Ranvierschen Schnürringen und initialen Axonsegmenten erklärt werden kann. Die anhand von derartigen Tiermodellen etablierten audiometrischen Befundkonstellationen sollen in der Zukunft auch eine verbesserte Diagnostik bei Patienten mit auditorischer Neuropathie erlauben.

Literatur:

Parkinson NJ, Olsson CL, Hallows JL, McKee-Johnson J, Keogh BP, Noben-Trauth K, Kujawa SG, Tempel BL (2001) Mutant ß-spectrin 4 causes auditory and motor neuropathies in quivering mice. Nat genet 29: 61-5.

Lacas-Gervais, S., Guo, J., Strenzke, N., Scarfone, E., Kolpe, M., De Camilli, P., Moser, T., Rasband, M., Solimela, M. (2004) BetaIVSigma1 spectrin stabilizes the nodes of Ranvier and axon initial segments. J Cell Biol 166: 983-90.