

UC Irvine

UC Irvine Previously Published Works

Title

[Auditory neuropathy and inner hair cell and synapses].

Permalink

<https://escholarship.org/uc/item/04n9s1gs>

Journal

Chinese Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery, 43(5)

ISSN

1673-0860

Author

Starr, Arnold

Publication Date

2008-05-01

Copyright Information

This work is made available under the terms of a Creative Commons Attribution License, available at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Peer reviewed

编者按 2007 年 11 月在广州召开的 2007 年全国听神经病专家论坛上,非常荣幸地邀请了美国加州大学尔湾分校的听觉言语研究实验室主任,神经科学专业的 Arnold Starr 教授进行了关于听神经病的专题报告。报告的中心内容是介绍近年来国际上对听神经病认识的进展,尤其在毛细胞、听神经及突触病变所引起听神经病在临床特征及病理机制方面认识的变化与思考。在征求了 Starr 教授的意见后,摘录了 Starr 教授报告的主要内容,发表在本刊与国内同行共享。

听神经病与内毛细胞和突触

Arnold Starr

听神经病,这一名词最早用来形容听神经功能障碍而耳蜗外毛细胞功能正常的一种听力损失和听觉紊乱性疾病,具有特殊的听觉传导处理过程受损的表现,且不受耳蜗外毛细胞干扰。这种疾病也曾被命名为 I 型传入神经元病、听神经病和神经性听力损失^[1-3]。目前,这类疾病的临床特点相似,而涉及的病变部位则包括内毛细胞、听神经及两者之间的突触连接。目前,我们认为并且要强调的是,只要有外周听觉感受器或周围听觉传导通路受累(内毛细胞、听神经及突触)而外毛细胞的功能正常就可以考虑为听神经病。

听神经病的临床特点

20 世纪 70 年代,听性脑干反应(ABR)成为新生儿和儿童听力障碍的重要筛查手段。但是,在听力筛查的过程中,偶尔会出现 ABR 无法引出而行为测听正常的现象。当时,这种矛盾现象有很多解释和假设,诸如 ABR 技术手段的限制,或是某种特殊的听觉疾病。

我们曾经检测过一个特殊的患者,虽然听力只有低频的轻度损失,ABR 却无法引出,言语识别率减低和中耳镫骨肌反射减弱。当以疏波或密波刺激分别诱发 ABR 时,其短潜伏期成分是位相相反的,这与耳蜗微音电位(CM)反应特性是一致的,而不像神经反应;耳声发射(OAE)也可以引出。这些检查结果提示:耳蜗外毛细胞功能正常,而听神经或脑干功能障碍。由于听阈只是轻微受损,故 ABR 无法

引出被认为是听神经活动不能协调整合所致,而非听神经活性的丧失。听觉皮层诱发电位的引出提示听神经仍有部分传导引起皮层的叠加平均反应。对这一类患者的心理声学试验结果显示:听觉时程处理信号(言语识别率、间距识别、掩蔽级差异、低频差异阈值)均异常,而强度处理信号则正常。这种疾病累及了听神经或(和)与内毛细胞之间的突触,而外毛细胞未受累^[4]。

不久,又相继发现了 11 例类似情况的患者,表现为 ABR 缺失,OAE 存在,CM 可能存在。对其进行神经病学检查,发现其中 8 例患有周围神经病。对 1 例因 MPZ 基因突变而患有神经性听力损失和周围神经病的患者进行颞骨研究发现听觉神经元显著减少,内、外毛细胞均正常,而听神经和周围神经的病理改变类似,均有神经纤维的减少(失传入)和残余神经纤维的脱髓鞘及不完全髓鞘再生。这些结果显示听神经病是一种听觉处理过程疾病,ABR 消失,OAE 和 CM 正常,均是听神经发生病理改变的结果。Hallpake 和 Spoenlin 在 30 年前已报道了类似的颞骨病理研究结果,这些颞骨来自于聋病和遗传性周围神经病患者。Staya-Murti 发现 Fredreich 共济失调的遗传性神经病变患者 ABR 检查无法引出或严重异常,他解释为第 VIII 颅神经的病变。因此,无论是听神经纤维的缺失,还是脱髓鞘引起的神经冲动发放无法协调整合,均导致了听神经病患者听觉传导的时程处理障碍^[5-6]。

内毛细胞,以及内毛细胞与神经纤维的突触病变也可以引起听觉疾病,但不一定伴发周围神经病变。编码 Otoferlin 蛋白的基因突变引起的内毛细胞病变即是一个例证。Otoferlin 属于 FER-1 样蛋白家

作者单位:Neurology School of Medicine, University of California, Irvine, CA 92697 (Email:astarr@uci.edu)

族,主要在膜转运中发挥作用^[7-8]。缺乏 Otofelin 蛋白的患者 ABR 无法引出,有些保存了 OAE,听力损失一般为重度到极重度,言语理解严重受损。由于听神经病变和 Otofelin 引起的内毛细胞突触病变均可出现类似的临床表现,对于没有周围神经病变的听神经病患者,突触病变可能是其病因。

新生儿听力筛查中发现听神经病变或内毛细胞病变发生率较高。许多这样的婴儿同时具有代谢性疾病,如早产、缺氧、高胆红素血症,所以不仅有影响到突触的内毛细胞病变,也有听神经病变。这些婴儿通常没有典型的周围神经病变的证据。对伴有异常 ABR(OAE 未测)的死亡早产儿的颞骨研究表明,一些患儿仅有内毛细胞凋亡,而外毛细胞和螺旋神经节细胞均得以保留^[9]。

听神经病生理学和听力学检查结果非常相似,但致病部位可能是内毛细胞、突触和(或)听神经^[10]。其共同表现为 ABR 无法引出或严重异常,中耳镫骨肌反射和橄榄耳蜗束传出通路无法引出或严重异常及依赖时程信号的言语感知障碍。综合的表现构成临床特征,要进行综合系统的评估与分析得出正确的诊断。

听神经病的标准定义中的一些例外

对疾病的认识始终处于一个不断修正和更新的过程,听神经病也一样。首先,并非所有的患者 ABR 都无法引出,40% 可以有延迟的 V 波,但是 V 波的改变超出其听力损失的程度。其次,中耳镫骨肌反射和橄榄耳蜗束传出功能在多数情况下消失,但有些患者仅表现为阈值升高。第三,言语识别率可能只在噪音环境下降低。第四,当 OAE 和(或)CM 存在时,有 30% 的患者再检测时,OAE 有消失的现象。第五,绝大多数患者使用助听器无法改善言语识别,但仍有少数可以得到很好的改善。

听神经病的发病年龄跨度很广,通常有一系列的病因(遗传、代谢和感染)和高危因素(高胆红素血症和缺氧)与之相关,但有一半的患者无法明确某一项具体的病因。在新生儿和学龄前儿童占较高比例,说明了新生儿听力筛查和行为测听具有很强的实用意义。

随着时间推移,听神经病患者的生理学和临床检查结果也可能会发生变化,听阈和言语识别下降或保持稳定^[11]。部分新生患儿离开重症监护病房后 ABR 有所改善,甚至一些患有免疫疾病(如格林-巴利综合征)累及神经的成人患者也可以有所恢

复。OAE 最初可以检测到,但有 30% 患者随后会消失,而 CM 保持得更持久一些,但在超过 50 岁的患者中,也难以测到^[12]。这些发现提示听神经病有些类型是进展性的,而另一些则随着时间推移可能累及到外毛细胞以致于很难判断听神经病,必须依赖于之前的随访与监测的结果来综合判断。

听神经病的病理学发现

我们注意到不同发病部位的听神经病却有着极其相似的电生理学检测结果,说明其拥有共同的病理生理学机制。每个内毛细胞和数条传入神经形成独立突触连接。每个突触都包含一个突触前带状活性区域和一个小树突。每个活性区域包含超过 80 条钙离子通道和超过 60 个包含谷氨酸盐的突触囊泡,在毫秒甚至更短的时间内可以有多个囊泡得以释放^[13]。释放部位由纳米级的几条钙离子通道控制,这些通道可以快速去极化并且驱使囊泡融合。释放的谷氨酸迅速开启了突触后集簇存在的 α -氨基-3-羧基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 (AMPA) 型谷氨酸受体^[14]。神经末梢的兴奋型突触后电流属于快升快降型,这样可以确保神经冲动在短潜伏期内产生并且在很短的间隔后再次发放。神经冲动的整合传递是由神经纤维相对一致的直径决定,这样可以拥有相似的传导速度。

保证听觉时程信息精确编码和传递的机制包括:精准的受体电位,快速门控钙离子通道,一个活化区域的大量囊泡同时释放,快速的谷氨酸受体信号。这种精准的时间处理机制使一个毛细胞驱动的数条神经纤维产生了同步化的整合电位冲动。有很多机制可以导致神经传导失同步化,如毛细管的机械特性和代谢功能的改变,神经递质的释放和再摄取,神经末梢的冲动起始速度,受体敏感性,以及轴突和髓壳磷脂病变。

一般情况下,所有神经纤维在短潜伏期后同时发放冲动。当内毛细胞病变影响了递质释放,或突触病变影响了受体的数量和敏感性,或神经病变影响了神经传导时,神经纤维的数量和冲动发放的同步性都会受累,冲动的时程处理模式和强度都会发生改变。这些可能是电生理和心理声学发生改变的病理生理学机制。

我们建议根据推断的听神经病变部位来对之进行分型。当听神经纤维受累,而内毛细胞及其突触正常时,将其称为听觉神经病变较为妥当,如有周围神经或颅神经受累则是最好的佐证。当内毛细胞和

听神经突触受累,而听神经纤维正常时,将其称为听路远端病变,最好的证据是没有周围神经或颅神经病变的伴发,且听神经对电刺激有阳性反应时。突触病变可能影响递质释放的时间强度和传入神经末梢的受体位点的获得。所以有一些突触前后均受累的疾病称为非特异性听神经病较妥当。

听神经病的精神心理学缺陷

我们发现在低感知水平(5~10 dB),有些听神经病患者的强度识别率超过正常差异阈,但差异并不显著。相反,听神经病患者在低频段的频率识别率显著受损,而在高频段拥有正常的差异阈,在高感知水平的间隔发现能力显著受损。

心理声学检查发现听神经病患者的独有模式,即与时程处理信号相关的听觉检查均受损,而与强度处理有关的得以保留^[15]。与时程相关的信号包括低频的音调识别能力、时程整合、间隔发现、时程修饰发现能力、前后向掩蔽、噪音环境的信号发现能力、使用耳间时间差异进行声源定位。与强度信号相关的听觉检测有响度识别、高频的音调识别能力以及使用耳间级别差异进行声源定位。耳蜗或感觉听觉通常只影响与响度相关概念(如响度重振),而非时程相关概念,因此这些检查结果是很独特的。

间隔阈值检测的客观手段是在一段噪音中间隔以不等的安静期,这样可以诱发出皮层电位信号。这种时程检测手段特别适用于儿童及无法配合的成人^[16]。正常人在间隔 5 ms 可以检测出清晰的 N100 波,而听神经病患者只有间隔时程延长时才可以检测出 N100 波。

听神经病患者,不论是否伴发周围神经病变,心理声学检测结果是相似的。而且,在噪音环境下的声调辨别能力显著下降。有报道指出失去内毛细胞

突触病变较为妥当。要证实其为周围听觉传导通或所谓耳蜗死区的患者均有类似表现^[17]。目前,我们尚无手段鉴别内毛细胞与听觉神经之间的病变。人工电子耳蜗植入,绕过了内毛细胞或突触这些结构对神经元细胞或轴突直接刺激,仍可以引出明显的神经电位。因此,人工电子耳蜗植入可能对研究鉴别内毛细胞与听觉神经之间的病变有所帮助。

听神经病的临床处置和治疗较困难,目前尚无统一标准。由于传统的助听器的作用有限,电子耳蜗植入已成为许多临床患者的选择^[18]。心理声学研究的新进展应引入到助听器的设计中,这样可使神经性聋患者受益。一个是在传统助听器中加压缩来执行调制扩大,这样可以补偿受损的时程处理过程。第二个是下调频率,这样可使听神经病患者在较高频率获得较正常的音调处理能力。

内毛细胞或突触受损的患者可从人工耳蜗植入中受益。例如,伴有 *Otoferlin* 基因突变的听神经病患者耳蜗植入的效果较好。这样的患者极有可能是因为有足够数量的神经纤维和螺旋神经节对电刺激产生反应。

电子耳蜗植入也可以改善不伴周围神经病变的显性遗传聋的患者。这些患者开始表现为 ABR 无法引出, OAE 与 CM 存在。发病一段时间后,后两项检查也无法引出时,提示疾病后期累及了外毛细胞。病变可能累及了内毛细胞和神经末梢。

听神经病的分子病理学机制

利用基因工程可制造基因敲除的小鼠,来研究特殊基因影响听觉功能的机制。不同类型的基因突变型见表 1。对这些突变体进行听力学检测与听神经病患者比较异同点进行对照,进行细胞和分子水

表 1 不同听功能障碍的动物模型

主要机制	动物模型	人类疾病	OAE 或 CM	ABR	形态学	细胞表型分子缺陷
内毛细胞通道病变	Cav 1.3 基因敲除		+	缺失	外毛细胞顶端静纤毛消失,老化外毛细胞消失,螺旋神经元减少	钙离子电流减少 90%; 内毛细胞递质释放完全封闭
突触前活性区域缺陷	Bassoon 基因敲除		+	异常		突触带锚缺陷; 递质同步释放缺陷
内毛细胞囊泡融合递质释放	Otoferlin 基因敲除	Otoferlin 内毛细胞缺失	+	缺失	突触快速消失	内毛细胞递质释放减少
突触后区域缺陷	Tubby 小鼠	极重度语前聋 DFNB 9				
朗飞结和轴突起始端离子通道位置异常	β -4-Spectrin 突变		+	异常	神经纤维超微结构改变	离子通道细胞骨架受损
脱髓鞘	PMP22 和 MPZ 突变	遗传性神经病变		异常	脱髓鞘螺旋神经元减少树突缺失	结间距减少轴突脱髓鞘; 螺旋神经元减少
轴突和螺旋神经元缺失	erbB4 显性失活突变		+	异常	螺旋神经元减少	轴突和螺旋神经元减少

平的研究可以促进人类听神经病的检测和治疗。

小 结

目前,在人类听神经功能障碍的判定和分型方面已经取得了可观的进步。可以鉴别出听觉神经病变型(突触后型)、听觉突触病变型(突触及突触前型)和非特异性听神经病。我们即强调诊断这类疾病的生理学标准,也强调要判别引起这类疾患的不同的发病部位。当这些组织结构受损时,就会导致听神经病的发生。心理听觉检查结果显示具有听神经功能障碍的患者通常依赖于一些临时性的暗示。听神经功能障碍的动物模型的建立有利于这类疾病的分子机理基础研究,并且为临床治疗提供有益的帮助。

(解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科 王秋菊 赵飞帆
纪育斌 整理编译)

参 考 文 献

- [1] Berlin CI, Hood LJ, Cecola RP, et al. Does type I afferent neuron dysfunction reveal itself through lack of efferent suppression? *Hear Res*, 1993, 65:40-50.
- [2] Berlin CI, Hood L, Morlet T, et al. Auditory neuropathy/dys-synchrony: diagnosis and management. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2003, 9:225-231.
- [3] Rapin I, Gravel J. "Auditory neuropathy": physiologic and pathologic evidence calls for more diagnostic specificity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2003, 67:707-728.
- [4] Starr A, McOheron D, Oaterson J, et al. Absence of both auditory evoked potentials and auditory percepts dependent on timing cues. *Brain*, 1991, 114 (Pt 3):1157-1180.
- [5] Zeng FG, et al. Perceptual consequences of disrupted auditory nerve activity. *J Neurophysiol*, 2005, 93:3050-3063.
- [6] Zeng FG, Oba S, Garde S, et al. Temporal and speech processing

- deficits in auditory neuropathy. *Neuroreport*, 1999, 10:3429-3435.
- [7] Varga R, Kelley PM, Keats BJ, et al. Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTOF) gene. *J Med Genet*, 2003, 40:45-50.
- [8] Rodriguez-Ballesteros M, del Castillo FJ, Martin Y, et al. Auditory neuropathy in patients carrying mutations in the otoferlin gene (OTOF). *Hum Mutat*, 2003, 22:451-456.
- [9] Amatzuzi MG, Northrop C, Liberman MC, et al. Selective inner hair cell loss in premature infants and cochlea pathological patterns from neonatal intensive care unit autopsies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001, 127:629-636.
- [10] Starr A, Picton TW, Kim R. Pathophysiology of auditory neuropathy// Sininger Y, Starr A. Auditory neuropathy: a new perspective on hearing disorders. Singular, 2001; 67-82.
- [11] Sininger Y. Patients with auditory neuropathy: who are they and what can they hear? // Sininger Y, Starr A. Auditory neuropathy: a new perspective on hearing disorders. Singular, 2001; 15-35.
- [12] Starr A. The neurology of auditory neuropathy// Sininger Y, Starr A. Auditory neuropathy: a new perspective on hearing disorders. Singular, 2001; 37-49.
- [13] Khimich D, Nouvian R, Pujol R, et al. Hair cell synaptic ribbons are essential for synchronous auditory signalling. *Nature*, 2005, 434:889-894.
- [14] Glowatzki E, Fuchs PA. Transmitter release at the hair cell ribbon synapse. *Nat Neurosci*, 2002, 5:147-154.
- [15] Zeng FG, Kong YY, Michalewski HJ, et al. Perceptual consequences of disrupted auditory nerve activity. *J Neurophysiol*, 2005, 93:3050-3063.
- [16] Michalewski HJ, Starr A, Nguyen TT, et al. Auditory temporal processes in normal-hearing individuals and in patients with auditory neuropathy. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116:669-680.
- [17] Moore BC. Dead regions in the cochlea: conceptual foundations, diagnosis, and clinical applications. *Ear Hear*, 2004, 25:98-116.
- [18] Shalloo JK, Peterson A, Facer GW, et al. Cochlear implants in five cases of auditory neuropathy: postoperative findings and progress. *Laryngoscope*, 2001, 111:555-562.

(收稿日期:2008-03-13)

(本文编辑:姬广茜)

编辑导读

听神经病是近年被逐渐认识,并受到越来越多关注的一种疾病。随着对其研究的逐步深入,迫切需要对该病的定义、命名、病变部位、诊断标准及其治疗原则进行一定的规范,并与国际接轨。在这种形式下本刊编委会于2007年11月在广州召开了国内首次听神经病专家论坛,由专家进行了专题发言并且对听神经病诊治标准(草案)进行了充分讨论。本期重点号即是根据此次论坛,组织了一期有关听神经病的内容,形式上非常丰富多彩。本期述评结合国内外研究现状阐述了制定我国听神经病诊治方案的紧迫性和必要性。Arnold Starr教授介绍了国际上对听神经病认识的最新进展。《听神经病专家论坛》除了刊出经过讨论的听神经病诊断和治疗方案(草案),还翔实记录和整理了各位专家的发言,比较全面地反应了国内听神经病领域内各种观点。重点号的内容还包括了三篇论著性的文章。《小儿蜗后听觉神经损害的临床与听力学特征及定位》一文介绍了86例小儿蜗后听神经病的临床与听力学特征及其定位,分析了婴幼儿及儿童蜗后听力损失的常见原因及病变部位。《听神经病患者最大言语识别率与纯音听阈的相关性分析》一文,分析了听神经病最大言语识别率与纯音听阈的相关性,立意很新颖。作者发现106例具有相同听力损失和相同类型听力曲线的听神经病患者,可以表现出不同的最大言语识别率,在群体水平上最大言语识别率与听力阈值呈负相关。文章在量化指标上分析了听神经病患者纯音听力与言语识别率不成比例的含义。虽然研究结果的临床应用价值尚不明确,但不失为有益的尝试。《听神经病106例听力学分析》一文作者通过分析指出,如果按照WHO听阈计算方法,约有23.2%患者听阈落入正常人听力范围,因此,对听神经病患者平均听阈的计算方法值得探讨。本期继续教育园地的内容是《听神经病的听力学评估和病因学研究》,重点介绍了婴幼儿听神经病的听力学评估以及病因学研究的相关进展,值得一读。