

Alenka Kravos¹

Avditorna nevropatija – skriti vzrok za nerazumevanje govora

Auditory Neuropathy – A Hidden Cause of Speech Incomprehension

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: razumevanje govora, upočasnen govorni razvoj, dissinhronija, zunanja slušna celica, slušni živec, notranja slušna celica

Avditorna nevropatija je oblika okvare sluha, pri kateri je moteno razumevanje govora in lokalizacija zvoka v hrupnih pogojih. Sluh je v približno polovici primerov popolnoma normalen, v ostali primerih je okvarjen. Okvara je lažja ali težja.

Pri osebah z avditorno nevropatijo je sluh (izmerjen s praznim tonskim avdiogramom) večinoma normalen. Te imajo predvsem težave pri sporazumevanju z več osebami hkrati ali pri pogovoru v hrupu. Večjih težav pri njih ni zaslediti.

Bolezen precej bolj prizadene otroke. Lahko imajo težko okvaro sluha, ki se je zaradi avditorne nevropatije v najtežjih primerih ne da popraviti niti s polževim vsadkom. Avditorna nevropatija pomeni namreč okvarjeno sinhronizacijo prenosa zvoka. Če je okvara sinhronizacije pred vstopom zvoka v slušni živec, je polžev vsadek uspešen, če je na nivoju samega slušnega živca, rehabilitacija s polževim vsadkom ni uspešna. Težka okvara sluha z avditorno nevropatijo je redka. Pri otrocih je pogostejša blažja oblika avditorne nevropatije, ki povzroča upočasnen govorni razvoj. Za rehabilitacijo je dovolj uporaba slušnega aparata in/ali logopedске vaje.

ABSTRACT

KEY WORDS: speech understanding, delayed speech development, dyssynchrony, external auditory cell, auditory nerve, internal auditory cell

Auditory neuropathy is a form of hearing impairment in which speech understanding and sound localization in noisy conditions are impaired. Hearing is completely normal in about half of cases, but impaired in the rest. The impairment is mild or severe.

In people with auditory neuropathy, hearing (measured with audiogram) is mostly normal. They mainly have difficulty communicating with several people at the same time or talking in noise.

Children are much more affected by this disease. They can have severe hearing impairment, which due to auditory neuropathy cannot be corrected in the most severe cases even with a cochlear implant. Auditory neuropathy means that the synchronization of sound transmission is impaired. If the synchronization defect is before the sound enters

¹ Doc. dr. Alenka Kravos, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; kravosalenka@gmail.com

the auditory nerve, cochlear implantation is successful; if it is at the level of the auditory nerve itself, rehabilitation with a cochlear implant is not successful. Fortunately, severe hearing impairment with auditory neuropathy is rare. In children, a milder form of auditory neuropathy is more common, causing delayed speech development. The use of a hearing aid and/or speech therapy exercises is sufficient for rehabilitation.

UVOD

Sluh je pri otrocih ključnega pomena za razvoj govora. Zaznavanje sluha je temeljna lastnost, ki omogoča otrokom, da slišijo in posnemajo zvoke, kar je tudi temelj za razvoj veččin sporazumevanja. Motnje sluha pri otroku vplivajo na razvoj govora, saj so pomembno povezane s sposobnostjo otroka, da pravilno zaznava in obdeluje zvočne informacije (1).

Ena od specifičnih motenj sluha je avditorna nevropatija (AN). Pri njej ne gre za klasično okvaro sluha zaradi okvare zunanje slušne celice (ZSC), temveč gre za okvaro prenosa signala iz notranje slušne celice (NSC) na slušni živec (SŽ). Zato ne govorimo o klasični okvari sluha, temveč o slabšem razumevanju govora (2).

Ker ne gre za klasično okvaro sluha, je običajni načini meritve sluha ne zaznajo. Odkrijemo jo šele z natančnejšimi analizami sluha s pomočjo elektrofizioloških metod (otoakustične emisije (OAE), avditorni potenciali možganskega debla (APMD)). Z njimi dobimo nenormalne vrednosti prevajanja zvoka iz NSC do SŽ. Pri meritvi OAE, ki predstavljajo presejalno metodo odkrivanja okvar sluha pri novorojenčkih, je ne izsledimo. OAE predstavljajo zvočno energijo, ki ga ob svojem normalnem delovanju spontano oddaja vsako uho. Večina zvočne energije prihaja iz ZSC. Ker jih je v ušesu petkrat več kot NSC, lahko kljub okvari NSC dobimo popolnoma normalne rezultate meritve OAE. Zato okvaro sluha pri novorojencu, če ni dovolj velika, spregledamo (3).

Prav tako to specifično okvaro sluha spregledamo pri odraslem, saj tudi pri

pražnem tonskem avdiogramu (ADG), ki je standardna metoda meritve sluha pri odraslem, okvare NSC in SŽ ne zaznamo. ADG meri prag sluha, ki ga predstavlja skupek delovanja ZSC in NSC (4).

Vzrok za AN je v NSC ali v SŽ, še najpogostejše pa v njuni sinapsi. Ker je mogočih več mest okvare tako v NSC kot sinapsi in na SŽ, je mogočih več različic istega obolenja, zato lahko govorimo o spektru AN. Delovanje druge vrste slušnih celic, tj. ZSC, je večinoma v mejah normale, kar razloži fenomen, da ob hkratnem dovolj dobrem sluhu in dobrem rezultatu običajnih meritev praga sluha z OAE ali avdiometričnim, pacient govora ne razume. Razumevanje vpliva na razvoj govora in je ključnega pomena za pravočasno prepoznavanje težav in razvoj ključnih pristopov zdravljenja (5).

Začetek okvare je lahko že ob rojstvu ali pa nastopi kasneje v otroštvu ali v odrasli dobi. Odkrivanje te okvare otežuje dejstvo, da standardni slušni testi, ki ocenjujejo sposobnost zaznavanja zvoka, pogosto ne razkrijejo te napake. Le redko jo odkrijemo že ob rojstvu. To je takrat, ko se izrazi v svoji najslabši obliki, obojestranski gluhoti, kadar so hkrati poleg NSC okvarjene tudi ZSC in SŽ. Takrat AN izjemoma ugotovimo že pri poporodnem presejalnem testu z OAE, ki so patološke. Če pa je okvara samo na NSC, kar je bolj običajno za AN, AN pri poporodnem presejalnem testiranju na zaznamo. AN prepoznamo šele po prvem letu starosti, ko pri njem ugotavljamo upočasnen govorni razvoj (UGR), zato je pravočasno odkrivanje zelo pomembno. Pri tem nam pomaga poglobljeno znanje o razvo-

ju sluha pri otrocih in uporaba sodobnih elektrofizioloških metod (6).

Pri odraslih AN po navadi ne predstavlja bistvenega problema, le zagato, ker oboleli v hrupnem okolju govor slabše razume (7).

V tem članku bom prikazali vpliv AN na slušne in jezikovne sposobnosti otroka.

ZGODOVINA AVDITORNE NEVROPATIJ

AN je bolezen moderne dobe. Pred letom 1974, ko sta jo prva opisala Hecox in Galambos, je bil ta medicinski izraz razumljen drugače (8). AN je bila le klinični opis težav s sluhom pri bolnikih z dedno senzorično nevropatijo (9).

Šele modernejšie elektrofiziološke naprave, kot sta APMD in OAE, so omogočile odkrivanje natančne anatomske lokacije bolezenskih sprememb prenosa zvoka iz notranjega ušesa do možganov. Podlaga tem predvidevanjem ni bil samo spremenjen SŽ, temveč tudi NSC in sinapsa med njo in SŽ. S tem se je odprl cel spekter možnih različic bolezenskih slik. Izraz AN je dobil nov pomen, predvsem pa začel predstavljati cel spekter bolezni. Tako se je začel potrjevati klinični sum na AN pri ostalih pacientih, ki niso bili nevrološki bolniki (10).

Dokazovanje AN se je začelo najprej pri odraslih osebah, ki so prišle same v avdiološko ambulantno, šele kasneje so začeli sumiti na to obolenje pri otrocih z težavami s poslušanjem po vstavitvi polževega vsadka in pri otrocih z UGR.

PREVALENCA

Prevalenca med odraslimi je nekoliko bolj znana kot pri otrocih. A tudi pri odraslih so podatki dokaj skopi in navajajo pogostnost 1–14 % (11). Ena redkih perspektivnih raziskav iz Indije je pokazala pogostnost 1,78 % med naglušnimi odraslimi osebami, starejšimi od 18 let (12). Ugotovili so, da ima približno 15 % otrok z okvaro sluha tudi AN, zato v zadnjih letih rutinsko opravimo še

APMD pri vseh dojenčkih, ki so bili po porodu v enotah intenzivne terapije, za katere je dokazano, da imajo večji delež okvar sluha in AN (13).

PATOFIZIOLOGIJA

AN je lahko samostojna bolezen ali sindromska oz. del nevrološke bolezni (14). Lahko je pridobljena ali prirojena. Gre za napako v spreminjanju energije zvoka v akcijski potencial v NSC ali sinapsi med NSC in SŽ. Kaže se s celim spektrom različnih kliničnih slik, ki jim je skupna napaka v prenosu živčnega signala iz ušesa do možganov predvsem zaradi disfunkcionalnega časovnega kodiranja zvočnega signala (15).

V NSC je lahko spremenjena katerakoli celična struktura, najpomembnejše pa so spremembe v področju sinapse, kamor se sproščajo nevrottransmitorji (16). Signal se na SŽ prenese čez sinapso NSC in SŽ. Katerakoli strukturna sprememba živca, ovojnice ali notranjosti nevronske celice spremeni potovanje signala (17). Lahko je vzrok tudi zmanjšano število nevronov SŽ. Vse vzroke lahko strnemo v dve skupini vzrokov: presinaptične in postsinaptične.

ETIOLOŠKI DEJAVNIKI

AN ima številne etiološke dejavnike, zato jih je smiselno razdeliti glede na čas nastanka (prenatalno, perinatalno in postnatalno) (tabela 1), anatomsko mesto (pre- in postsinaptična, aksonska) (tabela 2) in glede na izvor škodljivega dejavnika (genetski in negenetski).

Prenatalni vzroki vključujejo genetske in morfološke nepravilnosti, nepravilen embrionalni razvoj (kohlearne malformacije) in fetalne okužbe (rubela, mumps, citomegalovirus). Perinatalna vzroka sta hipoksija ali mehanična ventilacija. Postnatalni vzroki so genetski z zamaknjenim izražanjem, nedozorelost, zlatenica, septikemija, jemanje ototoksičnih antibiotikov in meningitis (18). Vsi možni dejavniki so prikazani v tabeli 1.

Tabela 1. Prenatalni, perinatalni in postnatalni etiološki dejavniki (18).

Prenatalni vzroki	Perinatalni vzroki	Postnatalni vzroki
genetski	hipoksija	genetski
prirojene nepravilnosti	umetna ventilacija	nedozorelost
virusi	ototoksični antibiotiki	hiperbilirubinemija
		ototoksični antibiotiki
		virusi
		meningitis

Tabela 2. Presinaptični in postsinaptični genetski dejavniki. Imena genov so navedena v obliki okrajšav, ki so mednarodno priznane. Za navedene gene veljajo samo kode, redko gre za okrajšave, zato daljših različic imen ni na voljo. *OF* – otoferlin, *NSC* – notranja slušna celica, *ZSC* – zunanja slušna celica.

	Ime gena	Funkcija gena
Presinaptični geni	<i>OF</i>	V sinapso <i>NSC</i> omogoča eksocitozo sinaptičnih živčnih prenašalcev.
	<i>CACNA 1D</i>	V sinapso <i>NSC</i> , <i>ZSC</i> in miocitov v srcu omogoča eksocitozo.
	<i>CAPBP2-DFNB93</i>	Po eksocitozi v sinapso pospravlja živčne prenašalce v skladišče v <i>NSC</i> .
	<i>SLC-17a8</i>	Po eksocitozi v sinapso pospravlja živčne prenašalce nazaj v <i>NSC</i> .
	<i>DIAPH3</i>	Omogoča normalno delovanje stereocilijev <i>ZSC</i> in <i>NSC</i> .
Postsinaptični geni	<i>OPA1</i>	Nujen je za normalno delovanje mitohondrijev v postsinaptičnem področju <i>ZSC</i> , <i>NSC</i> in očesnega živca.
	<i>ROR1</i>	Beljakovina, ki je pomembna za normalno rast slušnega živca.
	<i>ATP1A3</i>	Transmembranska beljakovina, pomembna za prenos ionov skozi celično membrano.

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika je zelo raznolika zaradi številnih možnih mest okvar. Vsem pa so skupne naslednje značilnosti (19, 20):

- Normalno delovanje *ZSC*. Ključna značilnost AN je normalen izvid pri testiranju OAE, ki jih uporabljamo za meritev delovanja *ZSC*. *ZSC* so po navadi pri dojenčkih ohranjene, v večini primerov začnejo pešati šele po daljšem časovnem obdobju.
- Nenormalni APMD. Kažejo na motnjo v prenašanju zvočnega signala po SŽ. Motnja nastane zaradi nesinhronega prenosa zvočnega signala, kar pomeni, da je npr. en ton, ki ga slišimo, razdeljen na več komponent, ki pa se do možganov prenesejo vsaka s svojo hitrostjo.
- Spreminjajoče se zaznavanje zvoka, odvisno od okolja, v katerem oboleli poslušajo, posebej v hrupnem okolju. Oboleli se lahko pritožujejo nad razumevanjem poslušane, odvisno od vrste hrupa. Slišano lahko razume ali ne.

- Nihanje meritev praga poslušanja ob avdiometriranju. Pri isti osebi z večkratnimi meritvami praga sluha dobimo različne rezultate. Različne osebe z isto diagnozo AN imajo lahko ob meritvi zelo različni prag sluha, in sicer od praktično normalnega sluha do težje izgube sluha. ADG je presenetljivo boljši glede na pričakovane vrednosti in je nesorazmeren s težo problemov. Pri otrocih nihanje vrednosti meritev sluha še izraziteje, lahko v obsegu do 40 dB.
- Težave z zaznavanjem časovnih vzorcev zvoka. Vzrok je v nesinhronem prenosu zvočnih signalov, ki je tudi temeljna značilnost AN. Bolniki imajo težave predvsem z zaznavanjem zelo hitrih časovnih sprememb v zvoku, zato je okrnjeno razločevanje posameznih glasov v besedah.
- Subjektivni simptomi, npr. občutek, da sicer slišijo, a nejasno, zato ne razumejo. Še posebej se to izrazi pri zapletenih zvočnih signalih.
- Raznolikost klinične slike. Kakšne težave bo imel bolnik, je odvisno od anatomskega mesta okvare v celici, na sinapsi ali SŽ.
- Nesposobnost lokalizacije zvoka.

AN le redko odkrijemo v prvih dneh življenja, saj v Sloveniji izvajamo le meritve OAE. Za novorojence, ki so bili takoj po rojstvu hospitalizirani v enoti za intenzivno terapijo, izvajamo poleg OAE tudi presejalno APMD preiskavo. Ta meri skupno delovanje ZSC in NSC. Ker je ZSC petkrat več kot NSC, OAE ne zazna okvare NSC. Izrazi se le ob hkrati okvari ZSC, kar pomeni pri novorojencu popolno gluhotu. V 10 % popolne gluhotu najdemo hkratno AN. Ostale primere AN pri novorojencih ciljano iščemo pri dojenčkih po hospitalizaciji v enotah intenzivne terapije, ker je znano, da je pri njih več okvar sluha kot v splošni populaciji novorojencev. Pri teh izgubah sluha je AN zastopana kar v 30 %. Pri teh dojenčkih rutinsko izvedemo še APMD preiskavo. Za celotno populacijo novorojencev bi bilo to praktično

neizvedljivo. Ciljano jo iščemo tudi pri dojenčkih z določenimi sindromi oz. hkratnimi okvarami npr. oči in ledvic. Zato je večina diagnoz AN postavljenih šele po prvem ali drugem letu življenja, ko začne okolica opazati UGR malčka. Takrat ciljano začnemo diagnostiko AN (21).

AN je tudi bolezen odraslih oseb, ki v otroštvu niso imele težav. Zanje je značilna triada težav:

- govor slišijo, a ga ne razumejo,
- katerikoli zvok, razen govora, težko slišijo v hrupu, v hrupu je razumevanje govora bistveno slabše kot v mirnem okolju in
- težavo jim predstavlja lokalizacija zvoka.

Vzrokov za nastanek AN v odrasli dobi je več, manj je genetskih, več je starostno-degenerativnih. Genetski vzroki so tisti, ki so zelo blago izraženi in jih je mladostnik lahko še kompenziral. AN spremlja odrasle tudi pri nekaterih nevrodegenerativnih obolenjih (demielinizacije, nevropatije).

Klinična slika se tako pri odraslih kot pri otrocih razlikuje glede na to, ali je okvara na sinapsi ali na živcu. Pri okvari sinapse je večja težava poslušanje v hrupu, pri okvari sinapse je večja težava že v okolju brez hrupa v ozadju oz. ne glede na okoliščine, v katerih posameznik posluša (22).

DIAGNOSTIKA

Približno 60 % bolnikov ima težjo izgubo sluha, zato otrokom z največjimi okvarami sluha, ki nujno potrebujejo čimprejšnjo rehabilitacijo, odkrijemo okvaro že takoj po rojstvu s presejalno preiskavo OAE (23).

Osnovne diagnostične metode predstavljajo meritve OAE, akustičnega refleksa *musculus stapedius* (angl. *acoustic musculus stapedius reflex*, ASR), APMD in ADG.

Otoakustične emisije

OAE so zvočni signal, ki ga ustvarja gibanje ZSC v lateralni smeri (slika 2). Signal ima izredno majhno energijo, ki je z razpoložljivimi merilnimi napravami nismo

sposobni meriti. Zato moramo ZSC dodatno spodbuditi v njihovem gibanju z dovajanjem zvočne energije skozi sluhovoda, da dosežemo merljive vrednosti. Energijo lahko dovajamo na dva načina: s tranzitorno stimulacijo (angl. *transitory otoacoustic auditory emissions*, TOAE) in s stimulacijo s hkratnima tonoma dveh različnih zvočnih frekvenc (angl. *distortion product otoacoustic emissions*, DPOAE) (24).

Metoda je primerna samo za oceno stanja ZSC. NSC je petkrat manj in je zaznavanje njihove energije težje, zato se poslužujemo metode rarefikacije in kondenzacije med elektrofiziološkimi meritvami oz. APMD. Pri nekaterih genetskih boleznih se še dodatno zniža število ZSC. Takrat postanejo sicer pozitivne OAE negativne (25).

Refleks *musculus stapedius*

ASR predstavlja objektivni način ocene delovanja srednjega ušesa, obraznega živca in slušnoravnotežnega živca. S to metodo ocenjujemo stopnjo disinchronije zvočnega signala in delovanje obraznega živca in slušnoravnotežnega živca. Če katerikoli od teh

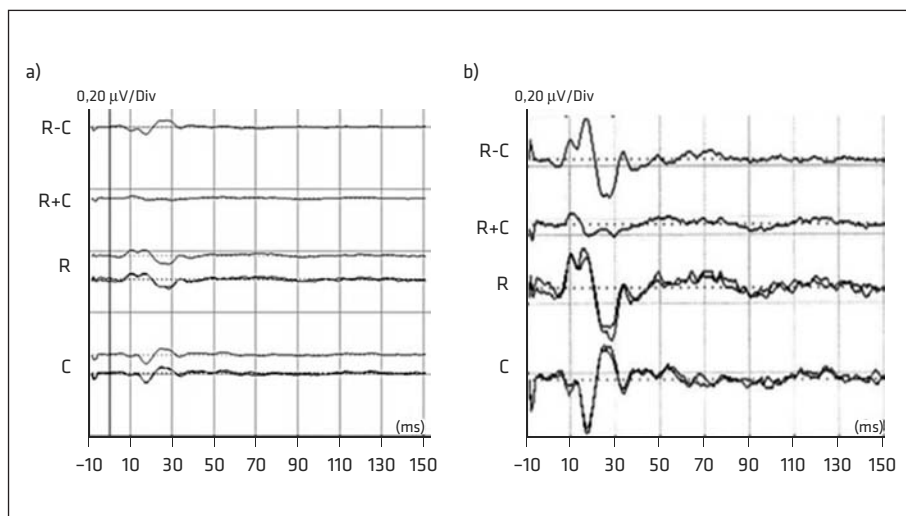
dveh živcev ne deluje, je refleks negativen (26). Prav tako je negativen pri AN.

Avditorni potenciali možganskega debela

APMD je elektrofiziološka metoda, s katero ocenjujemo stanje slušne poti od notranjega ušesa do možganov in stopnjo sinhronizacije (slika 1). Uporablja se zadnjih 50 let in nam omogoča prepoznavo naglušnih novorojenčkov in določanje stopnje okvare sinhronizacije. Od vseh novorojenčkov z okvaro sluha jih ima 15 % tudi okvaro sinhronizacije oz. AN (27).

Sinhronizacija prenosa živčnega signala je motena tudi pri nekaterih nevroloških boleznih, zato so elektrofiziologi našli način za razlikovanje med periferno in osrednjo AN. Osrednja AN pomeni okvaro procesiranja zvoka, ki je že prišel v možgane preko normalne sinhronizacije oz. normalnih sinaps in se v področju možganskih sinaps napačno procesira (17, 28).

Razlika med periferno in osrednjo napačno procesiranjem zvočnega signala je v rezultatih elektrofiziološke meritve v področju



Slika 1. Prikazan je tipičen izvid avditornih potencialov možganskega debela pri novorojenčku iz enote intenzivne terapije. Levo (a) je prikazan rezultat bolnika z avditorno nevropatijo, desno (b) je prav tako avditorna nevropatija, a blažje stopnje. µV – mikrovolt, Div – ločen (angl. *diversed*), ms – milisekunda.

prvega vala pri APMD preiskavi. Pri osrednji napaki procesiranja namreč ostane vidna elektrofiziološka aktivnost kohlearnih mikrofonikov, ki jih oddajajo normalne ZSC in NSC. Prav tako se lahko zazna ostale tipične vale, a imajo vsi podaljšano latenco pojavljanja. Ostali značilni vali za APMD preiskavo so drugi, tretji, četrti in peti val. Vsak predstavlja po eno anatomsko področje na poti procesiranja zvoka od notranjega ušesa do možganov. Vsak ima svoj tipično časovni interval pojavljanja (latenco) in velikost (amplitudo). Če so poškodovane NSC, ni amplitude, če so poškodovani nevroni, pa je časovni interval podaljšan oz. je latenca daljša.

Avdiogram

ADG je ocena stanja slušne poti, ki jo določajo ZSC (slika 2). Del poti in meritev sta odvisna predvsem od subjektivne zaznave preiskovanca. Zato lahko pri AN dobimo številne zelo različne rezultate v daljšem časovnem obdobju. Kljub veliki variabilnosti vendarle obstaja za AN značilen temeljni vzorec, ki ima značilno okvaro sluha v tonih nižjih frekvenc, višje frekvence pa so bolj ohranjene. Poleg variabilnosti in neskladnosti s subjektivnimi pacientovimi težavami ima ADG še eno pomanjkljivost, in sicer njeno neuporabnost pri osebah, mlajših od štirih let, saj je preiskava subjektivna in odvisna od sodelovanja pacienta. Sodelovanje otrok do četrtega leta starosti je večinoma slabše.

Pri osebah te starosti se poslužujemo dveh metod, ki sta prav tako subjektivni in temeljita na opazovanju otroka, medtem ko predvajamo zvok v prosto polje okrog njega (angl. *behavioral observation audiometry*, BOA) ali preko slušalk na ušesa, ločeno levo in desno (angl. *visual reinforcement audiometry*, VRA) (29).

Slušni odziv v ustaljenem stanju

Slušni odziv v ustaljenem stanju (angl. *auditory steady state responses*) je objektivna avdiološka metoda za oceno stanja praga

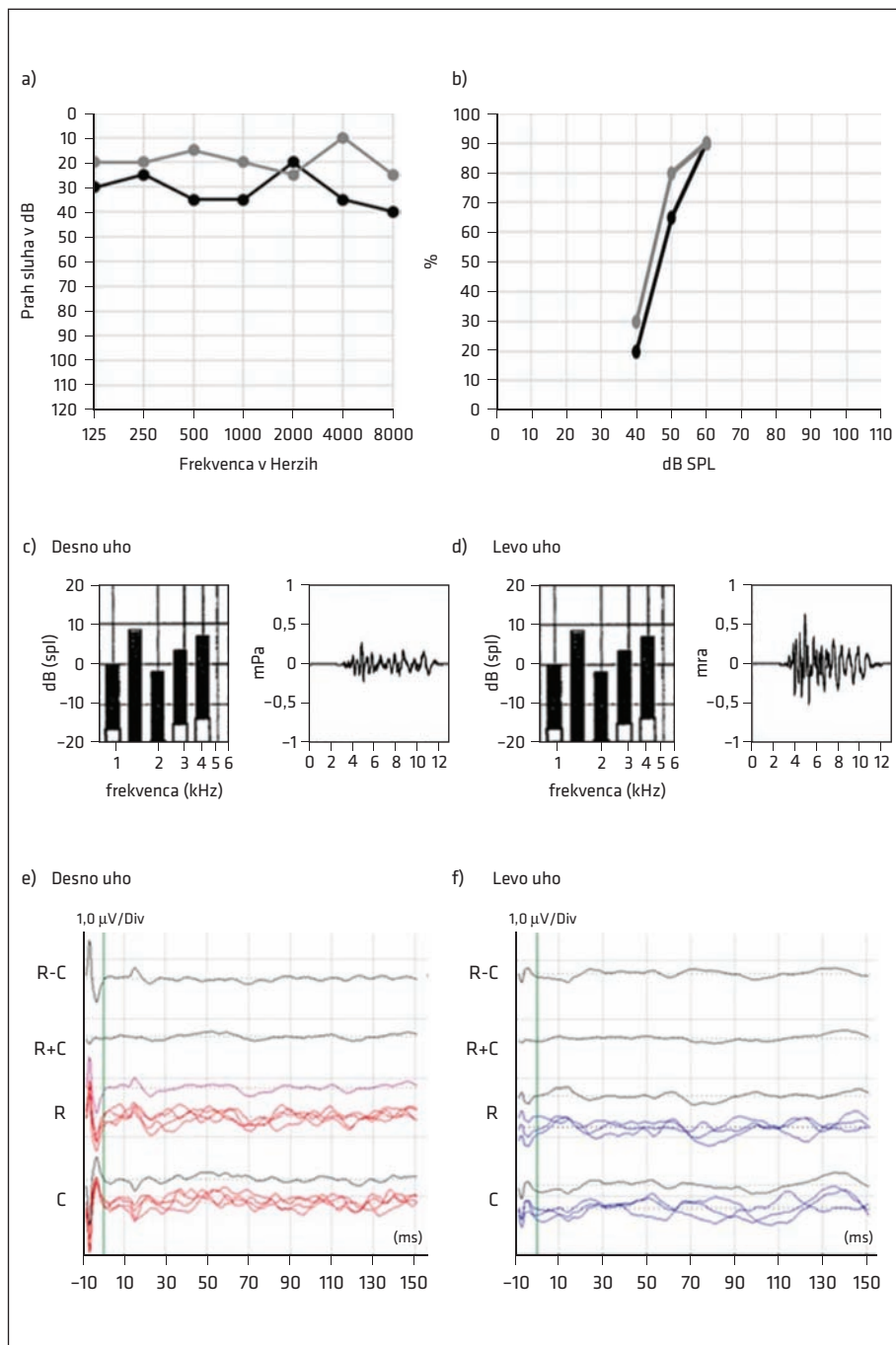
sluha pri različnih jakostih in frekvencah zvoka. Skozi slušalke v sluhovodih dovajamo ponavljajoče se zvočne dražljaje in ob tem merimo možgansko električno aktivnost. Merimo preko elektrod, ki jih namestimo na bolnikovo glavo, podobno kot pri meritvah elektroencefalografije (EEG). Izmerjene vrednosti možganskih aktivnosti ob dovajanju zvoka računalnik analizira in pretvori v graf. Graf je zelo podoben grafu pri določanju praga sluha. Preiskava je neinvazivna in neboleča, največkrat namenjena dojenčkom in majhnim otrokom, ki še niso sposobni sodelovanja pri klasičnem določanju praga sluha z ADG. Prav tako je metoda uporabna za osebe, ki pri preiskavi ne morejo zanesljivo sodelovati. Rezultat meritve je samo približek resničnega stanja, a vseeno pomaga pri odločitvah glede zdravljenja okvare sluha (30).

Govorna avdiometrija

Govorna avdiometrija je preiskava sluha, kjer pacientu preko slušalk dovajamo besede različnih frekvenc in jakosti; pri ADG dovajamo posamične tone. Zato je bolj podobna vsakodnevnim situacijam, ki jim je pacient izpostavljen in bolje oceni dejansko vsakodnevno funkcioniranje. Besede, ki jih pri testu uporabljamo, so standardizirane. Predvajajo se v različnih jakostih in na koncu preiskave dobimo naslednje podatke:

- prag razumevanja govora (v dB) – izražena je jakost v dB, pri kateri pacient razume 50 % besed,
- razločnost govora (v %) – pove odstotek pravilno ponovljenih besed in
- krivuljo razločnosti govora (kombinacija % in dB) (31).

Na osi x so po vrsti jakosti predvajanih besed v dB od najmanjših do največjih jakosti, na osi y pa je vrisan odstotek pravilno razumljenih besed. Normalna krivulja je zelo strma in ima vrh na 100 %, pri AN se ne dviga strmo, doseže plato in sega precej pod 100 % (32).



Slika 2. Prikaz rezultatov diagnostičnih preiskav za potrditev avditorne nevropatije. Na slikah so prikazane različne diagnostične metode: (a) audiogram, (b) govorna avdiometrija, (c) otoakustične emisije desnega ušesa, (d) otoakustične emisije levega ušesa, (e) avditorni evocirani potenciali desnega ušesa, (f) avditorni evocirani potenciali levega ušesa. dB – decibel, SPL – nivo zvočnega tlaka (angl. *sound pressure level*), kHz – kilo Herz, Div – ločen (angl. *diversed*), μ V – mikrovolt, ms – milisekunda.

Če pri obolelih z AN primerjamo kri-vulji prazne tonske avdiometrije in govorne avdiometrije, sta si zelo različni. Prag slišnosti je nesorazmerno boljši, kot je prag razločnosti govora. Pacient kljub dovolj glasnemu govoru in dokaj dobremu sluhu razume zelo malo, pri AN od 10–30 % besed (33).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje AN je zelo zahtevno, ker nobena metoda zdravljenja ali pripomoček v celoti ne pomagajo. Cilj rehabilitacije je, da s pomočjo slušnih pripomočkov zaobidemo okvarjeno sinapso pri prenosu zvoka. Slušni aparati so pri tem nekoliko manj uspešni, saj zvok le ojačajo in pri tem okvarjenih sinaps ne zaobidejo, zato so primer-ni le za lažje oblike AN (23).

Druga oblika rehabilitacije, ki je nekoliko uspešnejša, poteka s polževimi vsadki in je rezervirana le za obliko AN z okvaro na presinaptičnem nivoju. Uspeh vstavitve polževega vsadka je namreč odvisen, od tega katera struktura v sinapsi je okvarjena. Pacienti z mutacijami genov presinaptičnih okvar (*OTOF*, *SLC17A8*, *CACNA1D*, *CABP2*) imajo boljšo rehabilitacijo sluha s polževimi vsadki kot tisti z mutacijo postsinaptičnih genov (*OPA1*, *DFNB59*, *AIFM1*, *DIAPH3*) (24).

Pri AN, ki je posledica okvare SŽ in ne sinapse, polžev vsadek ne pomaga, ker se z njim ne da vplivati na sinhronizacijo signala po okvarjenem živcu. Rehabilitacija praktično ni možna (25).

Genetsko zdravljenje velja za eno najobetavnejših možnosti za zdravljenje AN (26). V zadnjih letih se izvajajo intenzivne raziskave na področju okvare gena otoferlina z obetavnimi rezultati.

ZAKLJUČEK

AN predstavlja zelo zapleteno klinično sliko, zato zahteva natančno diagnostiko z elektrofiziološkimi preiskavami. Predvsem moramo nanjo pomisliti pri presejanju sluha pri novorojenčkih. Marsikaterega otroka smo tako izpustili in smo na obolenje sluha pomislili šele pri njegovem UGR.

Šele v zadnjih letih se v strokovni literaturi srečujemo s pojmom AN kot samostojne bolezni notranjega ušesa. Njeno preučevanje je še posebej zanimivo zaradi vedno novih dognanj v genetiki zaradi odkritij novih genov. Z določanjem genov se odpirajo nove možnosti zdravljenja, ki jih je pri AN malo. V zadnjih letih smo začeli povezovati težave otrok z UGR s prej nerazložljivimi izvidi APMD. Čeprav je AN vse bolj opredeljena bolezen, so možnosti zdravljenja še vedno omejene in nezadostno raziskane.

LITERATURA

1. Lieu JEC, Kenna M, Anne S, et al. Hearing loss in children: A review. *JAMA*. 2020; 324 (21): 2195–205. doi: 10.1001/jama.2020.17647
2. Burdo S, Di Berardino F, Bruno G. Is auditory neuropathy an appropriate term? A systematic literature review on its aetiology and pathogenesis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021; 41 (6): 496–506. doi: 10.14639/0392-100X-N0932 Erratum in: *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2022; 42 (1): 97. doi: 10.14639/0392-100X-N0932-EC
3. Harrison RV. Models of auditory neuropathy based on inner hair cell damage. In: Sininger YS, Starr A, eds. *Auditory neuropathy: A new perspective on hearing disorders*. Albany, NY: Singular Thompson Learning; 2001. p. 51–66.
4. Lasak JM, Allen P, McVay T, et al. Hearing loss: Diagnosis and management. *Prim Care*. 2014; 41 (1): 19–31. doi: 10.1016/j.pop.2013.10.003
5. Hood LJ. Auditory neuropathy/auditory synaptopathy. *Otolaryngol Clin North Am*. 2021; 54 (6): 1093–100. doi: 10.1016/j.otc.2021.07.004
6. Hood LJ. Auditory neuropathy/dys-synchrony disorder: Diagnosis and management. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015; 48 (6): 1027–40. doi: 10.1016/j.otc.2015.06.006
7. Chou R, Dana T, Bougatsos C, et al. Screening for hearing loss in adults ages 50 years and older: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force [internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Mar. Report No.: 11-05153-EF-1. PMID: 21542547.
8. Hecox K, Galambos R. Brain stem auditory evoked responses in human infants and adults. *Arch Otolaryngol*. 1974; 99 (1): 30–3. doi: 10.1001/archotol.1974.00780030034006
9. Leonardis L, Zidar J, Peterlin B. Bolezen Charcot-Marie-Tooth. *Zdrav Vest* 2003; 72: 519–26.
10. Berry H, Briant TD, Winchester BT. Electrophysiologic assessment of the lower portion of the auditory pathway in the human subject. A preliminary report on auditory evoked eighth nerve and brain stem potentials including their relation to the electrocochleogram. *J Otolaryngol*. 1976; 5 (1): 3–11.
11. Penido RC, Isaac ML. Prevalence of auditory neuropathy spectrum disorder in an auditory health care service. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013; 79 (4): 429–33. doi: 10.5935/1808-8694.20130077
12. Muthukumar R, Vighnesh SS, Thenmozhi K. Prevalence and auditory characteristics of auditory neuropathy spectrum disorders in adult population with sensorineural hearing loss; A hospital based study in South India. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023; 75: 1906–11. doi: 10.1007/s12070-023-03766-6
13. Mahomva C, Liu YC, Raol N, et al. Diagnosis of auditory neuropathy spectrum disorder in the neonatal intensive care unit population. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022; 166 (5): 964–9. doi: 10.1177/01945998211029836
14. Kaga K, Nakamura M, Shinogami M, et al. Auditory nerve disease of both ears revealed by auditory brainstem response, electrocochleography and otoacoustic emissions. *Scand Audiol*. 1996; 25 (4): 233–8. doi: 10.3109/01050399609074960
15. Zeng GF, Oba S, Garde S, et al. Temporal and speech processing deficits in auditory neuropathy. *Neuroreport*. 1999; 10 (16): 3429–35. doi: 10.1097/00001756-199911080-00031
16. Fuchs PA. Time and intensity coding at the hair cell's ribbon synapse. *J Physiol* 2005; 566 (Pt 1): 7–12. doi: 10.1113/jphysiol.2004.082214
17. Nayagam BA, Muniak MA, Ryugo DK. The spiral ganglion: Connecting the peripheral and central auditory systems. *Hear Res* 2011; 278 (1–2): 2–20. doi: 10.1016/j.heares.2011.04.003
18. Huang Y, Yang J, Duan M. Auditory neuropathy: From etiology to management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Oct 1; 30 (5): 332–8. doi: 10.1097/MO0.0000000000000829.
19. Fontenot T.E., Giardina C.K., Teagle H.F., et al. Clinical role of electrocochleography in children with auditory neuropathy spectrum disorder. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017; 99: 120–27. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.05.026
20. Chandan HS, Prabhu P. Audiological changes over time in adolescents and young adults with auditory neuropathy spectrum disorder. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015; 272 (7): 1801–7. doi: 10.1007/s00405-015-3505-0
21. Ehrmann-Müller D, Cebulla M, Rak K, et al. Evaluation and therapy outcome in children with auditory neuropathy spectrum disorder (ANSO). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019 Dec; 127: 109681. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109681.
22. Wynne DP, Zeng FG, Bhatt S, et al. Loudness adaptation accompanying ribbon synapse and auditory nerve disorders. *Brain* 2013; 136 (Pt 5): 1626–38. doi: 10.1093/brain/awt056
23. Rance G, McKay C, Grayden D. Perceptual characterization of children with auditory neuropathy. *Ear Hear*. 2004; 25 (1): 34–46. doi: 10.1097/01.AUD.000011259.59690.B8
24. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am*. 1978; 64 (5): 1386–91. doi: 10.1121/1.382104

25. Uus K. Transient auditory neuropathy in infants: How to conceptualize the recovery of auditory brain stem response in the context of newborn hearing screening? *Semin Hear.* 2011; 32: 123–8. doi: 10.1055/s-0031-1277233
26. Borg E. On the neuronal organization of the acoustic middle ear reflex. A physiological and anatomical study. *Brain.* 1973; 49 (1): 101–23. doi: 10.1016/0006-8993(73)90404-6
27. Raveh E, Buller N, Badrana O, et al. Auditory neuropathy: Clinical characteristics and therapeutic approach. *Am J Otolaryngol.* 2007; 28 (5): 302–8. doi: 10.1016/j.amjoto.2006.09.006
28. Berlin CI, Bordelon J, StJohn P, et al. Reversing click polarity may uncover auditory neuropathy in infants. *Ear Hear.* 1998; 19 (1): 37–47. doi: 10.1097/00003446-199802000-00002
29. Bonino AY, Ramsey ME, McTee HM, et al. Behavioral assessment of hearing in 2- to 7-year-old children: Evaluation of a two-interval, observer-based procedure using conditioned play-based responses. *Am J Audiol.* 2019; 28 (3): 560–71. doi: 10.1044/2019_AJA-19-0004
30. Korczak P, Smart J, Delgado R, et al. Auditory steady-state responses. *J Am Acad Audiol.* 2012; 23 (3): 146–70. doi: 10.3766/jaaa.23.3.3
31. Coene M, van der Lee A, Govaerts PJ. Spoken word recognition errors in speech audiometry: A measure of hearing performance? *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 932519. doi: 10.1155/2015/932519
32. Bexelius C, Honeth L, Ekman A, et al. Evaluation of an internet-based hearing test--comparison with established methods for detection of hearing loss. *J Med Internet Res.* 2008; 10 (4): e32. doi: 10.2196/jmir.1065
33. Hoppe U, Hast A, Hocke T. Sprachverstehen mit Hörgeräten in Abhängigkeit vom Tongehör [Speech perception with hearing aids in comparison to pure-tone hearing loss]. *HNO.* 2014; 62 (6): 443–8. doi: 10.1007/s00106-013-2813-1. PMID: 24633376.
34. Pham NS. The management of pediatric hearing loss caused by auditory neuropathy spectrum disorder. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 25 (5): 396–9. doi: 10.1097/MO0.0000000000000390.
35. Shearer AE, Hansen MR. Auditory synaptopathy, auditory neuropathy, and cochlear implantation. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2019; 4: 429–40. doi: 10.1002/liv2.288
36. Breneman AI, Gifford RH, Dejong MD. Cochlear implantation in children with auditory neuropathy spectrum disorder: Long-term outcomes. *J Am Acad Audiol.* 2012; 23 (1): 5–17. doi: 10.3766/jaaa.23.1.2
37. Saidia AR, Ruel J, Bahloul A, et al. Current advances in gene therapies of genetic auditory neuropathy spectrum disorder. *J Clin Med.* 2023;12 (3): 738. doi: 10.3390/jcm12030738