

5 Diskussion

5.1 Prävalenz des LEDS

Die ermittelte Prävalenz einer seltenen Erkrankung, wie sie die Missbildungen des Innenohres darstellen, hängt in hohem Maße von der gewählten Studienpopulation ab. Die radiologische Erstbeschreibung des erweiterten Aquaeductus vestibuli erfolgte an unselektionierten Patientenkollektiven, die ohne konkreten Missbildungsverdacht eine radiologische Diagnostik erhielten. Bei diesen Patienten fand man eine Prävalenz von 0,71 - 2,3% [29, 69, 110, 111]. Casselman et al. [20] ermittelten 1996 in einer MRT-Studie eine Häufigkeit von 1,7%. Wenn hochselektionierte Patientengruppen, zumeist Kinder mit Missbildungsverdacht, oder Patienten zur Vorbereitung eines Cochlea-Implantats untersucht werden, liegt die Prävalenz des LEDS höher: 13,8% [3]; 8,1% [85]; 12,8% [71]; 7,2% [83]. Diese Ergebnisse stimmen mit der Prävalenz von 10% in unserem hochselektionierten Patientengut, welches gezielt zur Missbildungsdiagnostik überwiesen wurde, überein.

Wie in anderen Studien ist das weibliche Geschlecht häufiger betroffen als das männliche. Das Verhältnis liegt in dieser Arbeit bei 2,4:1. Jackler und de la Cruz [50] berichteten über ein Verhältnis von 2:1, Madden et al. [71] von 1,5:1 und Okumura et al. [83] von 3:1.

Der Anteil der unilateralen Fälle in unserer Arbeit betrug 35% übereinstimmend mit den Ergebnissen der meisten epidemiologischen Studien, die zwischen 20% und 40% ergaben [3, 71, 83, 110, 118]. Lediglich Jackler und de la Cruz fanden eine niedrige Rate von 6% unilateraler Fälle [50].

5.2 Radiologische Methoden in der Diagnose des LEDS

Bei ca. 20% aller Patienten mit einer SNHL, die radiologisch mit Schnittbildverfahren untersucht werden, findet man pathologische Veränderungen, unter denen, neben postentzündlichen Veränderungen, die Innenohrmissbildungen die häufigsten Befunde darstellen [61,85]. HR-CT und MRT haben die Tomographie abgelöst und sind als radiologische Standarduntersuchungen bei der Diagnostik der Innenohrmissbildungen anerkannt.

5.2.1 Computertomographie

In der CT mit axialer Schichtführung ist der Aquaeductus vestibuli, bedingt durch den hohen Kontrast zwischen Weichteilgewebe und Knochen und die hohe örtliche Auflösung bei Anwendung von dünnen Schichten kleiner oder gleich 1 mm, problemlos abgrenzbar und seine pathologische Erweiterung eindeutig diagnostizierbar.

Valvasorri und Clemis [110] definierten den Aquaeductus vestibuli in der Polytomographie bei einer Weite von 1,5 mm im anterior - posterioren Durchmesser als erweitert. Der von diesen Autoren gewählte Messpunkt im absteigenden Schenkel korreliert mit dem in der CT gewählten Messpunkt auf halber Strecke zwischen dem Crus commune und der Apertura externa, wie auf semisagittalen Sekundärrekonstruktionen reproduziert werden kann [89].

Obwohl in einigen älteren Studien ein Grenzwert von 2 mm verwendet wurde [3, 50], beziehen sich die Studien der letzten 10 Jahren im Zuge der Standardisierung der CT mit einer akquirierten Schichtdicke von 1 mm oder weniger auf einen Grenzwert von 1,5 mm [25,65,71,107,118]. Als zweiter Messpunkt kann die Weite der Apertura externa in die Betrachtung einbezogen werden, die ab einer Größe von 2 mm als pathologisch erachtet wird [67,71].

Die in dieser Untersuchung als pathologisch gewertete Weite von gleich oder größer 1,5 mm am Mittelpunkt zwischen Crus commune und der Apertura externa steht in Übereinstimmung mit der histopathologischen Studie von Wibrand [115], der eine normale Weite des Aquaeductus vestibuli von 0,4 - 1,0 mm beschrieb sowie der radiologischen Arbeit von Madden et al. [71]. Sie untersuchten 66 Felsenbeine ohne klinischen Anhalt für eine Hörstörung im CT und fanden eine normale Größe des Aquaeductus vestibuli mit einem Mittelwert von $0,4 \pm 0,26$ mm am Messpunkt zwischen Crus commune und Apertura externa und eine Weite der Apertura externa von $1,08 \pm 0,45$ mm. Die Autoren schlossen in dieser Analyse außerdem erstmals Fälle mit einem grenzwertig großen Aquaeductus vestibuli ein. Diese Borderline-Patienten waren durch eine Weite des Aquaeductus vestibuli im Mittelpunkt von 1,0 - 1,5 mm und oder an der Apertura externa von 1,5 - 1,9 mm gekennzeichnet. Bei grenzwertigen Befunden an beiden Messpunkten bestand klinisch eine signifikante SNHL im Vergleich zu Fällen mit unauffälligem CT-Befund. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein grenzwertig großer Aquaeductus vestibuli in der CT mit einer signifikanten SNHL verbunden ist und dass diese Patientengruppe einer stärkeren Beachtung bedarf.

In unserer Studie betrug die Größe des Aquaeductus vestibuli am Mittelpunkt in der CT durchschnittlich 2,84 mm, an der Apertura externa 6,35 mm. Damit können beide Maße als Marker des LEDS herangezogen werden, wobei die Apertura externa den besser reproduzierbaren Messwert darstellt.

Der extraossäre Anteil des Saccus endolymphaticus beim LEDS stellt sich in der CT auf Grund des geringen Weichteilkontrastes zum Cerebellum und zu den duralen Räumen und der ausgeprägten Aufhärtungsartefakte durch Knochenüberlagerung im Bereich der hinteren Schädelgrube nicht dar. Lediglich Hirsch et al. [45] wiesen einen voluminösen extraossären Saccus endolymphaticus in der CT nach, die Abgrenzung zum isodensen duralen Raum gelang durch eine intravenöse Kontrastmittelgabe. Eine solche Kontrastmittelgabe ist aber zur Diagnostik der Innen- und Mittelohrmissbildungen nicht indiziert und gehört nicht zum Standarduntersuchungsprotokoll.

5.2.2 Magnetresonanztomographie

Zur Frage der Darstellbarkeit des normalen Ductus endolymphaticus in der MRT existieren in den publizierten Studien differente Ergebnisse. Diese Unterschiede sind durch die heterogene Untersuchungstechnik hinsichtlich der eingesetzten Spulen (Oberflächenspule vs. zirkular polarisierte Kopfspule), der gewählten Schichtdicke und Sequenzen erklärbar. Beide Aspekte beeinflussen in hohem Maße die erreichbare Ortsauflösung. Übereinstimmend kann konstatiert werden, dass möglichst stark T2- oder T2* gewichtete Sequenzen in dünnen Schichten von maximal 1 mm Dicke in der Missbildungdiagnostik des Felsenbeines eingesetzt werden müssen [62, 63, 99]. In T1 gewichteten Sequenzen ist der Ductus endolymphaticus nicht abzugrenzen, eine Kontrastmittelgabe erbringt keinen Informationsgewinn [76].

Die Ergebnisse von Eberhardt et al. [28], die unter Verwendung einer zirkular polarisierten Kopfspule an einem 1,0-Tesla-Scanner bei 20 gesunden Probanden den Nachweis sowohl des Ductus als auch des Saccus endolymphaticus in allen Fällen erbrachten, konnten in nachfolgenden Studien nicht bestätigt werden.

Dahlen et al. [25] wiesen in einer Untersuchung von gesunden Probanden bei 88 FB den Ductus endolymphaticus in 78% mit einer mittleren Größe von 0,8 mm nach (2/1 mm überlappende Schichten, Oberflächenspule, FSE und CISS Technik). In keinem Fall konnte der extraossäre Saccus endolymphaticus visualisiert werden. Harnsberger et al. [43] untersuchten bei asymptomatischen Patienten 76 FB mit einer T2 FSE-Sequenz und einer Oberflächenspule. Sie zeigten, dass der Ductus

endolymphaticus in 25% nicht zu identifizieren war. Phelps et al. [90] fanden bei der Analyse von 10 gesunden FB unter Routine-MRT Bedingungen keine Darstellung des Ductus - oder Saccus endolymphaticus. Sie vermuteten, dass der flüssigkeitsgefüllte Raum in diesen Fällen zu schmal ist und Suszeptibilitätsartefakte zu Überlagerungen führen. Außerdem muss in diese Betrachtung einbezogen werden, dass es sich beim normalen Saccus endolymphaticus nicht um einen solitären flüssigkeitsgefüllten Hohlraum handelt, sondern um schmale mit Bindegewebe verbundene Kanäle, die Fibrosierungsvorgängen unterliegen können [4, 96] und möglicherweise dadurch dem Nachweis im MRT entgehen. Bei Verwendung von Schichtdicken von 3 mm (T2 SE Sequenz) auch unter der Verwendung von einer Oberflächenspule kann der normale Ductus endolymphaticus nicht dargestellt werden [82].

Die in unserer Studie verwendete CISS-Sequenz ist als Goldstandard in der Felsenbein-MRT-Diagnostik etabliert [63]. Der sehr unterschiedliche T2-Signalcharakter von Flüssigkeit und Weichteilgewebe führt in dieser Sequenz zu einer exzellenten Darstellung der von Liquor umspülten Nerven und des mit Flüssigkeit gefüllten häutigen Labyrinthes. Eine hohe Ortsauflösung wird durch das sehr gute Signal-zu-Rausch-Verhältnis trotz Verwendung dünner Schichten erreicht. Die Untersuchung der Patienten in einer zirkular polarisierten Kopfspule an einem 1,5-Tesla-Gerät entspricht der Routinediagnostik von Felsenbeinmissbildungen an einem Referenzzentrum. Damit können in einem Untersuchungsgang und in einer vertretbaren Untersuchungszeit neben der Felsenbeindiagnostik Informationen über den Gesamtbefund der Groß- und Kleinhirnstrukturen gewonnen werden. Die Notwendigkeit zur Verwendung von speziellen Oberflächenspulen, insbesondere hinsichtlich der Gewinnung therapeutisch relevanter Informationen, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht gegeben.

Im gesunden Kollektiv ist der Ductus endolymphaticus und der intraossäre Saccus endolymphaticus bei Verwendung unserer Untersuchungstechnik nur in einem geringen Teil der Fälle abgrenzbar. Koesling et al. [62] wiesen unter ähnlichen Bedingungen diese Strukturen als schmale Linie nur zu 20% bei 56 Patienten in der MRT nach (Kopfspule, CISS, 0,7 mm Schichtdicke). Phelps et al. [89] stellten im Bereich des extraossären Saccus endolymphaticus niedrige Signalintensitäten fest und diskutierten diese im Zuge von Fibrosierungsvorgängen. Es ist somit denkbar, dass solche Phänomene auch im intraossären Abschnitt vorliegen können, die dem radiologischen Nachweis aber derzeit noch entgehen.

Der extraossäre Saccus endolymphaticus ist mit keiner MRT-Technik bei gesunden Probanden nachzuweisen.

In unserer Patientengruppe fanden wir in allen Fällen eine grundlegende Übereinstimmung der Diagnose des LEDS in der CT und MRT mit einer Ausnahme (siehe 5.2.3).

Der in der CT gemessene Durchmesser des Aquaeductus vestibuli war in der Regel größer als der, der in der MRT gemessene Durchmesser des Ductus endolymphaticus. Ursachen dafür können im Studiendesign und im Untersuchungsmodus gesehen werden. Die vorliegenden MRT und CT wurden retrospektiv, über einen langen Zeitraum betrachtet, analysiert. Eine exakt identische Untersuchung (Angulierung der Schichtebene) kann nicht vorliegen. Außerdem erscheint es schwierig, bei den vorliegenden Messverhältnissen in Pixelgröße, einen exakt identischen Messpunkt zu definieren. Dies wäre nur durch eine prospektive Fusionierung von MRT- und CT-Daten möglich. Diskutiert wird weiterhin, dass diese Abweichungen durch Suszeptibilitätsartefakte, die in der MRT an Grenzen mit hohen Kontrastunterschieden auftreten, verursacht werden können. Da der Ductus endolymphaticus von Bindegewebe umgeben ist, welches in der CISS-Sequenz von Knochen nicht zu differenzieren ist, muss er in dieser Sequenz schmaler als der Aquaeductus vestibuli im CT-Bild erscheinen.

Der extraossäre Teil des Saccus endolymphaticus war in der MRT in 17 von 19 FB an der Hinterkante des Felsenbeines abzugrenzen. Es zeigte sich ein variabel großer, ovalärer oder sanduhrförmig eingeschnürter Saccus endolymphaticus mit einer hohen Signalintensität in der CISS-Sequenz, welche zum Teil der des Liquors entsprach, teilweise von dieser abwich. Inhomogenitäten innerhalb des Saccus endolymphaticus waren ebenso erkennbar wie auch intraindividuelle Differenzen bei beidseitigem LEDS. Die größte Längs- und Breitenausdehnung in der axialen Ebene wurde mit 28,4 x 13,5 mm (rechts) und 38,6 x 14,7 mm (links) bei der Patientin WL gefunden. Bei zwei Fällen mit unilateralem LEDS war der Saccus endolymphaticus vollständig intraossär lokalisiert.

Okamoto et al. [82] bestätigten eine variable Signalintensität der Flüssigkeit im Saccus endolymphaticus, die sowohl höher, gleich als auch geringer der des Liquor cerebrospinalis war. Bei einem Patienten mit einer Verlaufsserie von mehreren MRT innerhalb eines Jahres fanden die Autoren eine wechselnde Signalintensität. Nagawana et al. [78] untersuchten zwei Patienten mit fluktuierendem Hörverlust und fanden variable Signalintensitäten sowohl bei stabilem Hörvermögen als auch im Hörsturz. Phelps et al. [90] und Okamoto et al. [81] demonstrierten jeweils einen Fall

mit einer sehr niedrigen Signalintensität des Saccus endolymphaticus, die der der Hirnsubstanz glich.

Die hohe Signalintensität der Endolymphe in der T2*-Wichtung ist Ausdruck ihres hohen Wassergehalts. Eine Korrelation der Signalintensität im Saccus endolymphaticus mit dem hohen Eiweißgehalt der Endolymphe beim LEDS, erscheint bei den vorliegenden variablen und inkonsistenten Ergebnissen fraglich. Die in seriellen Untersuchungen nachgewiesenen Schwankungen und Inhomogenitäten zeigen keinen Bezug zur Klinik insbesondere nicht zum Auftreten von Hörstürzen [77].

5.2.3 Diskrepante Befunde zwischen MRT und CT

Diskrepanzen der Messwerte in der MRT und CT, die zur Infragestellung der Diagnose LEDS führten, sind aus der Literatur bekannt.

Dahlen et al. [25] konnten bei 5 von 38 FB mit im CT nachgewiesenen erweiterten Aquaeductus vestibuli keine Korrelation mit den MRT-Befunden herstellen (Oberflächenspule, 1,5-Tesla-Scanner, 2 mm SD mit 1 mm Überlappung). In einem Bildbeispiel demonstrierten die Autoren einen Fall eines auf 2,4 mm dilatierten Aquaeductus vestibuli in der CT. In der MRT war ein klar abgrenzbarer, kontinuierlich verfolgbarer Ductus endolymphaticus mit einer Weite von 1,3 mm dargestellt, auf den damit die gewählten Kriterien des LEDS nicht zutrafen. Harnsberger et al. [43] berichteten über 3 von 16 Patienten mit CT-positiven Befunden, die in der MRT nicht zu bestätigen waren. Alle oben genannten Fälle zeigten klinisch eine sensorineurale Schwerhörigkeit. Beide Autorengruppen diskutierten diese Fälle als CT-falsch positiv.

Im Falle JC mit einer einseitigen mittelgradigen Schwerhörigkeit lag eine ipsilaterale Erweiterung des Aquaeductus vestibuli auf 1,8 mm am Mittelpunkt und an der Apertura externa auf 3,0 mm in der CT vor und entsprach den gewählten Einschlusskriterien. In der MRT war der Ductus endolymphaticus mit 1,0 mm messbar und wich damit von den Einschlusskriterien ab. Der extraossäre Saccus endolymphaticus war nicht nachzuweisen. Unter Berücksichtigung der histopathologischen Studien [59, 93, 115], in denen die Weite des Aquaeductus vestibuli bei Gesunden in keinem Fall den Wert von 1,5 mm erreichte, ordneten wir diesen Fall nicht als CT-falsch positiv sondern als MRT-falsch negativ ein und diagnostizierten ein unilaterales LEDS.

Unserer Meinung nach widerlegt die MRT einen CT-positiven Fall nicht, da schon im Normalfall der Ductus endolymphaticus in der MRT schlechter darzustellen ist als der Aquaeductus vestibuli in der CT. Eine direkte Vergleichsstudie von MRT und Histopathologie wurde bisher nicht publiziert.

Drei Autoren berichten über jeweils einen Fall mit einem nicht dilatierten Aquaeductus vestibuli in der CT bei gleichzeitigem Nachweis eines voluminös dilatierten, fast vollständig extraossär liegenden Saccus endolymphaticus in der MRT [25, 35, 43]. In der Bilddokumentation dieser Fälle ist eine atypische, sehr kurze, nach medial gerichtete Verlaufsform des Aquaeductus vestibuli ersichtlich, welcher im CT nicht dilatiert war, in einem Fall sogar einen obliterierten Aspekt bot. In der MRT war jeweils ein großer extraossärer Saccus endolymphaticus nachweisbar. Die Autoren ordneten diese Fälle als LEDS ein. Dies steht im Einklang mit der Meinung, dass ein radiologisch nachweisbarer extraossärer Saccus endolymphaticus immer als pathologisch anzusehen ist. In unserer Studie fanden wir einen solchen Fall nicht.

5.3 LEDS als alleinige radiologisch nachweisbare Missbildung

Die zunehmende Verbesserung der bildgebenden Methoden durch die Einführung der Spiral-CT mit Schichtdicken im Submillimeterbereich und durch Einsatz optimierter Sequenzen in der MRT führte zu einer subtileren radiologischen Beurteilbarkeit hinsichtlich der Innenohrstrukturen. In einem bis zu zwei Dritteln der Patienten ist das LEDS als alleinige Missbildung nachzuweisen. Der von uns gefundene Anteil von 15 isolierten LEDS bei 28 FB (54%) korreliert mit den publizierten Daten: 52% [3]; 56% [83]; 33% [107]; 61,5% [118].

Obwohl die Literatur eine große Anzahl von Studien mit LEDS Patienten aufweist, gibt es nur drei Studien mit ausschließlich Fällen eines isolierten LEDS ohne assoziierte Missbildungen [67, 50, 65]. Jackler und de la Cruz [50] sowie Levenson et al. [67] charakterisierten ein typisches Krankheitsbild des isolierten LVA (bzw. LEDS) mit einer progredienten sensorineuralen Schwerhörigkeit und forderten, nur in diesem Fall vom einen Syndrom zu sprechen. Den progredienten Hörverlust beobachtet man allerdings auch bei Patienten mit LEDS und assoziierten Missbildungen. Die Frage, ob das LEDS als isolierte Missbildung existiert, ist noch nicht endgültig zu beantworten, ein histopathologischer Nachweis eines solchen Falles steht noch aus.

5.4 Assoziierte Missbildungen

Die Koexistenz des LEDS mit weiteren Innenohrmissbildungen wurde seit der Erstbeschreibung mit variabler Häufigkeit beobachtet, die Frequenz lag dabei in den anfänglichen Studien mit 62% [110] und 89% [29] höher, als in den Studien, die nach der Etablierung der Schnittbildverfahren durchgeführt wurden: 46% [3]; 38,5% [118]; 48% [83]; 67% [107]. Mit diesen Ergebnissen stimmt der von uns gefundene Anteil von 46% LEDS mit assoziierten Missbildungen überein. Im Gegensatz dazu stehen nur die Ergebnisse von Davidson et al. [27], die in 84% bei 73 FB mit LEDS assoziierte Missbildungen fanden. Dieses Ergebnis könnte durch die hohe Anzahl der isolierten Modiolusdefekte von 21% und daraus resultierend, die außergewöhnlich hohe Zahl von Cochleadysplasien von 71%, erklärt werden.

5.4.1 Cochleadysplasien

Die frühen Studien in der Tomographie gaben eine Assoziation von cochleären Missbildungen und LEDS in 15 - 28% der Fälle an [29, 110, 111]. Neuere Studien, die auf der MRT und CT basieren, zeigen einen Anteil von jeweils 21% [83], 26% [118], 46% [107] und 27% [25]. Nur Davidson et al. [27] fanden eine vergleichsweise hohe Häufigkeit von 76%. Die Ausprägung der cochleären Missbildung ist variabel. Milde Formen stellen die Dymorphie und Insuffizienz des Modiolus, außerdem Veränderungen der Achse und der äußeren Kontur der Cochlea dar. Über die Häufigkeit einer defizitären Ausbildung des Modiolus beim LEDS existieren widersprüchliche Angaben in der Literatur. Die Ergebnisse von Lemmerling et al. [66], die in der CT mit Schichtdicken von 2 mm eine Defizit des Modiolus bei allen 39 FB mit LEDS beschrieben, wurden nach breitem Einsatz der MRT relativiert. Nagawana et al. [76] zeigten durch zweidimensionale Messungen, dass der Flächeninhalt des Modiolus bei Fällen mit LEDS bei zwei Drittel der Fälle unterhalb der Norm, bei einem Drittel im Normbereich lag. Wir beobachteten keinen Fall einer isolierten Modiolusdefizität, diese war bei allen Fällen mit einer Cochleadysplasie vergesellschaftet.

Zu den milden Cochleadysplasien zählt die Verschmelzung der mittleren und apikalen Windung im Sinne einer so genannten Mondini-Deformität. Wir fanden diese als am häufigsten nachzuweisende Fehlbildung in 10 von 28 (35%) aller FB. Nach Davidson et al. [27] sind grobe Dymorphien wie zystoide Cochlea oder common cavity mit Aplasie des Modiolus beim LEDS seltener. Sie wurden bei einem

Fünftel aller Cochleadysplasien gefunden. In unserer Serie beobachteten wir nur ein FB mit einer zystoiden Cochlea.

Asymmetrien der Ausformung der Scala tympani und Scala vestibuli sind milde Formen einer Cochleadysplasie und können nur mit der MRT bildgebend nachgewiesen werden. Sie treten häufig zusammen mit anderen Cochleadysplasien auf [27, 87]. Als isoliertes Merkmal werden sie nur in Einzelfällen beobachtet. Davidson et al. [27] wiesen bei nur einem von 73 FB eine isolierte interscalare Dysmorphie nach. In unserer Serie fanden wir diese Modalität nicht isoliert, sondern nur in Zusammenhang mit einer Cochleadysplasie.

5.4.2 Dysplasien des Vestibulum und der Bogengänge

Die Erkenntnis, dass ein LEDS häufiger mit Missbildungen des Vestibulums vergesellschaftet ist, wird durch die vorliegende Studie bestätigt. Wir fanden bei allen Fällen mit einer assoziierten Missbildung (46% aller LEDS) eine Beteiligung des Vestibulums. Dies steht in Übereinstimmung mit Ergebnissen aus der Literatur: 40% [27]; 30% [83]; 31% [25]. Der Grad der Dysplasie erscheint auch hier variabel. Er reicht von der häufigeren milderen Verplumpung bei 11 von 28 (32%) FB mit Dilatation des lateralen Bogenganges bei 7 von 28 (25%) FB bis zu schweren groben Dysplasien, die in zwei Fällen nachzuweisen waren. Bei der Patientin DC war das hochgradig dilatierte, dysmorphe Vestibulum mit dem dilatierten lateralen BG verschmolzen und wies eine breite Verbindung zum inneren Gehörgang auf. Beim Fall WG fanden wir den lateralen BG und anterioren BG dilatiert und verkürzt ausgebildet. Hier stellte sich außerdem eine schwere Cochleadysplasie und ein fehlender Nervus cochlearis heraus. Auch Davidson et al. [27] berichteten über eine Zunahme der Dysplasie des Bogengangssystems im Falle einer höhergradigen Vestibulumdysplasie. Bei zwei FB fanden wir eine Vestibulumdysplasie bei gleichzeitig unauffälliger Darstellung der Cochlea.

5.4.3 Fehlbildungen des N. cochlearis

Die Hypoplasie oder Aplasie des N. cochlearis zählen zu den seltenen aber diagnostisch relevanten Innenohrmissbildungen, die über die Eignung für ein Cochlea-Implantat entscheiden. Sie sind bildgebend nur mittels der MRT zu diagnostizieren.

In Zusammenhang mit einem LEDS existieren Beschreibungen pathologischer Befunde des N. cochlearis nur in Einzelfallberichten [33]. Wir fanden an einem FB mit einer komplexen Innenohrmissbildung eine Aplasie des N. cochlearis.

5.4.4 Mittelohrmissbildungen

In keinem Fall unserer Patienten diagnostizierten wir ein LEDS mit einer ipsilateralen Mittelohrmissbildung. Eine solche Kombination von Innen- und Mittelohrmissbildungen unter Einschluss des LEDS können Patienten mit einem Branchio-Oto-Renalen Syndrom aufweisen [104, 54].

Im Fall WG mit einem unilateralen LEDS kombiniert mit einer schweren einseitigen Innenohrmissbildung (schwere Dysplasie der Cochlea, des Vestibulum, des Bogengangsystems und Aplasie des N. cochlearis) war kontralateral eine Mittelohrmissbildung nachzuweisen. Es zeigte sich eine schwere Atresia auris congenita bei gleichzeitig radiologisch unauffälligem Innenohr. Eine solche Kombination ist aus der Literatur bisher nicht bekannt.

5.5 Klinik

5.5.1 Zeitpunkt der Manifestation und Diagnose der Hörstörung

Der Zeitpunkt der Erstdiagnose der Schwerhörigkeit bei Patienten mit LEDS liegt in der Regel in der frühen Kindheit. Jackler und de la Cruz [50] fanden bei der Analyse von 17 Fällen mit isoliertem LEDS bei 35% das Bestehen der Schwerhörigkeit von Geburt an, 47% erkrankten vor dem 6. Lebensjahr, 6% nach dem 8. Lebensjahr. Zwei Patienten wurden erst im frühen Erwachsenenalter auffällig. Levenson et al. [67] berichteten bei 3 von 12 Kindern über einen prälingualen Beginn, weitere drei Kinder fielen erst durch Untersuchungen im Rahmen eines Schulscreenings auf. Fahy et al. [33] diagnostizierten vier Fälle mit einem LEDS, von denen zwei Fälle im ersten und zweiten Lebensjahr, die zwei weiteren Fälle im 3. Lebensjahr mit einer SNHL symptomatisch waren.

In unserer Serie boten drei Kinder eine prälinguale Manifestation der SNHL mit einer Erstdiagnose im 1. Lebensjahr, bei WI stellte man den Verdacht auf eine Hörstörung im Neugeborenen screening. Bei 9 Fällen wurde die Schwerhörigkeit zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr diagnostiziert. Die drei Kinder, die erst in der späteren Kindheit zwischen dem 7. und 10. Lebensjahr klinisch auffällig wurden, zeigten eine

asymmetrische Hörstörung bei unilateralem LEDS. Die SNHL bei Kindern mit asymmetrischer, unilateraler auch hochgradiger Ausprägung kann lange Zeit klinisch okkult sein und wird oft erst nach einer akuten Verschlechterung oder bei Minderung des Hörvermögens der Gegenseite z. B. im Zuge einer Otitis media auffällig [85, 92]. Über den Beginn der Schwerhörigkeit ist in diesen Fällen keine sichere Aussage zu treffen. Im Gegensatz dazu werden Kinder mit SNHL aus sonstiger oder allgemeiner Ursache zeitiger klinisch manifest und diagnostiziert. Der durchschnittliche Diagnosezeitpunkt einer SNHL bei Kindern in den USA liegt bei 25 Monaten [85]. Die Erstdiagnose einer SNHL in einem späteren Kindesalter könnte damit einen Hinweis auf das Vorliegen eines LEDS geben und sollte Anlass zur Einleitung entsprechender diagnostischer Verfahren sein.

Erstmanifestationen der Schwerhörigkeit beim LEDS im Erwachsenenalter wurden in Einzelfällen beobachtet und stehen oftmals in Zusammenhang mit Schädeltraumata [50, 112]. In unserer Studie fanden wir zwei Frauen, die als Erstmanifestation der Schwerhörigkeit Schwangerschaft und Entbindung angaben. Miyamoto et al. [74] berichten über einen plötzlichen Hörverlust in Zusammenhang mit der Entbindung bei einer Frau.

Ob für das Gesamtleben asymptotische Verläufe vorliegen können, ist nicht bekannt.

Die Ursache des variablen Beginns der Schwerhörigkeit bei einer kongenitalen Missbildung wie dem LEDS war lange Zeit Anlass von Spekulationen. Goevarts et al. [38] vermuteten, dass ein milder prälingualer Hörverlust typisch wäre, der erst später bei Progredienz auffällt. Über neuere Erkenntnisse wird im Kapitel 5.7 Stellung genommen.

In dem vorliegenden Patientenkollektiv fand die radiologische Untersuchung bei nur 5 von 14 Kindern innerhalb der ersten 2 Jahre nach Manifestation der Hörstörung statt. Bei 9 von 14 Kindern lagen im Medianwert 8 Jahre zwischen dem Beginn der Schwerhörigkeit und der radiologischen Diagnose. Eine Ursache für diese zeitliche Verzögerung liegt in 5 Fällen vermutlich im Erstmanifestationszeitpunkt vor 1989 d.h. vor der breiten Einführung von Schnittbildverfahren im mitteldeutschen Raum.

Es ist aber darüber hinaus zu vermuten, dass das Krankheitsbild des LEDS in Deutschland sowohl bei den Radiologen als auch bei den HNO-Ärzten zu wenig bekannt war. So stellt diese Arbeit die erste systematische Untersuchung zum LEDS in Deutschland dar. Casselman et al. [20] berichteten über Diskrepanzen der Befundung in der Missbildungsdiagnostik in peripheren Häusern gegenüber

Referenzzentren insbesondere beim LEDS. In den letzten Jahren haben die Verbesserung der diagnostischen Methoden und die größere klinische Aufmerksamkeit zu einer höheren Detektionsrate des LEDS geführt.

5.5.2 Charakterisierung und Grad der Hörstörung

In unserer Untersuchung wiesen 71% der Ohren mit einem LEDS eine rein sensorineurale Schwerhörigkeit und 25% eine kombinierte Schwerhörigkeit mit einer variabel ausgeprägten Schalleitungskomponente auf. Die Tympanometrie, die eine Aussage zur mechanischen Kopplung und damit über die Funktionsfähigkeit des Mittelohres erlaubt, zeigte in infektfreien Zeiten unauffällige Kurvenverläufe.

Ein Anteil kombinierter Hörstörungen von 17 - 33% ist aus den epidemiologischen Studien bekannt [29, 50, 65, 110]. Goevarts et al. [38] berichteten bei 9 von 10 Fällen mit LEDS über eine Schalleitungskomponente. In 6 dieser Fälle lag eine unauffällige Tympanometrie vor. Die Ursache der Schalleitungskomponente beim LEDS ist derzeit noch unklar. Während Goevarts et al. [38] intraoperativ bei drei Fällen eine unauffällige Ausbildung und Beweglichkeit der Ossikel fanden, berichteten Shirazi et al. [102] in einem Einzelfallbericht über einen Fall mit operativ gesicherter Stapesfixation, bei dem nachträglich radiologisch ein LEDS diagnostiziert wurde. Goevarts et al. [38] fanden zusätzlich das Fehlen des Reflexes am runden Fenster, d.h. die Bewegung des Stapes am ovalen Fenster führte nicht zu einer Auslenkung der Membran im runden Fenster. Die Autoren schlossen aus diesem Befund auf einen intrinsischen Schalleitungsverlust im Bereich der Cochlea. Ein solcher cochleärer Schalleitungsverlust wäre mit einer Elektrocochleographie (ECG) zu belegen. Diese wird auf Grund der Invasivität des Verfahrens aber nicht routinemäßig durchgeführt. Emmet [29] zeigte bei 14 Ohren mit auswertbarer ECG und LEDS in 10 Ohren einen Normalbefund, in 4 Ohren ein vergrößertes negatives Potential. Eine klinische Korrelation zu einem Schalleitungsverlust wurde nicht dargestellt.

Der Schweregrad der Schwerhörigkeit in unserem Patientenkollektiv korreliert gut mit den publizierten Ergebnissen. Es fanden sich zum Zeitpunkt der radiologischen Diagnose überwiegend hochgradige oder an Taubheit grenzende Befunde [3, 50, 65, 67, 71]. Der mittlere Hörverlust im Bereich der Sprachfrequenzen betrug zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und Diagnose der Schwerhörigkeit 67 dB, zum Zeitpunkt der radiologischen Untersuchung 82 dB. Das LEDS ist in der Regel mit einer hochgradigen Schwerhörigkeit verbunden [38, 50, 71]. Die Beobachtungen

von Antonelli et al. [2], die eine Korrelation des radiologischen Ausmaßes des LEDS mit der Schwere des Hörverlustes darstellten, können wir in Übereinstimmung mit anderen Studien [76, 118] aus unseren Daten nicht bestätigen. Es fand sich weder für die Weite des Aquaeductus vestibuli in der CT noch für die Ausprägung oder den Signalcharakter des Saccus endolymphaticus in der MRT eine Korrelation zum Grad der Schwerhörigkeit dar.

5.5.3 Sonderfälle

1. Normale Hörfunktion und LEDS:

Fälle mit unauffälliger Innenohrfunktion und radiologisch diagnostiziertem LEDS sind insbesondere aus den ersten großen Studien von Valvasorri und Clemis sowie Emmet bekannt, die jeweils bei 3 von 26 [110] und bei 2 von 160 Patienten [29] ein normales Hörvermögen eines Ohres bei bilateralem LEDS beschrieben. Levenson et al. [67]. fanden bei 8/22 Ohren ein normales bis geringgradig vermindertes Hörvermögen. Bei vier dieser Ohren entwickelte sich aber im Verlauf nach Hörstürzen eine Innenohrschwerhörigkeit. Park et al. [85] beschrieben einen Fall mit bilateralem LEDS und unilateraler Schalleitungsschwerhörigkeit. In unseren Daten wies ein Ohr beim Patienten NK mit bilateralem isolierten LEDS zum Zeitpunkt der radiologischen Diagnose eine normale Innenohrfunktion bei geringgradiger Schalleitungsschwerhörigkeit auf. Im folgenden 2-jährigen Beobachtungszeitraum entwickelte sich aber eine Innenohrschwerhörigkeit mit Hochtonverlust auf diesem Ohr. Eine komplett unauffällige Hörfunktion in der Verlaufsserie bei einem LEDS konnten wir bei keinem Patienten belegen. Es erscheint außerdem fraglich, ob eine solche über einen längeren Beobachtungszeitraum existiert.

2. Unilaterales LEDS mit beidseitiger sensorineuraler Schwerhörigkeit:

Bei fünf Fällen mit einem isolierten unilateralem LEDS und radiologisch unauffälligem kontralateralen Ohr (ausgenommen WG) beobachteten wir in zwei Fällen auf der Gegenseite eine SNHL. In der Serie von Emmet [29] zeigte ein von vier radiologisch unilateralem Fällen eine SNHL des kontralateralen Ohres. Dieses Phänomen ist auch bei anderen Innenohrmissbildungen bekannt. So berichtete Park [87] bei 7 von 8 Fällen mit unilateralem Innenohrmissbildungen über eine SNHL auf der kontralateralen, radiologisch unauffälligen Seite. Wie viele LEDS bei diesen 8 unilateralem Befunden eingeschlossen waren, konnte aus der Publikation nicht

entnommen werden. Die variablen Einschlusskriterien in den einzelnen Studien, der differente Prozentsatz von unilateralen Befunden und die unterschiedliche Dokumentation der audiologischen Befunde lassen keine Aussage über die reelle Anzahl klinisch symptomatischer kontralateraler Ohren bei unilateralem LEDS zu. Die Genese dieses Phänomen ist unklar. Das LEDS stellt möglicherweise eher einen radiologischen Marker eines z.B. molekularen Defektes, als die kausale Ursache der Schwerhörigkeit [38].

5.5.4 Audiometrische Form der Hörkurve

Bei Patienten mit einem LEDS tritt in der Mehrzahl der Fälle eine abfallende Konfiguration der Hörkurve mit stärkerem Hörverlust im Bereich der hohen Frequenzen auf. Lai et al. [65] zeigten in 58 % eine abfallende Konfiguration mit einem Hochtonverlust, Dahlen et al. [25] in 95%. Im Gegensatz dazu dokumentierten Pittman et al. [92] in einer allgemeinen Studienpopulation von 227 schwerhörigen Kindern im Alter von 6 Jahren die abfallende Konfiguration nur in ca. 33% der Fälle.

In unserer Studie boten 18 von 26 (69%) Ohren mit auswertbaren Audiogrammen eine abfallende Konfiguration der Hörkurve. Diese typische Konfiguration der Hörkurve beim LEDS kann als Hinweis auf eine stärkere Schädigung der Haarzellen in der basalen Windung der Cochlea, dem Ort der Kodierung der höheren Frequenzen, gewertet werden. Sie steht im deutlichen Gegensatz zu den ansteigenden Konfigurationen der Hörkurven beim Morbus Meniere mit Hauptmanifestation in den tiefen Frequenzen. Die Ursache des Hörverlustes beim Morbus Meniere wird in einem cochleären Hydrops, der durch eine fehlende Rückresorption der Endolymphe im Saccus endolymphaticus determiniert sein soll, gesehen.

5.5.5 Verlauf der Schwerhörigkeit, Progress und plötzlicher Hörverlust

Der progrediente Charakter der SNHL beim LEDS ist eines der auffälligsten klinischen Merkmale und in vielen Studien belegt. Die Frequenz progredienter Verläufe wird mit 19% [29]; 38% [118]; 31% [2]; 46 % [3] bis zu 60% [50,65,83,110] angegeben. Differierend sind die Kriterien, nach denen ein Progress dokumentiert wird. In Anlehnung an die Arbeiten von Jackler und de la Cruz [50], Lai et al. [65] und Brookhouser et al. [15,16] definierten wir einen Progress, wenn der durchschnittliche Hörverlust im Sprachfrequenzbereich mindestens 10 dB im

Vergleich des Ausgangsbefundes mit dem letzten verfügbaren Audiogramm ergab. Brookhouser et al. [15] unterscheiden vier wesentliche Verlaufsformen der Schwerhörigkeit bei Kindern: stabil, rein progredient ohne Fluktuationen, fluktuierend, fluktuierend progredient. Nach dieser Klassifikation fanden wir in unserem Patientengut bei 3 von 15 Fällen mit seriellen Audiogrammen einen rein progredienten Verlauf. Acht Fälle können dem fluktuierend progredienten, vier Fälle dem konstanten Typ zugeordnet werden. Bei Auftreten eines Hörsturzes kam es im Langzeitverlauf in jedem Fall zu einer Progredienz der Schwerhörigkeit.

Progrediente Verläufe der Hörstörung werden in allgemeinen Studienpopulationen von schwerhörigen Kindern wesentlich seltener beobachtet. Nur Arcand et al. [3] berichteten über eine relativ hohe Anzahl von 35% progredienten Verläufen ohne Nachweis eines LEDS, konnte aber nur bei 56% der analysierten Fälle serielle Audiogramme auswerten. Diese Beobachtungen wurden in weiteren Studien nicht gestützt. Johansen et al. [51] fanden in einer Längsschnittstudie von 688 Kindern mit SNHL jedweder Genese eine Progredienz in 5,7% der Fälle. In 43% der progredienten Fälle trat der Progress im ersten Beobachtungsjahr auf, nur 4,7% zeigten eine Progredienz im späteren Alter. Brookhouser et al. [15] wiesen einen Progress in 6% bei Kindern und Jugendlichen mit SNHL nach, Fluktuationen traten im Gegensatz dazu mit 39% häufig auf. Eine Hauptursache einer progredienten Hörstörung im Kindesalter stellen außerhalb des LEDS Cytomegalievirus-Infektionen dar und seltener rezidivierende Meningitiden bei bestimmten Missbildungen [15, 85].

Ereignisse mit plötzlichem Hörverlust beim LEDS sind in der Literatur wiederholt dokumentiert. Auslösende Momente wurden in nicht näher klassifizierten Bagatelltraumata am Schädel [38,50,67,83,85,107], Motorradunfall [25], Joggen [67], Rugby-Spielen [112], Sport [83], Flugzeugfliegen [67], Posaunespielen [67], aber auch bei unspezifischen Ereignissen wie Sonnenbaden und Erkältungserkrankungen [83] sowie Entbindung [74] gesehen. In Einzelfällen war der Hörsturz die erste Manifestation der Schwerhörigkeit im jungen Erwachsenenalter [67,112]. Die Häufigkeit des Auftretens eines plötzlichen Hörverlustes wurde mit 19% [29]; 17% [50]; 12% [3]; 61% [83]; 18% [25]; 40% [107] und 71% [82] angegeben.

Wir fanden bei 7 von 17 Patienten im klinischen Verlauf insgesamt 16 überwiegend unilaterale Hörstürze. Vier Patienten boten ein über die Jahre rezidivierendes Krankheitsbild mit 2 - 6 Hörsturzepisoden.

Das zeitliche Maximum des Auftretens von Hörstürzen lag zwischen dem 12. und 24. Lebensjahr (14 von 16 Ereignissen).

Triggermechanismen waren bei 9 der 16 Ereignisse nachzuvollziehen, am häufigsten hier Bagateltraumata am Kopf. Bei 2 Frauen stand der Hörverlust unmittelbar in Zusammenhang mit der Entbindung ihrer Kinder, in einem Fall wurde ein Hörverlust während der Presswehen berichtet. Bei allen Patienten mit plötzlichem Hörverlust war ein progredient fluktuierender Verlauf der Erkrankung zu beobachten. Hörstürze wurden auch bei unilateralem LEDS in 2 von 6 Fällen beobachtet. Sie traten tendenziell häufiger beim isolierten LEDS als beim mit Missbildung assoziierten LEDS auf. Eine sichere Aussage dazu ist bei der vorliegenden kleinen Patientengruppe aber nicht möglich.

Die hohe Anzahl der detektierten progredienten Verläufe und von Ereignissen mit plötzlichem Hörverlust in unserer Serie ist in dem vergleichsweise langen audiometrischen follow up unserer Patienten im Median von 8 Jahren, im Gegensatz zu den meisten klinisch epidemiologischen Studien beim LEDS: 2 – 3 Jahre [2, 71], 3,5 – 5 Jahre [3, 65, 67, 118] begründet. Nur Jackler und de la Cruz [50] sowie Govaerts et al. [38] konnten einen ähnlichen Nachbeobachtungszeitraum mit jeweils 7,3 Jahre und 6 Jahre auswerten.

Zusammenfassend kann damit gesagt werden, dass die Progredienz der Schwerhörigkeit und das Auftreten von Hörstürzen in der Adoleszenz und im frühen Erwachsenenalter wesentliche klinische Merkmale der Erkrankung beim LEDS darstellen. Diese klinischen Aspekte unterscheiden die betroffenen Patienten von der Gesamtpopulation der schwerhörigen Kinder und können als Marker zu deren Detektion gelten.

5.5.6 Vestibuläre Symptomatik

Akute Symptome, die auf eine periphere vestibuläre Funktionsstörung hindeuteten, fanden sich nur im Rahmen von Hörstürzen bei 3 Patienten. Bei 4 von 19 Ohren mit dokumentierter Prüfung des Vestibularorgans zeigten sich eine Untererregbarkeit oder einen Funktionsausfall. Vestibuläre Symptome beim LEDS werden insgesamt selten berichtet. Valvasorri und Clemis [110] gaben bei 7 von 160 Patienten vestibuläre Symptome an, Emmet [29] bei 3 von 26 Fällen, Okumura et al. [83] bei 3 von 14 Fällen. Schessel et al. [98] ermittelte bei 648 Patienten, die sich in einer Schwindel-Ambulanz vorstellten, drei Patienten mit einem LEDS. Akute vestibuläre Symptome können einen Hörsturz bei LEDS-Patienten anzeigen. Eine Korrelation

der Ausprägung des radiologischen Befundes und der Beeinträchtigung der vestibulären Funktion ist nach Yetiser et al. [117] nicht gegeben.

5.6 Hereditäres LEDS

Genetische Analysen wurden in unserem Patientenkollektiv nicht durchgeführt. Bei zwei Kindern war aus der Krankenakte ersichtlich, dass nach der Geburt eine leichte Hypothyreose mit medikamentös behandelt wurde. Bei diesen Kindern kann es sich um ein Pendred-Syndrom handeln. Bisher wurden 75 verschiedene Mutationen des Gens SLC26A4 (pds), welches das Protein Pendrin kodiert publiziert. Bogazzi et al. [14] fanden bei einer Analyse von 15 konsekutiven LEDS-Patienten die Häufigkeit einer pds-Mutation in 31% der Fälle. Bei allen Patienten mit Mutationen lag klinisch eine Struma vor. Die Autoren folgerten, dass das Pendred-Syndrom in seiner Häufigkeit unterschätzt wird und forderten systematische Genanalysen bei Patienten mit LEDS und Struma. Nagawana et al. [79] untersuchten 2004 16 Patienten mit einem in der MRT verifizierten LEDS. Zwölf dieser Patienten wiesen eine Genmutation des pds-Gens auf. Beim Pendred-Syndrom und bei nicht syndromaler pds-Mutation stellt das LEDS die führende phänotypische Missbildung des Innenohrs häufig in ihrer isolierten Form dar. Eine Struma beim Pendred-Syndrom manifestiert sich nur in 50 - 75 % der Fälle oftmals erst im späteren Lebensalter und reicht damit als klinischer Marker nicht aus [89,95]. Patienten mit einem LEDS sollten gezielt auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung mittels des Perchloratstestes untersucht werden.

5.7 Pathogenese

5.7.1 Embryonale Genese der morphologischen Missbildung

An der kongenitalen Genese des LEDS gibt es wenig Zweifel, diese Theorie wird durch den Fakt unterstützt, dass der Beginn der Klinik oft in der frühen Kindheit liegt. Die ursprüngliche Hypothese über einen Entwicklungstop in der frühen Embryonalzeit [50,67,110] muss nach den systematischen Untersuchungen an menschlichen Embryonen von Pyle [93] in Frage gestellt werden. Der Autor wies eine nicht lineare Größenzunahme des Aquaeductus vestibuli in der Schwangerschaft nach, die zu keinem Zeitpunkt ein Maximum erreichte. Der größte gemessene Durchmesser der mittleren Abschnitte des Aquaeductus vestibuli betrug 0,32 mm. Die Daten unterstützen Ergebnisse von Fujita und Sando [37] und

Kodama und Sando [59,60], die Felsenbeinpräparate von Kindern und Erwachsenen einer 3 D- computergestützten Analyse unterzogen. Sie fanden, dass trotz Größenzunahme bis zum 4. Lebensjahr die Verlaufsform des Aquaeductus vestibuli einem ähnlichen Muster folgte und damit genetisch determiniert sein muss. Gegen die Hypothese des embryonalen Entwicklungsstillstandes spricht auch das isolierte Vorkommen des LEDS. Im Falle eines solchen Stopps wären Fälle mit einer normalen Ausprägung der Cochlea und des Vestibulum unwahrscheinlich.

Die aus den histopathologischen Studien gewonnenen Erkenntnisse werden durch die Untersuchungen an dem von Everett et al. 2001 vorgestellten Tiermodell eines genetisch induzierten LEDS unterstützt [30].

Die Autoren führten systematische pathologische Untersuchungen in der Embryonalzeit und in der frühen Postnatalzeit bei pds-negativen Mäusen durch, die den Gendefekt des Pendred-Syndroms aufwiesen.

Sie zeigten, dass das pds-Gen am 15. Tag der Embryonalzeit (embryonal day - ED) bei der Maus exprimiert wird. Bis zum 13. Tag ED verläuft die Embryonalentwicklung der Innenohrstrukturen bei pds-negativen Mäusen normal. Ab dem 15. Tag ED kommt es bei pds-negativen Mäusen zu einer Dilatation des Saccus endolymphaticus und der Cochlea, teilweise auch der Bogengänge. Postnatal lagen ein LEDS und eine Erweiterung des Ductus cochlearis vor. Unmittelbar postnatal waren die sensorischen Haarzellen der Mäuse regelrecht ausgebildet, degenerierten aber ab dem 15. postnatalen Tag. Die Mäuse zeigten phänotypisch im Folgenden eine sensorineurale Schwerhörigkeit und eine vestibuläre Erkrankung mit variabler Penetranz. Ein ähnliches Tiermodell eines LEDS beschrieben Hulander et al. [46] bei einer FOX1-negativen Maus. FOX1 wird als ein übergeordnetes Gen, welches die Expression des pds-Gens kontrolliert und kodiert, betrachtet. Der Phänotyp dieser Mäuse zeigte neben dem LEDS und einer Taubheit eine renale tubuläre Azidose [13, 46].

5.7.2 Überlegungen zur Pathogenese der sensorineuralen Hörstörung beim LEDS

Zur Pathogenese der SNHL beim LEDS existierten vier verschiedene Hypothesen:

Levenson et. al. [67] und Okamoto et al. [81] vermuteten eine Störung der endolymphatischen Homöostase. Sie postulierten ausgehend von der Beobachtung der hohen Osmolarität der Flüssigkeit im Saccus endolymphaticus, dass eine Rückschwemmung dieser Flüssigkeit in die Cochlea auftritt und

konsekutiv die Haarzellen geschädigt werden. Dieses Modell bietet den Ansatz einer Erklärung für den betonten Hörverlust in den hohen Frequenzen, die in der basalen Cochleawindung sensorisch innerviert sind und nach dieser Hypothese vom Reflux stärker betroffen sein könnten.

Jackler und de la Cruz [50] stellten unter Einbezug der histologischen Studien von Gussen [40,41] die Hypothese auf, dass es auf Grund einer angeborenen Schwäche von cochleären Membranstrukturen zu einer Mischung von Peri- und Endolymphe mit resultierender Schädigung der Haarzellen kommt. Dieser Prozess würde durch intrakranielle Druckschwankungen getriggert, welche den progredienten Verlauf der Hörstörung erklären sollen.

Beim LEDS ist die normale anatomische Struktur des Saccus endolymphaticus aufgehoben. Es findet sich ein solitäres Lumen, welches durch ein einreihiges abgeflachtes Epithel ausgekleidet ist. Das perisacculäre Gewebe ist vermindert. Der Ductus endolymphaticus zeigt eine direkte Lagebeziehung zum Knochen. Gussen beobachtete in ihrer histopathologischen Studie ossäre Arrosionen im mittleren und distalen Abschnitt des Aquaeductus vestibuli sowie im Bereich der Apertura externa [40]. Ein endolymphatischer Hydrops wie beim Morbus Meniere war aber nicht nachzuweisen. Die ossären Destruktionen können als Ausdruck eines erhöhten Drucks im Saccus endolymphaticus gewertet werden, ebenso der möglicherweise druckbedingte Verlust des umgebenden Gewebes. Die fehlende Erweiterung des Ductus cochlearis weist aber darauf hin, dass es sich eher um ein stationäres System handelt, ein wirklicher Fluss der Endolymphe scheint nicht vorzuliegen. Diese mechanische Betrachtung erklärt aber nicht die klinisch konstanten Verlaufsformen. Ebenso wenig führt jede Druckänderung zu einer Verschlechterung des Hörvermögens.

Von einigen Autoren wird das LEDS eher als radiologischer Marker für einen ganz andersartigen Pathomechanismus oder auch als Defekt auf molekularer Ebene aufgefasst, weniger als direkte Ursache der Schwerhörigkeit [33, 38]. Diese Überlegungen könnten die Fälle mit unilateralem LEDS und kontrateraler Schwerhörigkeit bei radiologisch unauffälligem Felsenbein sowie die fehlende Korrelation der Schwere der Erkrankung mit der Größe des LEDS erklären.

Wangemann et al. [113] wiesen 2004 als molekularen Pathomechanismus der Schwerhörigkeit bei pds-negativen Mäusen die fehlende Expression des KCNJ10 Kalium-Kanals in der Cochlea in Folge der fehlender Pendrin-Expression nach. Da

bei diesen Tieren die vom Pendrin getriggerte Bikarbonatsekretion in die Endolymphe ausbleibt, kommt es zu einer Veränderung des zytosomalen pH-Wertes und zur vermehrten Bildung von freien Radikalen. Nachfolgend tritt der Untergang des Kalium-Kanals mit Veränderungen des endocochleären Potentials ein. Dies wird als direkte kausale Ursache der Schwerhörigkeit beim Pendred-Syndrom angenommen. Durch dieses Tiermodell und die oben erwähnten Ergebnisse von Everett et al. [30] über die embryonale Entwicklung bei pds-negativen Mäusen wäre auch der postlinguale Krankheitsbeginn bei einigen Patienten erklärbar.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass die Pathogenese der sensorineuralen Schwerhörigkeit beim LEDS noch nicht abschließend geklärt ist. Die Untersuchungen am Tiermodell bei pds-negativen Mäusen ergaben einen neuen molekularen Mechanismus mit der Störung des KCNJ10 Kalium-Kanals. Das späte postnatale Auftreten der Schwerhörigkeit am Tiermodell korreliert mit den postlingualen Manifestationsformen beim Menschen. Die Störung der endolymphatischen Homöostase erscheint damit als ein wesentlicher Pathomechanismus. Der durch Bagateltraumata am Kopf getriggerte Krankheitsprogress und die größere Störung in der basalen Cochleawindung legen eine zusätzliche mechanische Komponente im Sinne einer Druckübertragung auf die Haarzellen und nachfolgender Schädigung nahe.

In welchem Prozentsatz die Pendrin-Expression in der Population der LEDS-Patienten gestört ist, ist nicht genau bekannt. Erste Analysen konnten bei 30% der LEDS Patienten eine pds-Mutation nachweisen [14]. Mutationen des pds-Gens oder verwandter Gen-Loci oder übergeordnete Gene wie FOX1 könnten einem größeren Anteil der LEDS-Fälle zu Grunde liegen, als bisher bekannt ist. Die Versuche am Tiermodell weisen auf eine Schlüsselrolle der fehlenden Pendrin-Expression in der embryonalen Genese des LEDS hin.

5.8 Therapie und Cochlea-Implantat beim LEDS

Zwei operative Verfahren mit dem Ziel der Stabilisierung des Hörvermögens durch Okklusion des Saccus endolymphaticus erzielten nicht den erhofften positiven Effekt. In einer retrospektiven Multizenterstudie zeigten Welling et al. [114], dass bei ca. 70% der Patienten eine postoperative Verschlechterung der Schwerhörigkeit auftrat, die in 3 Fällen über längere Zeit persistierte. Die Autoren folgerten, dass die operativen Verfahren keinen therapeutischen Nutzen bei Patienten mit LEDS

besitzen und damit nicht durchgeführt werden sollten. Außerdem stellten sie die Druckwellentheorie in der Pathogenese in Frage. Ein operativer Therapieansatz ist damit obsolet, er wurde bei keinem unserer Patienten durchgeführt.

Drei unserer Patienten erhielten ein Cochlea-Implantat zur Therapie einer hochgradigen SNHL. Intraoperative Komplikationen im Sinne eines relevanten Gusher-Phänomens, einer Perilymphfistel oder postoperative Komplikationen waren nicht zu verzeichnen. Es wurden bisher 52 Patienten mit einem LEDES und der Versorgung mit einem Cochlea-Implantat publiziert. Die Komplikationsrate war gering [5, 6, 11, 33, 42, 74, 103, 107]. Ein LEDES stellt damit keine Kontraindikation zum Cochlea-Implantat dar.

Ein besonderes Augenmerk sollte der progredienten Verlaufsform der SNHL bei Patienten mit LEDES gelten. Loundon et al. [69] wiesen insbesondere bei Progress der Schwerhörigkeit eine hohe Erfolgsrate nach CI nach. Die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt der Versorgung mit einem Cochlea-Implantat ist noch nicht beantwortet. Bei LEDES-Patienten ist im Falle eines Progresses in der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter die Therapieoption eines CI in Anhängigkeit von der Schwere der Schwerhörigkeit zu diesen Zeitpunkten zu diskutieren. Die Möglichkeit die Kinder mit einem progredienten Verlauf frühzeitig zu identifizieren, könnte das klinische, kommunikative und pädagogische Management dieser Kinder und Jugendlichen signifikant verbessern.

5.9 Schlussfolgerungen

5.9.1 Gesamtbeurteilung der radiologischen Methoden

Die radiologischen Schnittbildverfahren haben viel zum Verständnis der Innenohrmissbildungen beigetragen. Die Computertomographie bietet den Vorteil, dass sowohl Missbildungen des Innen- als auch des Mittelohres in einer Untersuchung diagnostizierbar sind. In Zusammenschau mit der hohen Aussagekraft, der breiten Verfügbarkeit, der Kosteneffektivität und der kurzen Untersuchungszeit steht sie an erster Stelle in der Diagnostik. Die Magnetresonanztomographie ist in der Lage zusätzlich subtile Dymorphien am Modiolus und an der Cochlea nachzuweisen. Außerdem erbringt nur sie Informationen über den Flüssigkeitsgehalt bzw. Fibrosierungsgrad des häutigen Labyrinths und kann eine Aplasie des N. cochlearis nachweisen. Sie ist damit eine essentielle Untersuchungsmethode bei der Vorbereitung von Kandidaten für ein Cochlea-Implantat.

In der Diagnose des LEDS besitzen beide Modalitäten eine hohe Treffsicherheit. Sowohl MRT- als auch CT-falsch-negative Fälle sind als Einzelfälle in der Literatur beschrieben. Ein grenzwertiger oder negativer Befund in der MRT widerlegt unserer Meinung einen CT-positiven Befund nicht und muss als LEDS diagnostiziert werden. Wir schlussfolgern, dass diese Fälle als MRT- falsch negativ eingeschätzt werden müssen und nicht wie bisher angenommen als CT- falsch positiv. Borderline-Fälle in der MRT bedürfen einer gesonderten Betrachtung und einer Korrelation mit der CT. Weder MRT noch CT können Aussagen zu den physiologischen Bedingungen und zur elektrischen Erregbarkeit des Innenohres geben, so dass die präoperative Evaluierung mittels Audiometrie und BERA unabdingbar ist, um geeignete Kandidaten für ein Cochlea-Implantat sicher zu definieren.

5.9.2 Charakterisierung des Krankheitsbildes bei Patienten mit LEDS

Das LEDS ist überwiegend durch eine reine sensorineurale, hochgradige Schwerhörigkeit charakterisiert, in ca. 30% liegt eine kombinierte Schwerhörigkeit vor. Der Manifestationsbeginn ist oft prälingual oder in der frühen Kindheit, kann aber auch in einigen Fällen postlingual bis ins Erwachsenenalter reichen. Typisch ist eine abfallende Hörkurve mit höhergradiger Involvierung der Frequenzen im Hochtonbereich.

Wir konstatieren, dass ein LEDS in der Mehrzahl der Fälle mit einem progredienten oder fluktuierend progredientem Verlauf assoziiert ist. Hörstürze sind ein häufiges Phänomen und können bei einem Teil der Patienten rezidivierend auftreten. Der Zeitpunkt der Progredienz und der Episoden mit plötzlichem Hörverlust liegt typischerweise in der späteren Kindheit und in der Adoleszenz, kann aber auch bis in das frühe Erwachsenenalter hinreichen.

In der Literatur fehlen bis jetzt Langzeitbeobachtungen und Längsschnittstudien zum outcome bei LEDS- Patienten, so dass die wahre Prävalenz der progredienten Fälle vermutlich unterschätzt wird.

Diese klinischen Merkmale stehen im Gegensatz zum Verlauf der Schwerhörigkeit bei Kindern mit anderer Ätiologie, die sich durch eine geringere Frequenz von progredienten Verläufen, der Seltenheit von Hörstürzen und dem frühzeitigen Auftreten eines möglichen Progresses unterscheiden.

LEDS-Patienten bedürfen damit eines differenten Managements in Diagnose und Überwachung. Eine frühzeitige radiologische Diagnostik ist die Voraussetzung zur Identifizierung der betreffenden Fälle erforderlich.

Da es sich um die häufigste radiologisch nachweisbare Innenohrmissbildung handelt, sollten alle Kinder, bei denen klinisch der Verdacht besteht, radiologisch abgeklärt werden. Nachfolgend ist eine langfristige audiometrische Kontrolle erforderlich. Progredienz bis zur Taubheit kann bis zum frühen Erwachsenenalter auftreten und die Therapiestrategien - Hörgeräteversorgung vs. Cochlea-Implantat - ändern.

LEDS-Patienten und ihre Angehörigen müssen über die Gefahr eines plötzlichen Hörverlustes aufgeklärt werden. Präventionsmaßnahmen können die Vermeidung von bestimmten sportlichen Aktivitäten, die mit einer Erschütterung und Druckschwankungen am Kopf einhergehen sein. Ob eine solche Prävention einen progredienten Verlauf verhindern oder verlangsamen kann, ist bis jetzt nicht gesichert.