

Aus der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
Tübingen  
Abteilung Allgemeine Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde mit Poliklinik  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. mult. H. P. Zenner

# **Identifikation und klinische Charakterisierung von 3 Familien mit hereditärer Schwerhörigkeit**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Matthias Günter Lange  
aus  
Stuttgart  
2003

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. M. Maassen
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Dr. J. Hoffmann

**Danke**

**Mama und Papa**

**Daniel und Dominik**

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>Abkürzungen und Worterklärungen .....</b>	<b>III</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Epidemiologie .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Klassifikation der Schwerhörigkeit.....</b>	<b>3</b>
1.2.1 Nicht syndromale Schwerhörigkeit .....	5
<b>1.3 Struktur und Funktion des Ohres .....</b>	<b>12</b>
1.3.1 Außen- und Mittelohr .....	12
1.3.2 Innenohr .....	12
<b>1.4 Thema und Ziele der Arbeit .....</b>	<b>14</b>
<b>2. Material und Methodik .....</b>	<b>16</b>
<b>2.1 Material .....</b>	<b>16</b>
2.1.1 Patienten und Untersuchungsgut .....	16
2.1.2 Häufig verwendete Puffer und Lösungen .....	20
<b>2.2 Methoden .....</b>	<b>21</b>
2.2.1 DNA- Isolierung aus EDTA-Blut .....	21
2.2.2 Berechnung der DNA Konzentration .....	23
2.2.3 Tonaudiometrie .....	25
2.2.4 Kalorische Vestibularisprüfung .....	25
2.2.5 Felsenbein-CT .....	26

---

<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1 Familie N</b> .....	<b>27</b>
3.1.1 Stammbaum .....	27
3.1.2 Klinische Daten .....	28
3.1.3 Krankheitsverlauf.....	31
<b>3.2 Familie R</b> .....	<b>33</b>
3.2.1 Stammbaum .....	33
3.2.2 Klinische Daten .....	34
3.2.3 Krankheitsverlauf.....	36
<b>3.3 Familie E</b> .....	<b>38</b>
3.3.1 Stammbaum .....	38
3.3.2 Klinische Daten .....	39
3.3.3 Krankheitsverlauf.....	41
<b>3.4 Zusammenfassung der Familien</b> .....	<b>43</b>
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>44</b>
<b>4.1 Familie N</b> .....	<b>45</b>
<b>4.2 Familie R</b> .....	<b>47</b>
<b>4.3 Familie E</b> .....	<b>50</b>
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>53</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>55</b>
<b>7. Anhang</b> .....	<b>63</b>
<b>7.1 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen</b> .....	<b>63</b>

## Abkürzungen und Worterklärungen

A	Ampere
°C	Grad Celsius
CT	Computertomographie
ca.	circa
dB	Dezibel
DFN	„Deafness“, X- chromosomal vererbte Schwerhörigkeit
DFNA	autosomal dominant vererbte Schwerhörigkeit
DFNB	autosomal rezessiv vererbte Schwerhörigkeit
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxynukleotidtriphosphat
EDTA	Ethylendiamtetraacetat
<i>et al.</i>	und andere
g	Gramm
h	Stunde
H <sub>2</sub> O <sub>dd</sub>	doppeltdeionisiertes Wasser
Hz	Hertz
k	Kilo
l	Liter
m	Milli
M	Molar
μ	Mikro
N.	Nervus
n	Nano
nm	Nanometer
p	kurzer Arm eines Chromosoms
q	langer Arm eines Chromosoms
rpm	rotations per minute
s.a.	siehe auch
SDS	Natriumdodecylsulfat
SH	Schwerhörigkeit
sog.	sogenannt
TE	Tris-EDTA-Puffer

Tris	Tris-(hydroxymethyl)-aminoethan
UV	ultraviolett
V	Volt
Vol.	Volumen
z.B.	zum Beispiel

ansonsten gelten die SI- Einheiten

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Schwerhörigkeit zählt heute zu den häufigsten chronischen sensorischen Erkrankungen des Menschen (Kalatzis und Petit, 1998), unter der allein in Westdeutschland ca. 12 Millionen Menschen leiden (Deutsches Grünes Kreuz, 1995). Im Kindesalter wird die hochgradige Schwerhörigkeit mit einer Häufigkeit von 1/1000 angegeben (Morton, 1991). Der Grad der Beeinträchtigung hängt hierbei hauptsächlich vom Beginn und Ausmaß des Hörverlustes ab. So führen angeborene oder frühkindlich erworbene Hörschäden zu einer gestörten Sprachakquisition sowie zu weiteren Verschlechterungen der kommunikativen, psychischen und sozialen Entwicklung des Kindes. Aufgrund dieser Problematik wird der Hörsinn als wichtigste sensorische Empfindung des Menschen eingestuft (Zenner, 1997).

Die ätiologischen Ursachen hierfür sind nach wie vor weitgehend unbekannt, wobei endogene und exogene Faktoren derzeit als maßgebliche Ursachen diskutiert werden.

Zu den exogenen Ursachen zählen unter anderem Mumps, Meningitis, Infektionen, Drogen und die rapide ansteigende Zahl der akustischen Traumata, welche durch Lärmeinwirkungen (z.B. Rockkonzerte, Discos und der allgegenwärtige Lärm) auftreten und vermehrt in der jüngeren Generation zu finden sind.

Die endogenen Faktoren machen ca. 30-50% der Fälle aus (Arnos *et al.*, 1992; Brookhouser, 1994; Gorlin *et al.*, 1995; Fraser, 1995). 60% aller hochgradigen Schwerhörigkeiten sollen hierbei auf einen genetischen Ursprung zurückzuführen sein (Reardon, 1992; Martini *et al.*, 1996). Die überwiegende Mehrzahl wird auf eine monogene Vererbung zurückgeführt (Marazita *et al.*, 1993).

Als Teil des physiologischen Alterungsprozesses sei weiterhin die als Presbyakusis bezeichnete Altersschwerhörigkeit erwähnt. Im Alter von mehr als 80 Jahren ist jeder Zweite betroffen (Morton, 1991), wobei Männer häufiger und schwerer darunter leiden als Frauen (MSD-Manual, 1993). Eine Verhärtung der Basilarmembran und eine Degeneration von Haarzellen, Stria vascularis und Ganglienzellen (s.a. Kapitel 1.3.2) werden ebenso wie eine Lärmexposition bei der Pathogenese diskutiert.

Die erblich bedingte Form der Schwerhörigkeit wurde in der westlichen Literatur bereits im 16. Jahrhundert beschrieben (Goldstein, 1993). Allerdings wurden erst Mitte des 19. Jahrhunderts genetische Faktoren als Ursache für eine Schwerhörigkeit akzeptiert (Politzer, 1887). Kurz darauf wurden die von G. Mendel 1865 publizierten Gesetze der Vererbung wiederentdeckt.

Durch die beachtlichen Entwicklungen der molekularen Genetik im letzten Jahrzehnt setzte ein rasanter Aufschwung in der Erforschung und Identifikation der Gene ein, die für Komponenten des menschlichen Gehörs kodieren. Die Hauptstrategie hierbei ist die moderne Kopplungsanalyse, bei der versucht wird, den Schwerhörigkeitsphänotyp in verschiedenen Familien einem Chromosomenbereich zuzuordnen, um im weiteren Verlauf das Gen und anschließend die krankheitsauslösende Mutation dieses Gens zu identifizieren. Geht man davon aus, dass mehr als 100 Gene am Hörprozeß beteiligt sind (Chung und Brown, 1970), steht die Forschung auf diesem Gebiet allerdings noch am Anfang.

Zu der Hauptproblematik der Molekulargenetik des Innenohres zählt vor allem die schwere Zugänglichkeit dieses sehr kleinen Organs. Aufgrund dessen werden molekulargenetische und anatomische Untersuchungen hauptsächlich am Tiermodell durchgeführt. Da bei autosomal dominanten Formen der Schwerhörigkeit aus statistischen Gründen mehr als 11 informative Meiosen gefordert werden (mündliche Kommunikation), ist ein weiteres Problem darin zu sehen, dass es nur sehr wenige dieser großen Familien, die sich für eine

Kopplungsanalyse eignen, gibt. Daher ist ein sehr hoher Arbeitsaufwand erforderlich, um diese zu identifizieren und zu analysieren.

## 1.2 Klassifikation der Schwerhörigkeit

Schwerhörigkeit wird anhand verschiedener Kriterien in einzelne Klassen unterteilt (Königsmark, 1969; Gorlin *et al.*, 1995). Diese sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der Schwerhörigkeit

Art des Hördefektes	- Schalleitungsstörung - neurosensorische Schallempfindungsstörung (cochleärer, retrocochleärer Typ)
Beginn der Schwerhörigkeit	- prälingual: tritt vor der Sprachakquisition auf - postlingual: tritt nach der Sprachakquisition auf
Grad der Schwerhörigkeit	- normal: <20 dB - mild: 21-40 dB - moderat: 41-70 dB - schwer: 71-95 dB - hochgradig: ≥95 dB
Frequenzen	- niedrige Frequenzen: 250-500 Hz - mittlere Frequenzen: 500-2000 Hz - hohe Frequenzen: 2000-8000 Hz
progressiv/stabil	- progressiv: >10 dB progressiven Verlustes innerhalb 4 Frequenzbereichen innerhalb von 10 Jahren - stabil
syndromal/ nicht syndromal	- syndromal: weitere Fehlfunktionen anderer Organsysteme - nicht syndromal: Schwerhörigkeit ist die einzige klinische Abnormalität

Das erste Kriterium beschreibt die Art des Hördefektes. Es wird zwischen einer Schalleitungs- und einer neurosensorischen Schallempfindungsstörung unterschieden.

Eine Schalleitungsstörung beruht auf krankhaften Veränderungen des Außenohres, der Gehörknöchelchen im Mittelohr oder Anomalien des Innenohres (z.B. Stapes-Gusher-Syndrom). Im Tonaudiogramm ist eine Diskrepanz

der Messlinien für Luft- und Knochenleitung sichtbar, wobei besonders die niedrigen und mittleren Frequenzen betroffen sind. Beispiele sind Trommelfellperforationen, Otosklerose oder Otitis media.

Zu den neurosensorischen Schallempfindungsstörungen zählen der cochleäre und retrocochleäre Typ. Bei beiden weichen die Messlinien im Tonaudiogramm für Luft- und Knochenleitung gleichermaßen ab. Die retrocochleäre Form zeigt sich in einer Schädigung des Nervus acusticus, des N. vestibulocochlearis oder der zentralen auditorischen Nervenbahn. Es sind in erster Linie die hohen, aber auch die mittleren Frequenzen betroffen. Beim cochleären Typ liegt eine Schädigung des Innenohres vor, die auf Degeneration der äußeren und inneren Haarzellen zurückzuführen ist. Verursacht werden kann diese Schädigung durch exogene Faktoren, wie z.B. Medikamente (Aminoglykoside, Diuretika) oder Lärmschädigungen (Knalltrauma) und endogene Faktoren, welche genetisch bedingt sind (Marazita *et al.*, 1993).

Das zweite Kriterium beschreibt den Zeitpunkt des Auftretens der Schwerhörigkeit. Es wird eine prälinguale Form, welche vor der Sprachakquisition, von einer postlingualen Form, die hingegen danach auftritt, unterschieden.

Bei Betrachtung des Schwerhörigkeitsgrades gilt ein gemittelter Hörverlust (bei 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz und 4000 Hz) von 15 dB noch als normal, >20 dB und <40 dB wird als milde, 40 dB-69 dB als moderate, 70 dB-90 dB als schwere und  $\geq 95$  dB als hochgradige Hörminderung bezeichnet.

Ebenso werden die hauptsächlich betroffenen Frequenzen dokumentiert. Unterschieden wird dabei ein Hörverlust in den niedrigen (250-500 Hz), den mittleren (500-2000 Hz) und den hohen (2000-8000 Hz) Frequenzen.

Ein weiteres Kriterium charakterisiert die Verlaufsform der Schwerhörigkeit, welche in einen progressiven und in einen stabilen Typ eingeteilt wird. Von einem progressiven Typ spricht man, wenn der Hörverlust größer 10 dB innerhalb von 4 Frequenzbereichen und innerhalb von 10 Jahren ist.

Das letzte und zugleich entscheidende Kriterium trennt die erblich bedingten nicht syndromalen von den syndromalen Formen.

Letztere sind mit weiteren Fehlfunktionen anderer Organsysteme verbunden. Häufig ist hierbei zusätzlich das Auge involviert, wie z.B. Retinitis Pigmentosa oder bei dem Usher-Syndrom (Al-Magthteh *et al.*, 1994). 30% der prälingualen Fälle zeigen Syndrome, von denen bisher mehr als 350 verschiedene beschrieben wurden (z.B. Branchiorenales-, Waardenburg-, Pendred-, oder Usher-Syndrom) (Gorlin *et al.*, 1995).

Die übrigen 70% zählen zu der nicht syndromalen Form (s.a. Kapitel 1.2.1), da sie mit keinerlei weiteren klinischen Abnormalitäten einher gehen. Betroffen ist hier hauptsächlich das Innenohr (Morton, 1991; Marazita, 1993; Reardon, 1992).

### 1.2.1 Nicht syndromale Schwerhörigkeit

Die nicht syndromale Form der Schwerhörigkeit wird nach ihrem Vererbungsmodus in DFNA für die autosomal dominanten, DFNB für die autosomal rezessiven und DFN für die X-chromosomalen Formen unterteilt. Einzelne mitochondriale Formen wurden ebenfalls beschrieben (Prezant *et al.*, 1993; Reid *et al.*, 1994; Fischel-Ghodsian *et al.*, 1995).

Bei den prälingualen Fällen handelt es sich in ca. 75% um eine rezessive Form der Schwerhörigkeit, in ca. 20% um eine dominante Form und in ca. 1-3% um eine X-chromosomal vererbte Hörschädigung (Sakihira *et al.*, 1999; Fraser, 1976). Das erwähnte Verhältnis dieser prälingualen Erbmodi ist in Abbildung 1 dargestellt. Vergleichbare Zahlen über die postlingualen Formen liegen derzeit nur bedingt vor, da es schwierig ist, diese Formen von exogen bedingten Schwerhörigkeiten klar abzugrenzen.

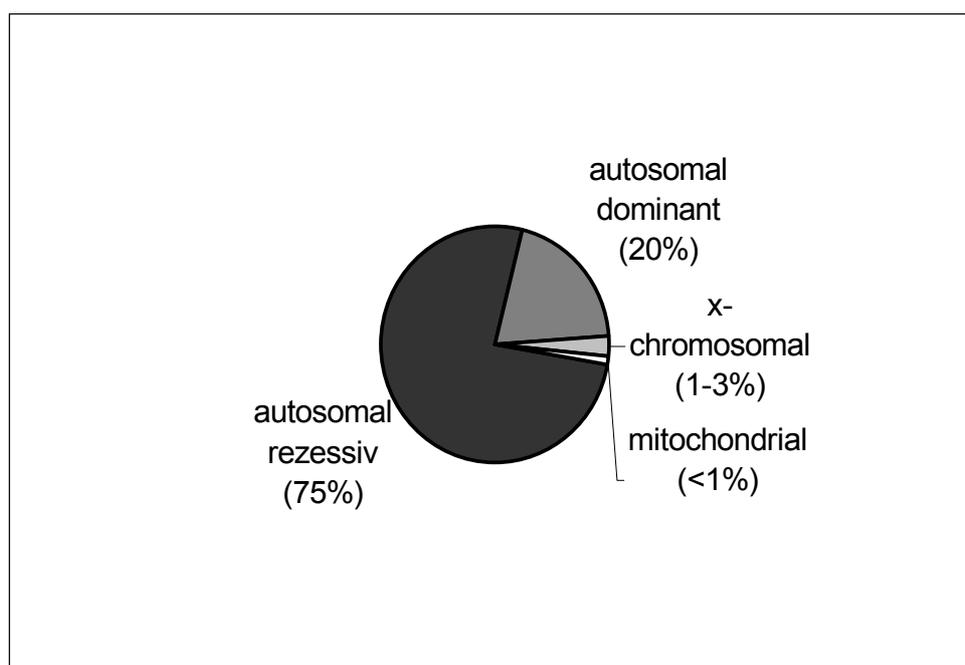


Abbildung 1: Anteil der verschiedenen Erbmodi bei prälingualen Formen der hereditären Schwerhörigkeit

Die autosomal dominanten Formen weisen oft eine progressive (außer DFNA3, DFNA8, DFNA12, DFNA23), postlinguale, sensorineurale Schwerhörigkeit auf. Betroffen sind häufig zunächst die hohen Frequenzen (Tabelle 2). Autosomal rezessive Formen zeigen hingegen eine prälinguale, hochgradige Schwerhörigkeit, bei der alle Frequenzen involviert sind (Tabelle 3). Sie verläuft mit einigen Ausnahmen (z.B. DFNB9) nicht progressiv (Lalwani und Castelein, 1999). Bei den X-chromosomalen Fällen ist der Phänotyp, abhängig vom Geschlecht, unterschiedlich ausgeprägt (siehe Tabelle 4).

Nahezu alle Loci für nicht syndromale Schwerhörigkeiten wurden in den letzten Jahren durch Kopplungsanalysen identifiziert. Bis heute wurden 35 autosomal dominante, 36 autosomal rezessive, 5 X-chromosomale und 2 mitochondriale Loci gefunden (siehe Tabellen 2-4). Diese Zahlen steigen aufgrund der intensiven Forschung auf diesem Gebiet schnell an (Van Camp und Smith, 2002).

1993 wurde das erste Gen für eine nicht syndromale Schwerhörigkeit von Prezant *et al.* identifiziert. Seitdem hat man weitere 24 Gene, davon 21 in den letzten 5 Jahren ausfindig gemacht (siehe Tabelle 5). Die Mutationen betreffen Gene, die z.B. für Ionenporter (Pendrin) (Everett *et al.*, 1997), oder Transkriptionsfaktoren (POU3F4, POU4F3) (Xu *et al.*, 1997) kodieren.

Tabelle 2: Autosomal dominante Loci für nicht syndromale Schwerhörigkeit (Quelle: Van Camp und Smith, 2002)

Lokus	Lokalisation	Alter des Beginns	Entwicklung	Frequenzen	Quellenangabe
DFNA1	5q31	5-30 Jahre	progressiv	niedrig-alle	Leon <i>et al.</i> , 1992
DFNA2	1p34	10-30 Jahre	progressiv	hoch	Coucke <i>et al.</i> , 1994
DFNA3	13q12	prälingual	stabil	hoch	Chaib <i>et al.</i> , 1994
DFNA4	19q13	10-20 Jahre	progressiv	alle	Chen <i>et al.</i> , 1995
DFNA5	7p15	5-15 Jahre	progressiv	hoch	van Camp <i>et al.</i> , 1995
DFNA6	4p16.3	5-15 Jahre	progressiv	niedrig	Lesperance <i>et al.</i> , 1995
DFNA7	1q21-23	5-20 Jahre	progressiv	hoch-alle	Fagerheim <i>et al.</i> , 1996
DFNA8	11q22-24	prälingual	stabil	mittel	Kirschhofer <i>et al.</i> , 1995
DFNA9	14q12-13	16-28 Jahre	progressiv	hoch-alle	Manolis <i>et al.</i> , 1996
DFNA10	6q22.3-23.2	10-50 Jahre	progressiv	alle	O'Neill <i>et al.</i> , 1996
DFNA11	11q12.3-21	1. Dekade	progressiv	alle	Tamagawa <i>et al.</i> , 1996
DFNA12	11q22-24	prälingual	stabil	mittel	Verhoeven <i>et al.</i> , 1997
DFNA13	6p21	10-40 Jahre	progressiv	mittel-alle	Brown <i>et al.</i> , 1997
DFNA14	4p16.3	1.-2. Dekade	keine Angaben	niedrig-mittel	van Camp <i>et al.</i> , 1999
DFNA15	5q31	18-30 Jahre	progressiv	alle	Vahava <i>et al.</i> , 1998
DFNA16	2q23-24.3	keine Angaben	progressiv	keine Angaben	Fukushima <i>et al.</i> , 1999
DFNA17	22q12-13	10-12 Jahre	progressiv	hoch-alle	Lalwani <i>et al.</i> , 1999
DFNA18	3q22	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Boensch <i>et al.</i> , 1998
DFNA19	10	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Green <i>et al.</i> , 1998
DFNA20	17q25	1.-2. Dekade	progressiv	alle	Morell <i>et al.</i> , 2000
DFNA22	6q13	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Melchionda <i>et al.</i> , 2001
DFNA23	14q21-22	prälingual	stabil	hoch	Salam <i>et al.</i> , 1999
DFNA24	4q	keine Angaben	keine Angaben	mittel-hoch	Hafner <i>et al.</i> , 1999
DFNA25	12q21-24	1.-2. Dekade	progressiv	hoch	Green <i>et al.</i> , 1999
DFNA26	17q25	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Yang <i>et al.</i> , 2000
DFNA27	4q12	1.-3. Dekade	keine Angaben	keine Angaben	Fridell <i>et al.</i> , 1999
DFNA28	8q22	postlingual	keine Angaben	mittel-hoch	Anderson <i>et al.</i> , 1999
DFNA30	15q26	1. Dekade	progressiv	mittel-hoch	Mangino <i>et al.</i> , 1999
DFNA32	11p15	keine Angaben	progressiv	keine Angaben	Li <i>et al.</i> , 2000
DFNA34	1q44	1.-3. Dekade	progressiv	keine Angaben	Kurima <i>et al.</i> , 2000
DFNA36	9q13-q21	1.-3. Dekade	progressiv	hoch	Kurima <i>et al.</i> , 2000
DFNA37	1p21	postlingual	progressiv	hoch	Talebizadeh <i>et al.</i> , 2000
DFNA39	4q21.3	20-30 Jahre	progressiv	hoch	Xiao <i>et al.</i> , 2001
DFNA41	12q24qter	1. Dekade	progressiv	alle	Liu <i>et al.</i> , 2001

Tabelle 3: Autosomal rezessive Loci für nicht syndromale Schwerhörigkeit (Quelle: Van Camp und Smith, 2002)

Lokus	Lokalisation	Alter des Beginns	Entwicklung	Frequenzen	Quellenangabe
DFNB1	13q12	prälingual	stabil	alle	Guilford <i>et al.</i> , 1994
DFNB2	11q13.5	prälingual	keine Angaben	alle	Guilford <i>et al.</i> , 1994
DFNB3	17q11.2	prälingual	stabil	alle	Friedman <i>et al.</i> , 1995
DFNB4	7q31	prälingual	stabil	alle	Baldwin <i>et al.</i> , 1995
DFNB5	14q12	prälingual	stabil	alle	Fukushima <i>et al.</i> , 1995a
DFNB6	3p14-21	prälingual	stabil	alle	Fukushima <i>et al.</i> , 1995b
DFNB7	9q13-21	prälingual	stabil	alle	Jain <i>et al.</i> , 1995
DFNB8	21q22	postlingual	progressiv	alle	Gal <i>et al.</i> , 1996
DFNB9	2p22-23	prälingual	stabil	alle	Chaib <i>et al.</i> , 1996
DFNB10	21q22.3	prälingual	stabil	alle	Bonne-Tamir <i>et al.</i> , 1996
DFNB11	9q13-21	prälingual	stabil	alle	Scott <i>et al.</i> , 1996
DFNB12	10q21-22	prälingual	stabil	alle	Chaib <i>et al.</i> , 1996
DFNB13	7q34-36	keine Angaben	progressiv	keine Angaben	Mustapha <i>et al.</i> , 1998
DFNB14	7q31	prälingual	progressiv	keine Angaben	Mustapha <i>et al.</i> , 1998
DFNB15	3q21-25 19p13	prälingual	stabil	alle	Chen <i>et al.</i> , 1997
DFNB16	15q21-22	prälingual	stabil	alle	Campbell <i>et al.</i> , 1997
DFNB17	7q31	prälingual	stabil	alle	Greinwald <i>et al.</i> , 1998
DFNB18	11p14-15.1	prälingual	keine Angaben	keine Angaben	Jain <i>et al.</i> , 1998
DFNB19	18p11	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Green <i>et al.</i> , 1998
DFNB20	11q25-qter	prälingual	keine Angaben	keine Angaben	Moynihan <i>et al.</i> , 1999
DFNB21	11q	prälingual	progressiv	keine Angaben	Mustapha <i>et al.</i> , 1999
DFNB23	10p11.2-q21	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Smith, R. nicht publiziert
DFNB24	11q23	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Smith, R. nicht publiziert
DFNB25	4p15.3-q12	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Smith, R. nicht publiziert
DFNB26	4q31	keine Angaben	progressiv	keine Angaben	Riazzuddin <i>et al.</i> , 1999
DFNB27	2q23-q31	prälingual	keine Angaben	keine Angaben	Pulleyn <i>et al.</i> , 2000
DFNB28	22q13	prälingual	keine Angaben	keine Angaben	Kanaan <i>et al.</i> , 1999
DFNB29	21q22	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Wilcox <i>et al.</i> , 2001
DFNB30	10p	keine Angaben	progressiv	keine Angaben	Walsh <i>et al.</i> , 2002
DFNB31	9q32-q34	prälingual	keine Angaben	keine Angaben	Mustapha <i>et al.</i> , 2002
DFNB 32	1p13.3-22.1	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Hamadi Ayadi nicht publiziert
DFNB 33	9q34.3	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Medlej-Hashim <i>et al.</i> , 2002

Tabelle 4: X-chromosomale Loci für nicht syndromale Schwerhörigkeit (Quelle: Van Camp und Smith, 2002)

Lokus	Lokalisation	Geschlecht	Alter des Beginns	Entwicklung	Frequenzen	Quellenangabe
DFN2	Xq22	männlich	prälingual	stabil	alle	Tyson <i>et al.</i> 1996
		weiblich	keine Angaben	keine Angaben	hoch	
DFN3	Xq21.1	männlich	prälingual	stabil	alle	Brunner <i>et al.</i> 1998
		weiblich	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Wallis <i>et al.</i> 1998
DFN4	Xp21.1	männlich	prälingual	stabil	alle	Lalwani <i>et al.</i> 1994
		weiblich	postlingual	stabil	hoch	
DFN6	Xp22	männlich	5-7 Jahre	progressiv	hoch-alle	del Castillo <i>et al.</i> 1996
		weiblich	30-40 Jahre	keine Angaben	hoch	

Tabelle 5: Identifizierte Gene und deren Loci für nicht syndromale Schwerhörigkeit (Quelle: Van Camp und Smith, 2002)

Gen	Protein	Lokus	Lokalisation	Quellenangabe
<i>DIAPH</i>	Diaphanous1	DFNA1	5q31	Lynch <i>et al.</i> , 1997
<i>KCNQ4</i>	KCNQ4	DFNA2	1p34	Kubisch <i>et al.</i> , 1999
<i>GJB3</i>	Connexin31	DFNA2	1p34	Xia <i>et al.</i> , 1997
<i>GJB2</i>	Connexin26	DFNA3	13q11-12	Kelsell <i>et al.</i> , 1997
<i>GJB6</i>	Connexin30	DFNA3	13q12	Grifa <i>et al.</i> , 1999
<i>DFNA5</i>	DFNA5	DFNA5	7q15	van Laer <i>et al.</i> , 1998
<i>TECTA</i>	Alpha-Tectorin	DFNA8/12	11q22-24	Verhoeven <i>et al.</i> , 1998
<i>COCH</i>	Cochlin	DFNA9	14q12-13	Robertson <i>et al.</i> , 1998
<i>EYA4</i>	EYA4	DFNA10	6q22.2-q23.3	Wayne <i>et al.</i> , 2001
<i>MYO7A</i>	Myosin VIIA	DFNA11	11q13.5	Liu <i>et al.</i> , 1997
<i>COL11A2</i>	Collagen 11A2	DFNA13	6p21.3	Mc. Guirt <i>et al.</i> , 1999
<i>POU4F3</i>	POU4F3	DFNA15	5q31	Vahava <i>et al.</i> , 1998
<i>MYH9</i>	Myosin H9	DFNA17	22q12.2-q13.3	Lalwani <i>et al.</i> , 2000
<i>GJB2</i>	Connexin26	DFNB1	13q11-12	Kelsell <i>et al.</i> , 1997
<i>STRC</i>	Stereocilin	DFNB 16	15q15	Verpy <i>et al.</i> , 2001
<i>TMC1</i>	TMC1	DFNB7/11	9q13-21	Kurima <i>et al.</i> , 2002
<i>MYO7A</i>	Myosin VIIA	DFNB2	11q13.5	Liu <i>et al.</i> , 1997
<i>MYO15</i>	Myosin XV	DFNB3	17p11.2	Wang <i>et al.</i> , 1998
<i>MYO6</i>	Myosin6	DFNA22	6q13	Melchionda <i>et al.</i> , 2001
<i>SLC26A4</i>	Pendrin	DFNB4	7q31	Li <i>et al.</i> , 1998
<i>WFS 1</i>	Wolframin	DFNA6/14	4p16	Bespalova <i>et al.</i> , 2001
<i>TMPRSS3</i>	TMPRSS3	DFNB8/10	21q	Scott <i>et al.</i> , 2001
<i>OTOF</i>	Otoferlin	DFNB9	2p22-23	Yasunaga <i>et al.</i> , 1999
<i>CDH 23</i>	Otocadherin	DFNB12	10q21-q22	Bork <i>et al.</i> , 2001
<i>USH1C</i>	USH1C Harmonin	DFNB18	11p15.1	Ahmed <i>et al.</i> , 2002
<i>TECTA</i>	Alpha-Tectorin	DFNB21	11q	Mustapha <i>et al.</i> , 1999
<i>OTOA</i>	Otoanchonin	DFNB22	16p12.2	Zwaenepoel <i>et al.</i> , 2002
<i>CLDN14</i>	Clandin14	DFNB29	22q22.3	Wilcox <i>et al.</i> , 2001
<i>MYO3A</i>	Myosin3A	DFNB30	10p11.1	Walsh <i>et al.</i> , 2002
<i>POU3F4</i>	POU3F4	DFN3	Xq21.1	de Kok <i>et al.</i> , 1995
<i>12s rRNA</i>	12S rRNA	MVNSS	mitochondrial	Prezant <i>et al.</i> , 1993
<i>tRNA ser(UCN)</i>	tRNA ser(UCN)	MVNSS	mitochondrial	Reid <i>et al.</i> , 1994

## 1.3 Struktur und Funktion des Ohres

### 1.3.1 Außen- und Mittelohr

Wir unterscheiden das Außen-, das Mittel- und das Innenohr (Abbildung 2). Im Außenohr werden die ankommenden Schallwellen von der Ohrmuschel aufgefangen und über den Gehörgang an das Trommelfell weitergeleitet. Es wird hierdurch in Schwingung versetzt und überträgt diese auf die Gehörknöchelchenkette des Mittelohres, bestehend aus Hammer, Amboß und Steigbügel. Diese Einheit trägt die Schallwellenenergie über das ovale Fenster zum Innenohr weiter. Bei pathologischen Veränderungen dieses Schalleitungsapparates, bestehend aus Außen- und Mittelohr spricht man von Schalleitungsschwerhörigkeit.

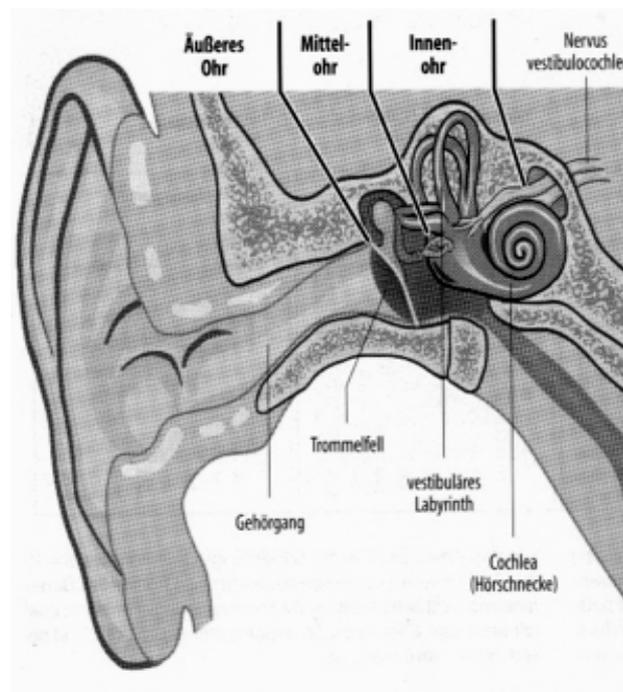


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Ohres, aus Zenner (1997)

### 1.3.2 Innenohr

Das Innenohr ist anatomisch gesehen eine Einheit, die aber 2 funktionell grundverschiedene Organe, das Gehör- und das Gleichgewichtsorgan enthält. Beide

liegen im knöchernen Labyrinth des Felsenbeines. Das Vestibularorgan, das keinen Einfluß auf das Hören hat, besteht aus den Maculaorganen von Sacculus und Utriculus, sowie den drei Bogengängen. Es gibt Informationen über die räumliche Lage des menschlichen Körpers.

Die in 2 ½ Windungen aufgerollte Cochlea des Hörorgans ist in 3 übereinander liegende Kanäle, die Scala tympani, Scala media und Scala vestibuli unterteilt (Abbildung 3). Die beiden Äußeren hängen an der Spitze der Cochlea, dem Helicotrema zusammen und sind mit Perilymphe, einer natriumreichen, liquor-ähnlichen Flüssigkeit gefüllt. Die Scala vestibuli steht über das ovale Fenster und die Scala tympani über das runde Fenster mit dem Mittelohr in Verbindung. Die mit der kaliumreichen Flüssigkeit gefüllte Scala media, auch Ductus cochlearis oder Endolymphschlauch genannt, grenzt sich gegen die beiden Äußeren durch 2 Membranen ab; nach oben durch die Reissner-Membran, nach unten durch die Basilar-membran, auf der das eigentliche schallaufnehmende Organ, das Corti-Organ mit den Hörsinneszellen liegt. Unmittelbar darüber spannt sich die Tektorialmembran, welche die Zilien der äußeren Haarzellen berührt.

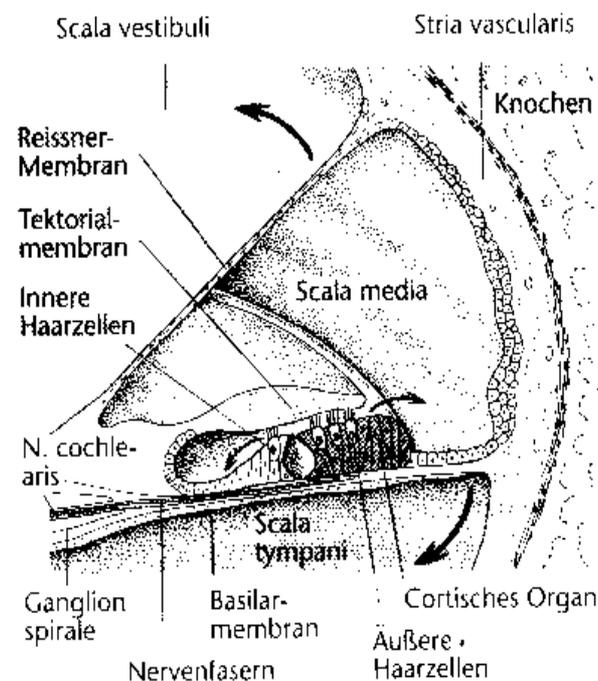


Abbildung 3: Schematischer Schnitt durch die Cochlea, aus Hick (1997)

Bei einer Schalleinwirkung auf das ovale Fenster kommt es zu einer Volumenverschiebung in der Scala tympani und der Scala vestibuli bis hin zum runden Fenster und wieder zurück. Dies führt zu einer ständigen Auf- und Abwärtsbewegung der Membranen, was eine zur Cochleaspitze wandernde Welle zur Folge hat. Die maximale Amplitude dieser sog. Wanderwelle bildet sich für jede Tonfrequenz an einem anderen Ort der Basilarmembran aus. Man spricht von Frequenzselektivität, die bereits 1960 von Békésy beschrieben wurde (Békésy, 1960). Durch die so entstandene Bewegung von Basilar- und Tektorialmembran kommt es zur Deflektion der äußeren Haarzellen. Gleichzeitig spannen sich kleine Fäden, die von den Spitzen der Stereozilien zur dahinterstehenden Zilie ziehen, die sog. Tip-links (Hudspeth, 1989).

#### **1.4 Thema und Ziele der Arbeit**

Sowohl für die molekulargenetische Erforschung als auch für das allgemeine Verständnis des Innenohres und den pathophysiologischen Vorgängen bei Schwerhörigkeiten ist es von größter Bedeutung neue Gene zu identifizieren, die mit der Erkrankung in Familien segregieren. Zu diesem Zweck ist es unerlässlich, große Familien zu evaluieren, deren Mitglieder möglichst über mehrere Generationen hinweg eine Schwerhörigkeit aufweisen.

Geht man davon aus, dass weit mehr als 100 Gene am Hörprozeß beteiligt sind (Chung und Brown, 1970), macht der Anteil der 24 bereits identifizierten Gene gerade einmal knapp ein Viertel oder weniger aus. Allerdings werden heute eher bis zu 200 Gene vermutet, was die Bedeutung der Forschung auf diesem Gebiet unterstreicht.

Daher war das primäre Ziel dieser Arbeit die Identifikation von Familien, welche eine Manifestation eines erblich bedingten Hördefektes aufweisen. Der korrekten Erfassung des Phänotyps muss ebenfalls ein sehr hoher Stellenwert für spätere molekulargenetische Analysen beigemessen werden, da nachfolgende molekulargenetische Studien darauf basieren.

Neben diesen Arbeiten sollen die Patientenproben für genetische Analysen vorbereitet werden. Langfristige Ziele dieses Projektes sind (1) die Identifikation der chromosomalen Regionen, die in den Familien mit der Erkrankung segregieren, (2) die Feinkartierung und anschließende Genidentifizierung, (3) die Detektion des der Schwerhörigkeit zugrundeliegenden Gendefektes. Bei Kenntnis des Gendefektes kann zum einen eine effiziente genetische Familienberatung durchgeführt werden und zum anderen über neue therapeutische Strategien im Kampf gegen die hereditäre Schwerhörigkeit nachgedacht werden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Material

#### 2.1.1 Patienten- und Untersuchungsgut

Die Patientenuntersuchungen wurden in der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde in Tübingen durchgeführt. Patienten, welche aus verschiedenen Gründen nicht anreisen konnten, wurden an ihrem Heimatort aufgesucht. Dennoch gab es auch einige Personen, die nicht bereit waren an unseren Untersuchungen teilzunehmen. Somit wurden 3 Familien mit 20 und 42 Mitgliedern aus dem Raum Tübingen, weitere 25 in einer Familie aus dem Großraum Nürnberg untersucht. Diese wurden mir durch meinen Betreuer, Dr. M. Pfister vermittelt, der ebenfalls an allen Untersuchungen teilnahm. Die Tübinger Familie R wurde im März 1999, die Nürnberger Familie N im September 1999 und Familie E im November 2000 untersucht. In den Tabellen 6-8 sind Stammbaumnummer, gekürzter Name, Geburtsdatum und Krankheitsstatus der jeweiligen Familienmitglieder zur Übersicht zusammengefasst. Die Stammbaumnummern beziehen sich auf die Stammbäume in Abbildung 6, 10 und 14 in Kapitel 3.

Zu den Untersuchungsmethoden zählten zunächst ein Aufklärungsgespräch, das Einholen einer Einverständniserklärung und die Erfassung der Familien- und Personendaten. Die Letzteren setzten sich aus der Familien-, der Eigen- und der klinischen Anamnese zusammen und wurden in Akten dokumentiert. Des Weiteren führten wir ein Standardtonaudiogramm (Frequenzbereich von 125-8000 Hz für Luftleitung, 250-6000 Hz für Knochenleitung) und eine Stimmgabeluntersuchung nach Rinne und Weber durch. Es folgte ein allgemeiner und spezieller Befund. Bei den ambulanten Patienten wurden zusätzlich Untersuchungen der otoakustischen Emissionen (OAE) unternommen. Eine kalorische Vestibularisprüfung, sowie ein hochauflösendes Felsenbein-CT wurden nur bei betroffenen Personen zur weiteren Abklärung durchgeführt. Letztendlich entnahmen wir noch Blutproben (30 ml EDTA-Blut) aus der Arm

vene zur DNA-Isolierung und weiteren Untersuchungen im Labor, welche in den zugehörigen Kapiteln beschrieben sind.

Alle Ergebnisse, einschließlich der audiometrischen Untersuchungen, wurden in einem speziell entwickelten Programm (IZMIR H.E.A.R.-Database System, Version 1.0) zusammengefasst (Pfister *et al.*, Publikation in Vorbereitung).

Tabelle 6: Übersichtstabelle der Familie R. Erklärungen siehe Text.

Stammbaum- nummer	Name, Vorname	Geburtsdatum	schwerhörig
II:1	Karoline K.	05.11.1921	ja (nicht genetisch)
II:2	Marie U.	03.04.1923	nein
II:3	Jakob R.	22.07.1925	ja
II:4	Georg R.	28.10.1926	ja
II:5	Lotte R.	14.10.1932	nein
II:6	Margarete R.	08.03.1933	nein
III:1	Gretel G.	12.02.1959	nein
III:2	Monika R.	20.07.1963	nein
III:3	Roland R.	06.07.1957	ja
III:4	Peter R.	18.03.1959	ja
III:5	Ute R.	23.02.1965	nein
III:6	Jürgen R.	29.01.1960	nein
III:7	Ulrike R.	29.04.1962	nein
IV:1	Jens G.	24.06.1988	nein
IV:2	Carina R.	02.10.1992	ja
IV:3	Lukas R.	09.05.1993	ja
IV:4	Michael R.	15.10.1987	nein

Tabelle 7: Übersichtstabelle der Familie N. Erklärungen siehe Text.

Stammbaumnummer	Name, Vorname	Geburtsdatum	schwerhörig
II:1	Emma N.	30.10.1945	ja
II:2	Hans N.	30.08.1943	nein
II:3	Josef N.	27.01.1939	nein
II:4	Anna M.	14.12.1927	ja
II:5	Mathilde K.	20.06.1939	nein
II:6	Michael K.	20.12.1935	nein
II:7	Peter K.	28.07.1940	ja
II:8	Erna K.	05.01.1937	nein
II:9	Elisabeth K.	28.02.1936	ja
III:1	Bernhard N.	17.02.1975	ja
III:2	Irmgard N.	16.12.1976	nein
III:3	Günther N.	20.07.1968	nein
III:4	Susanne N.	25.10.1968	nein
III:5	Manfred N.	09.03.1970	ja
III:6	Gisela K.	21.01.1974	nein
III:7	Helmut M.	04.06.1961	nein
III:8	Gisela R.	07.04.1960	nein
III:9	Anita R.	21.04.1965	nein
III:10	Hermann M.	30.08.1968	ja
III:11	Hermine M.	30.08.1968	ja
III:12	Alfred K.	05.10.1971	nein
III:13	Monika S.	26.05.1966	nein
III:14	Adelheid K.	12.06.1967	nein
III:15	Petra K.	19.01.1973	ja
IV:1	Maximilian R.	26.10.1992	nein

Tabelle 8: Übersichtstabelle der Familie E. Erklärungen siehe Text.

Stammbaumnummer	Name, Vorname	Geburtsdatum	schwerhörig
II:1	Sigrid B.	17.01.1939	ja
II:2	Rosemarie E.	24.09.1935	nein
II:3	Margarete S.	22.10.1932	ja
III:1	Rainer B.	26.04.1961	ja
III:2	Michael B.	07.01.1963	ja (nicht genetisch)
III:3	Heidi B.	13.06.1964	nein
III:4	Siegfried B.	25.10.1964	nein
III:5	Martina B.	24.02.1967	nein
III:6	Heidrun H.	09.12.1966	ja
III:7	Marcus H.	06.09.1962	nein
III:8	Dieter B.	18.12.1968	nein
III:9	Martin B.	31.12.1970	ja
IV:13	Daniela B.	29.12.1987	nein
IV:14	Oliver B.	05.04.1990	nein
IV:15	Lisa B.	30.03.1993	nein
IV:16	Anita B.	26.10.1995	nein
IV:17	Kevin H.	25.02.1997	nein
IV:18	Robin H.	15.08.1993	nein
III:11	Petra F.	04.07.1960	ja
III:12	Werner F.	17.03.1959	nein
III:13	Joachim S.	15.05.1958	nein
III:14	Sieglinde S.	25.10.1958	nein
III:15	Rolf S.	21.12.1963	nein
III:16	Susanne S.	25.07.1964	nein
III:17	Sigrid D.	15.09.1956	ja
III:18	Marcus S.	28.01.1975	ja (nicht genetisch)
III:19	Adelheid N.	07.04.1965	nein
III:20	Wolfgang N.	03.02.1961	nein
III:21	Ute S.	12.08.1962	nein
III:22	Alfred S.	25.08.1961	nein
IV:1	Arian N.	13.03.1996	nein
IV:2	David S.	19.04.1988	nein
IV:3	Kathrin S.	19.01.1985	nein
IV:4	Theresa F.	15.05.1985	ja
IV:5	Magdalena F.	04.11.1988	ja
IV:6	Jonathan F.	07.08.1997	nein
IV:7	Stefanie S.	05.03.1984	nein
IV:8	Martina S.	18.12.1986	nein
IV:9	Marcel S.	01.04.1988	nein
IV:10	Anna Katharina S.	11.03.1990	nein
IV:11	Veronika S.	11.12.1991	nein
IV:12	Linda S.	11.12.1991	nein

## 2.1.2 Häufig verwendete Puffer und Lösungen

### Materialien zur DNA-Isolierung aus Blut

-Lysispuffer (pH 7,4)

155 mM NH<sub>4</sub>Cl

10 mM KHCO<sub>3</sub>

0,1 mM EDTA

-1x TE-Puffer

10 mM Tris / HCl (pH 8,0)

1 mM EDTA

-SE-Puffer (pH 8,0)

75 mM NaCl

25 mM EDTA

-Proteinkinase K (Stock: 10 mg/ml)

-20% SDS

-gesättigte NaCl-Lösung

-Ethanol absolut

-70% Ethanol

### Materialien zur Herstellung eines 1%-igen Agarosegels

10 x TAE (Trisacetatpuffer )

400 mM Tris

50 mM NaAcetat

10 mM EDTA

pH 8 (mit Eisessig)

Materialien zur Beladung des 1%-igen Agarosegels

2 µl DNA	}	pro Tasche
2 µl H <sub>2</sub> O <sub>dd</sub>		
1 µl Blaupuffer		
5 µl Marker (25 ng/µl)	}	pro Gel
5 µl Marker (50 ng/µl)		

Blaupuffer

2,5 mg Bromphenolblau

2,5 mg Xylencyanol

3,5 ml 100% Glycerol

40 mM EDTA

auf 5 ml H<sub>2</sub>O<sub>dd</sub>

Sämtliche verwendeten Chemikalien und Enzyme wurden von den Firmen Roche, Merck und GIBCO bezogen.

**2.2 Methoden****2.2.1 DNA-Isolierung aus EDTA-Blut**

Das menschliche Blut besteht zu 44 Vol.-% aus Erythrozyten, zu 0.5 Vol.-% aus Leukozyten und zu 0.4 Vol.-% aus Thrombozyten. Die DNA wird dabei aus Leukozyten isoliert, da sie die einzigen kernhaltigen Blutzellen sind. In 1µl Blut befinden sich etwa 4000-8000 Leukozyten, welche je nach Funktion und Bildungsort in verschiedene Gruppen eingeteilt werden: ca. 63% Granulozyten, die weiter in basophil, eosinophil und neutrophil unterteilt werden, ca. 33% Lymphozyten und ca. 4% Monozyten. Die Aufgabe der Leukozyten besteht in der Immunabwehr, da sie amöboid beweglich sind und Blutgefäße durchdringen können. Sie werden durch bestimmte Reize angelockt (Chemotaxis) und sind zur Phagozytose fähig.

## Vorgehen

Das den Patienten entnommene Blut wurde, zur Verhinderung der Gerinnung mit EDTA versetzt (EDTA-beschichtete Röhrchen) und nach möglichst kurzer Lagerzeit bei 4°C im Kühlschrank wie folgt bearbeitet:

10 ml EDTA-Blut werden mit 30 ml kaltem Lysispuffer versetzt und 30 Minuten, unter gelegentlichem Schütteln, auf Eis gestellt. Die Aufgabe des Lysispuffers ist die Lyse der Erythrozyten, welche durch das anschließende Zentrifugieren entfernt werden. Es werden außerdem weitere enzymatische Reaktionen, sowie die Blutgerinnung durch das im Lysispuffer enthaltene EDTA verhindert. Nun zentrifugiert man 15 Minuten bei 1200 rpm und 4°C, wobei danach der Überstand verworfen und das Pellet in 10 ml Lysispuffer resuspendiert wird. Dieser Schritt wird solange wiederholt, bis das Pellet weiß ist, sich also keine Erythrozyten mehr darin befinden. Nun wird es in 5 ml SE-Puffer unter Zugabe von 25 µl Proteinkinase K (10 mg/ml) und 250 µl 20% SDS resuspendiert. SDS zerstört die Leukozytenmembran, die Zellwand und den Zellkern. Die Proteinkinase K inaktiviert Ribonukleasen und Desoxyribonukleasen und zerstört außerdem Histone. Nachdem das Pellet bei 55°C über Nacht inkubiert wurde, gibt man nun 2 ml 5 M NaCl-Lösung hinzu und inkubiert nach 15 Sekunden vortexen weitere 20 Minuten bei Raumtemperatur. NaCl bewirkt die Ausfällung von Proteinen. Nach dem 15 minütigem Abzentrifugieren bei 5000 rpm und Raumtemperatur liegt die DNA in Lösung vor und der Überstand kann nun entnommen werden. Er wird mit dem doppelten Volumen mit kaltem 100% Ethanol versetzt und solange vorsichtig geschwenkt bis die DNA zu sehen ist. Ethanol führt zum Ausfällen der DNA, indem es die Hydrathülle, welche die DNA umgibt, verdrängt. Diese wird nun abgenommen und 2x in 70% Ethanol gewaschen, bevor sie in 200 µl TE-Puffer gelöst wird. Der TE-Puffer dient der DNA-Stabilisierung. Die DNA-Probe steht nun weiteren molekulargenetischen Analysen (Kopplungsanalysen, Kandidatengenanalysen) zur Verfügung und wird im Kühlschrank bzw. bei -20°C aufbewahrt.

## 2.2.2 Berechnung der DNA-Konzentration

### Photometrische Bestimmung

Mit Hilfe eines Photometers wurde die optische Dichte der DNA-Probe bei 260 nm bestimmt, welche in diesem Bereich ihr Absorptionsmaximum hat. Des Weiteren wurde eine Messung bei 280 nm durchgeführt, welche Aufschluss über den Grad der Verunreinigung der DNA mit Proteinen gibt. Die Berechnung des DNA-Gehaltes erfolgte über folgende Formel:

$$A_{260} \times 50 \mu\text{g} \times 100 (\text{Verdünnung}) = \text{DNA-Konzentration } (\mu\text{g}/\mu\text{l})$$

Die DNA-Konzentration wird zusätzlich noch mit einem 1%-igem Agarosegel überprüft, um Aussagen über die DNA-Qualität machen zu können (Degradierung).

### Geräteinstellungen für das Agarosegel

1 h

250 mA

70-90 V

### Auswertung

Das Agarosegel wird nach Beendigung des Programms etwa 5 Minuten in Ethidiumbromid gelegt. Dieses lagert sich in den Windungen der Doppelhelix der DNA ein. Die DNA wird unspezifisch eingefärbt und kann unter UV-Licht in der Dunkelkammer sichtbar gemacht werden. Die Konzentrationsbestimmung erfolgt über den Vergleich mit den Markern (Abbildung 4 und 5).

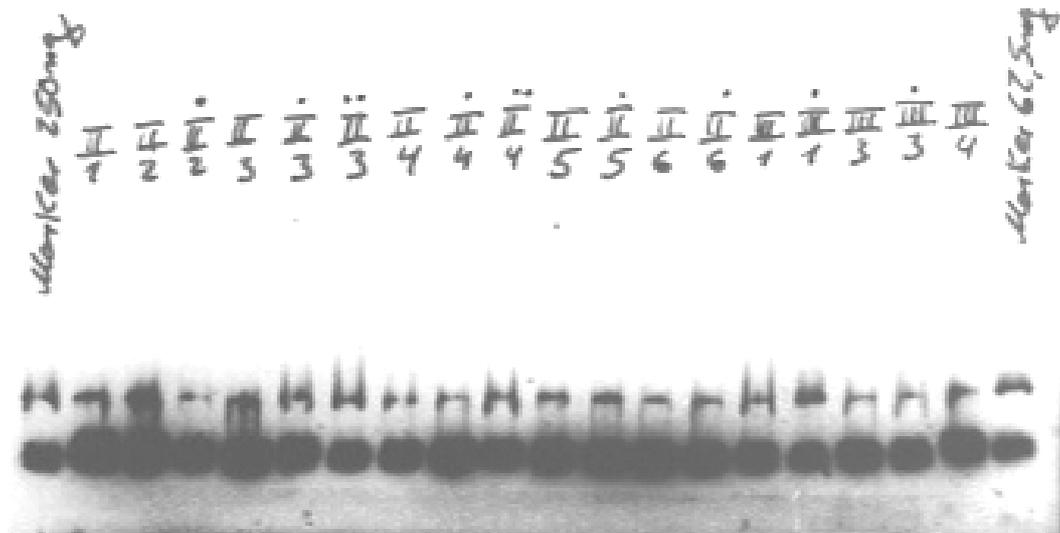


Abbildung 4: DNA-Proben der Familienmitglieder der Familie R, die zur Konzentrationsbestimmung auf ein 1%-iges Agarosegel aufgetragen wurden

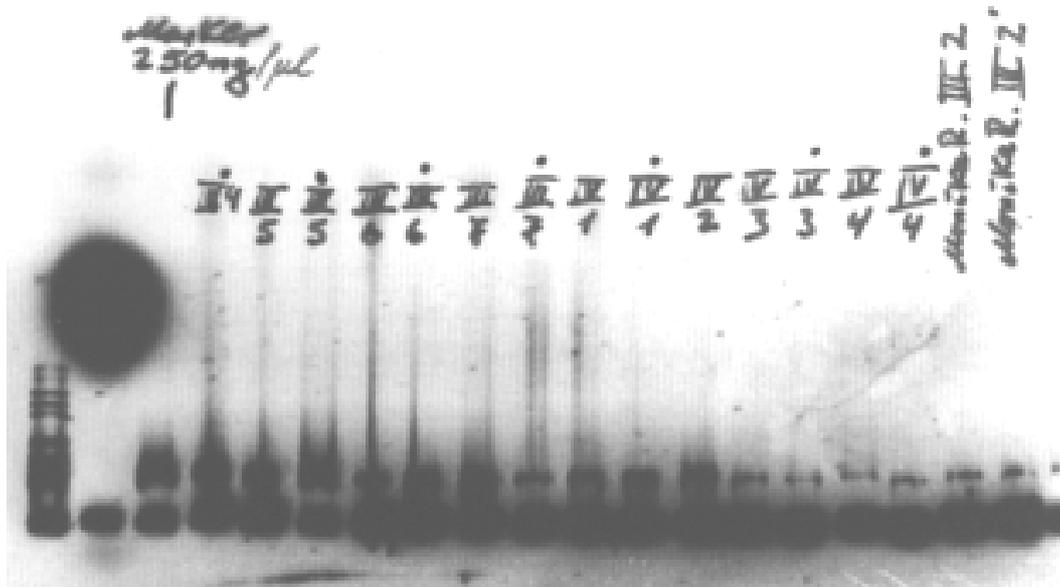


Abbildung 5: DNA-Proben der Familienmitglieder der Familie R, die zur Konzentrationsbestimmung auf ein 1%-iges Agarosegel aufgetragen wurden

### 2.2.3 Tonaudiometrie

Die Tonaudiometrie ist die am häufigsten durchgeführte Untersuchungsmethode in der Audiometrie. Sie erfolgt innerhalb eines bestimmten Frequenzbereiches (0,125 kHz bis 8000 kHz) und auch innerhalb eines beschränkten Bereiches des Hörpegels (0 dB bis 100 dB). Der Frequenzbereich wird in Schritten von ganzen Oktaven (125, 250, 500 Hz) und oberhalb 1000 Hz in halben Oktaven (1000, 2000, 4000, 8000 Hz) geprüft. Da die maximalen Hörpegel frequenzabhängig sind, kann es bei hochgradiger Schwerhörigkeit passieren, dass keine Hörschwelle für die Knochenleitung nachweisbar ist, da deren maximaler Hörpegel im Vergleich zur Luftleitung niedriger ist. Die Töne, welche ein Audiometer erzeugt, werden dem Patienten über Kopfhörer angeboten. Dies dient der Ermittlung der Hörschwelle. Sie liegt beim Normalhörenden bei 0 +/- 15 dB Hörpegel und ist im Audiogramm als gerade Linie eingezeichnet.

### 2.2.4 Kalorische Vestibularisprüfung

Aufgaben des vestibulären Systems sind (1) Informationen über die räumliche Lage des Körpers zu liefern, (2) das körperliche Gleichgewicht zu wahren und (3) bei der Regulierung der Blickmotorik das Bild auf der Retina stabil zu halten. Um Funktionsstörungen in diesen Bereichen auszuschließen, wurden kalorische Vestibularisprüfungen durchgeführt.

Bei der kalorischen Prüfung des vestibulären Systems wird der Kopf des Patienten um 60° nach hinten geneigt. Warmspülung des Gehörgangs erzeugt einen Nystagmus (Augenzittern) zur gereizten Seite, Kaltspülung hingegen einen Nystagmus zur Gegenseite.

Durch die Warmspülung wird die dem Gehörgang unmittelbar benachbarte Wand des horizontalen Bogenganges gereizt. Durch die Kaltspülung wird der Nystagmus durch eine temperaturinduzierte Endolymphströmung im horizontalen Bogengang ausgelöst.

### 2.2.5 Felsenbein-CT

Das Felsenbein, die pars petrosa des Schläfenbeins, enthält das Innenohr. Die Computertomographie (CT) ist ein computergestütztes Verfahren nach dem Prinzip der Tomographie. Das Felsenbein-CT dient insbesondere zum Nachweis umschriebener und diffuser morphologischer Veränderungen des Innenohres und wurde zur weiteren Abklärung angefordert.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Familie N

#### 3.1.1 Stammbaum

In dieser Familie wurden 25 Mitglieder, davon 11 Männer und 14 Frauen, in 3 Generationen, untersucht. Das durchschnittliche Alter lag bei 38 Jahren. In 2 Generationen wurden insgesamt 4 Männer und 5 Frauen mit sensorineuraler Schwerhörigkeit, im Altersdurchschnitt von 43 Jahren, identifiziert. Die Personen waren zwischen 26 und 72 Jahren alt.

Da hereditäre Schwerhörigkeiten den Mendel'schen Regeln folgen, kann anhand folgender Punkte ein autosomal dominantes Vererbungsschema angenommen werden:

Autosomale Formen zeigen eine geschlechtsunabhängige Vererbung. In aufsteigender Richtung wird keine Generation übersprungen und jeweils ein Elternteil der betroffenen Person zeigt den Phänotyp (Abbildung 6). Des Weiteren handelt es sich um eine progressive Form der hereditären Schwerhörigkeit (Abbildung 9), was ebenfalls auf eine autosomal dominante Schwerhörigkeit hindeutet.

Eine Verwandtenehe (Konsanguinität) bestand in der dokumentierten Familie nicht. Bei den Personen III:10 und III:11 handelt es sich um zweieiige Zwillinge.

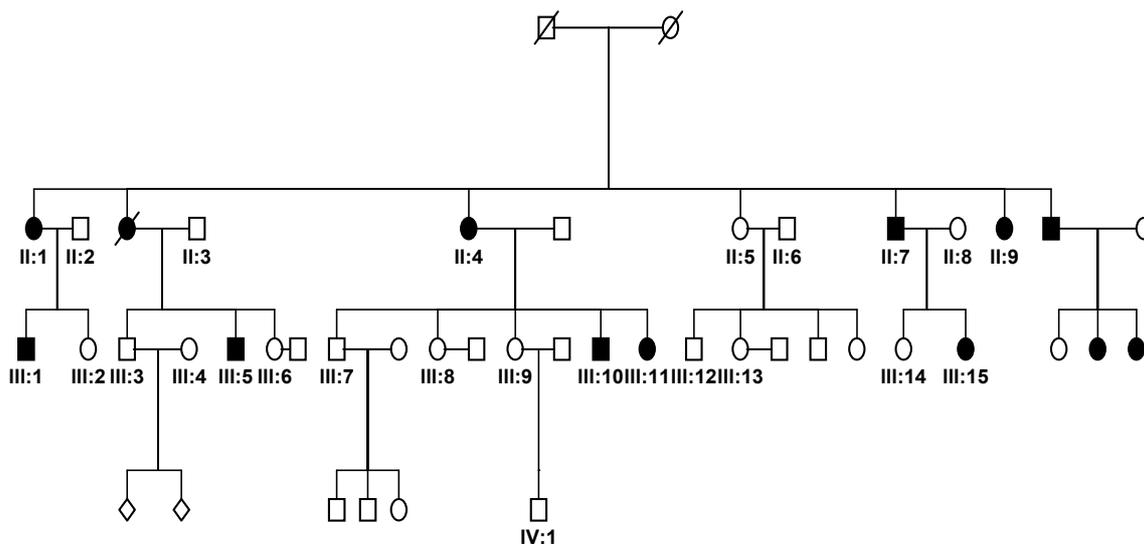


Abbildung 6: Autosomal dominanter Stammbaum der Familie N mit 9 Betroffenen. Ein Quadrat repräsentiert männliche, ein Kreis weibliche, ein schwarz markiertes Symbol betroffene Familienmitglieder. Bei einer Raute als Symbol liegen keine Daten über diese Person vor. Die mit einem schrägen Strich markierten Personen sind bereits verstorben. Die Zahlen dienen der Identifikation der einzelnen Personen. Personen ohne Nummer waren nicht bereit, an der Studie teilzunehmen.

### 3.1.2 Klinische Daten

Die Schwerhörigkeit zeichnet sich in dieser Familie mit einem moderaten bis schweren Grad der Beeinträchtigung aus. Der durchschnittliche Hörverlust beider Ohren liegt hier bei -74 dB, wobei hauptsächlich die hohen Frequenzen betroffen sind. Die Schwerhörigkeit ist bei allen betroffenen Personen bereits seit der Geburt bekannt (Tabelle 9).

Person III:1 ist Träger eines in der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde in Tübingen implantierten Hörgerätes. Zusätzlich wurde ein hochauflösendes Felsenbein-CT angefordert, welches abnormale Innenohrkrankungen ausschließen lässt. Des Weiteren verlief die kalorische Vestibularisprüfung bei dieser Person ebenso unauffällig.

Tabelle 9: Klinische Daten der Familie N

Stammbaumnummer	Alter	Hörniveau	durchschnittlicher Hörverlust in dB	Frequenzbereich	Beginn der SH
II:1	54	schwer	-72	hoch	prälingual
II:4	72	schwer	-89	hoch	prälingual
II:7	59	schwer	-73	hoch	prälingual
II:9	63	schwer	-74	alle	prälingual
III:1	24	moderat	-57	alle	prälingual
III:5	29	moderat	-65	mittel-hoch	prälingual
III:10	31	schwer	-75	alle	prälingual
III:11	31	schwer	-89	hoch	prälingual
III:15	26	schwer	-74	hoch	prälingual

In Abbildung 7 sind einige ausgewählte Tonaudiogramme für Knochen- (obere Kurve) und Luftleitung (untere Kurve) dargestellt. Die Schwerhörigkeit variiert sowohl zwischen der 2. und 3. Generation, als auch innerhalb der Generationen. Dies erkennt man an den Audiogrammen der Personen II:1 und III:1 (zwei Generationen) und den Geschwistern III:10 und III:11 (eine Generation), obwohl es sich in diesem speziellen Fall um Zwillinge handelte. Eine Verschlechterung der Hörleistung ist zwischen den Generationen zu beobachten, wenn man die Audiogramme der Mutter II:1 und des Sohnes III:1 vergleicht. Die Schwerhörigkeit verschlechtert sich also von der zweiten zur dritten Generation.

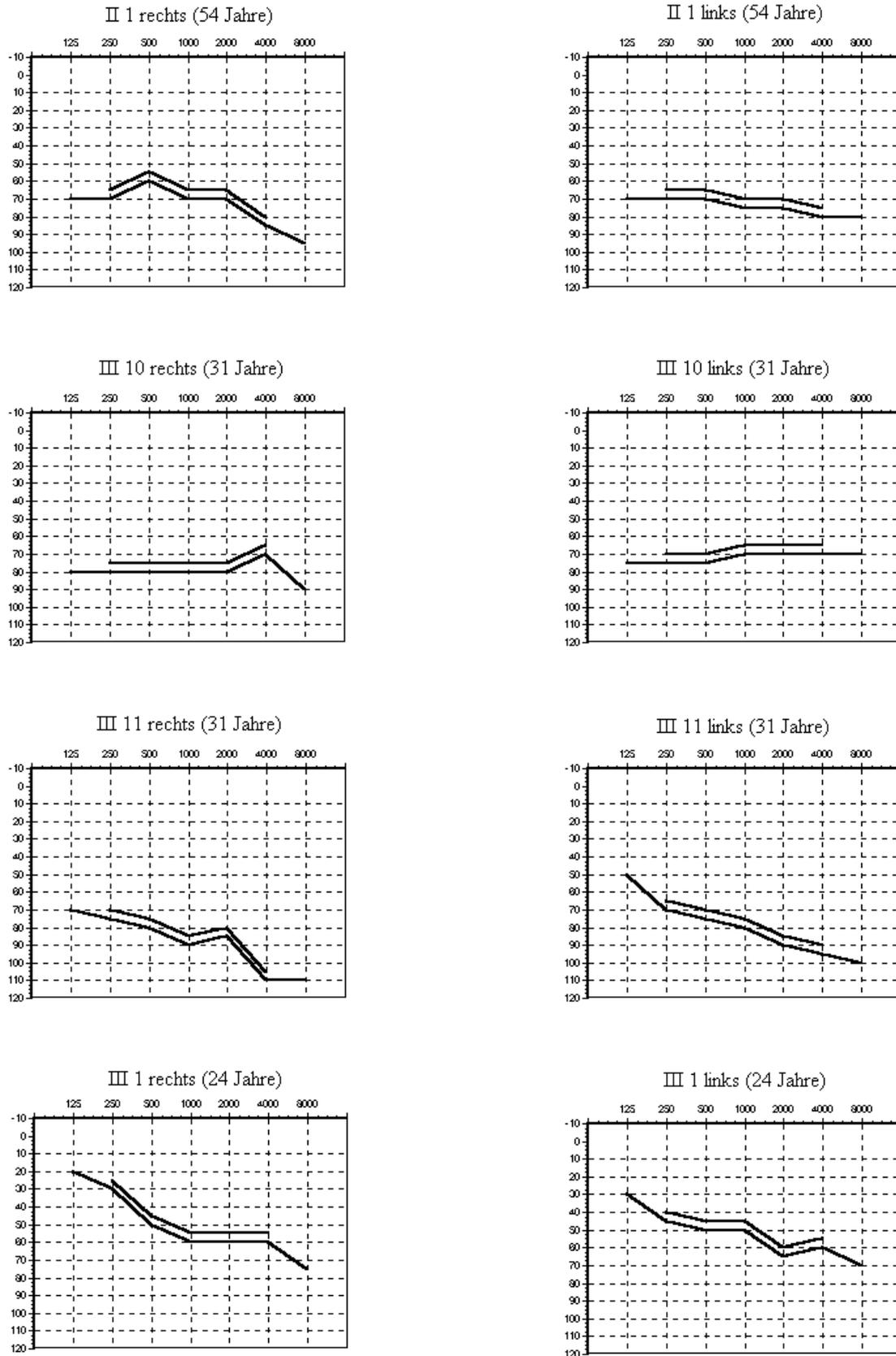


Abbildung 7: Audiogramme einiger ausgesuchter Familienmitglieder der Familie N. Die Markierungen stehen für den Code und die Seite des Ohres der jeweiligen Familienmitglieder. In Klammern steht das Alter der Personen.

### 3.1.3 Krankheitsverlauf

In Abbildung 8 wurde der durchschnittliche Hörverlust beider Ohren, bei Luftleitung gegenüber der jeweiligen Frequenz in Hz aufgetragen und die linearen Trendlinien der entsprechenden Hörkurven ermittelt. Die zum Vergleich gestrichelt markierte Linie zeigt keinen Hochttonabfall, wohingegen die anderen einen vergleichsweise starken Abfall erahnen lassen.

Man erkennt, dass die Steigungen und somit der Hochttonabfall bei allen, außer der gestrichelt markierten Linie, nahezu identisch ist. Sie liegen zwischen  $-2,9$  und  $-8$  (im Durchschnitt  $-4,9$ ). Die Ausgangswerte variieren aber erheblich.

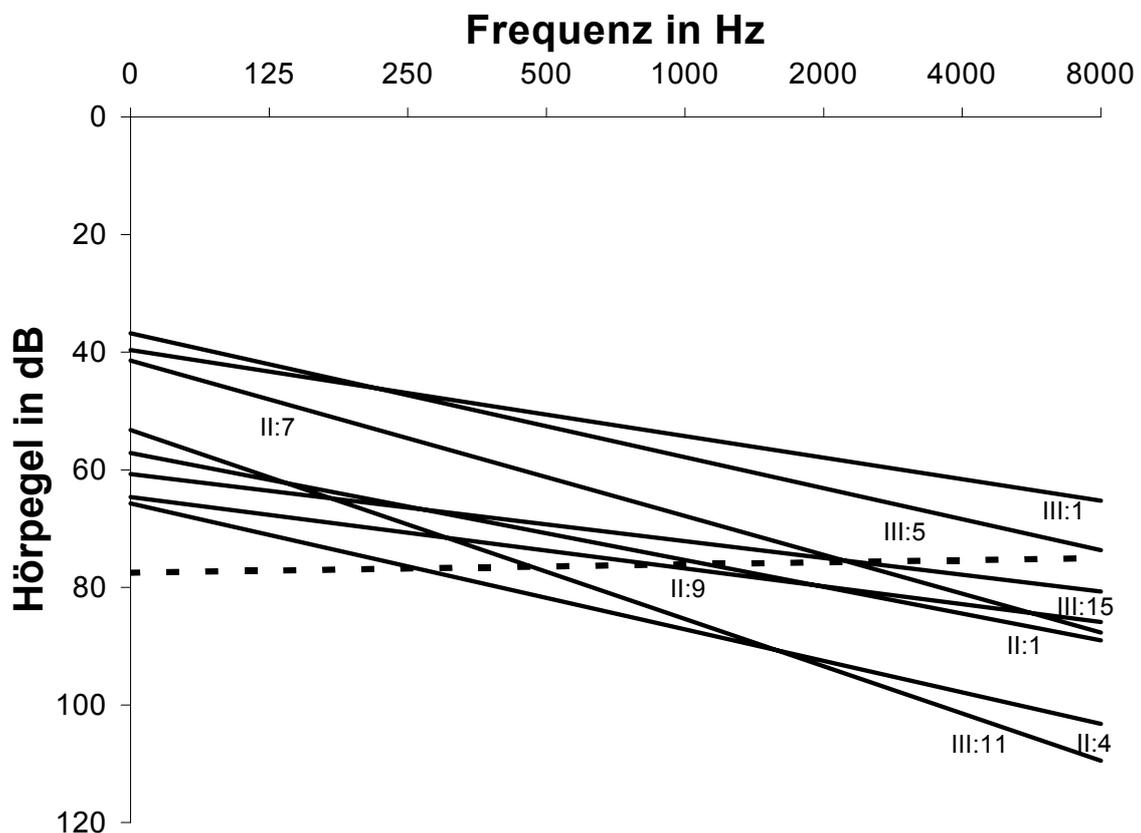


Abbildung 8: Audiometrische Trendlinien der einzelnen betroffenen Familienmitglieder (II:1, II:4, II:7, II:9, III:1, III:5, III:10, III:11, III:15). Die Stammbaumnummern der betroffenen Personen sind unterhalb der einzelnen Linien angebracht. Es wurden die Mittelwerte der Luftleitung beider Ohren, der jeweiligen Frequenz gegenüber dem Hörverlust in dB aufgetragen. Die zum Vergleich gestrichelt markierte Linie zeigt keinen Hochttonabfall.

Wird nun der durchschnittliche Hörverlust aller Frequenzen beider Ohren gegen das Alter der Person aufgetragen, sieht man, dass mit zunehmendem Alter der Hörverlust ansteigt (Abbildung 9). Dieser nimmt um ca. 0,24 dB pro Jahr zu. Der Hörpegel nimmt somit um ca. 2,4 dB pro Dekade ab.

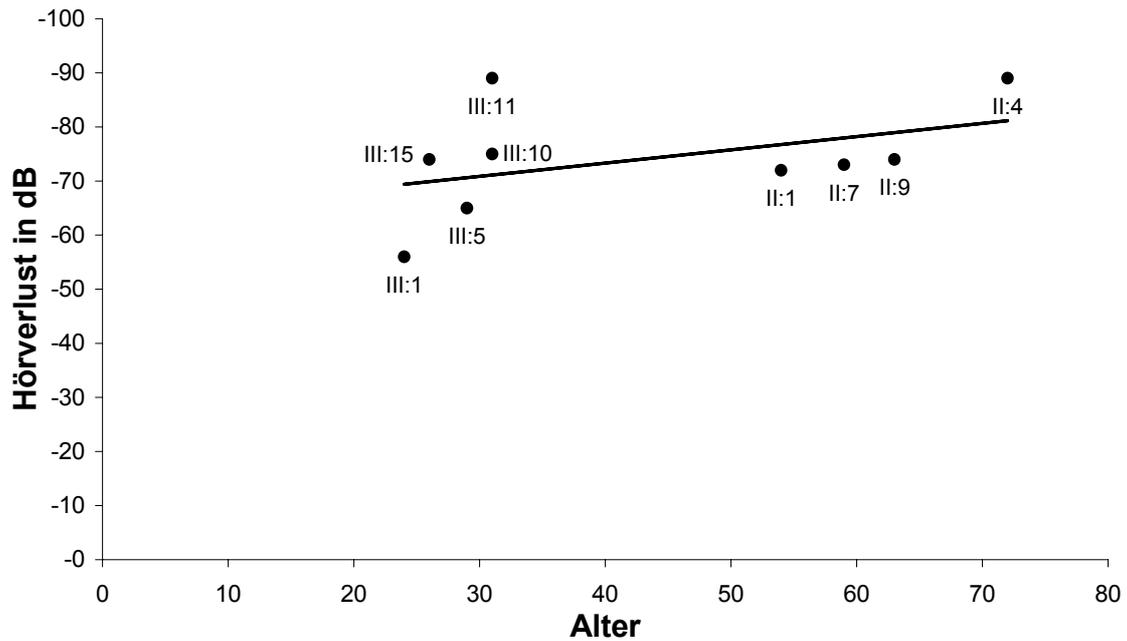


Abbildung 9: Durchschnittlicher Hörverlust beider Ohren in dB gegen das Alter der jeweiligen Person (II:1, II:4, II:7, II:9, III:1, III:5, III:10, III:11, III:15). Die Stammbaumnummern der betroffenen Personen stehen im Bereich der einzelnen Punkte. Die Steigung der Geraden deutet auf eine progressive Schwerhörigkeit hin.

## 3.2 Familie R

### 3.2.1 Stammbaum

Es wurden in dieser Familie 17 Angehörige, davon 8 Männer und 9 Frauen, in 3 Generationen, untersucht. Der Altersdurchschnitt betrug 43 Jahre. Zu den 6, unter einer sensorineuralen Schwerhörigkeit leidenden Betroffenen zählten 5 Männer und eine Frau in 3 Generationen. Das durchschnittliche Alter lag bei 40 Jahren. Der jüngste Patient war 9, der älteste 74 Jahre.

Am Stammbaum ist, aufgrund der unter Abschnitt 3.1.1 genannten Kriterien ein autosomal dominanter Vererbungsmodus zu erkennen (Abbildung 10). Eine Konsanguinität bestand in der Familie nicht.

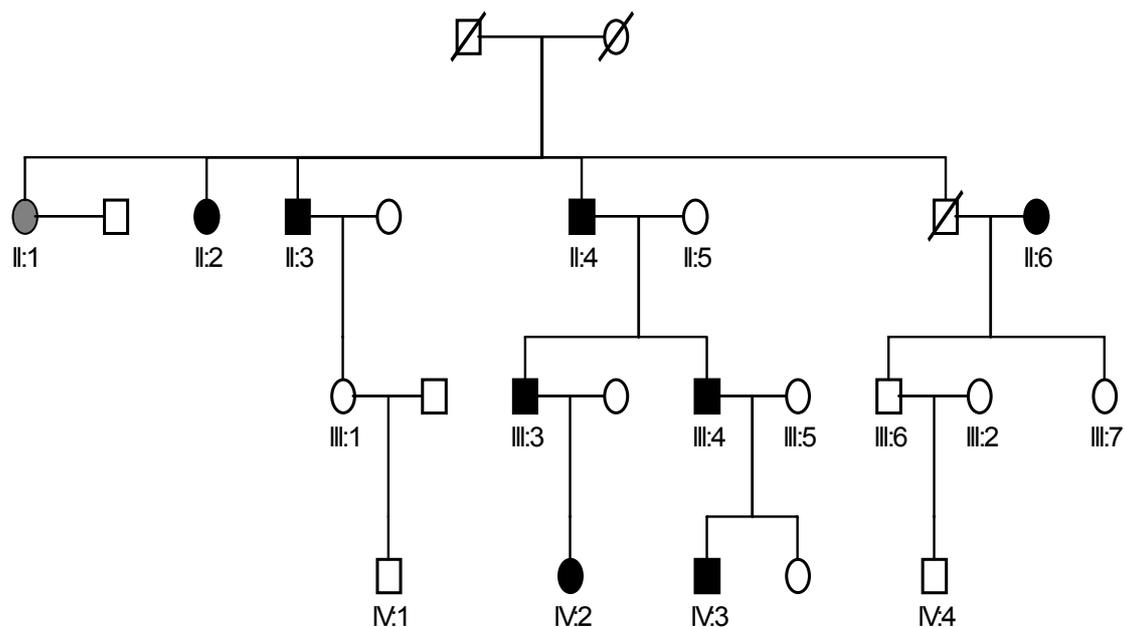


Abbildung 10: Autosomal dominanter Stammbaum der Familie R mit 6 betroffenen Mitgliedern. Schwarz markierte Symbole stehen für betroffene, Quadrate für männliche, Kreise für weibliche Familienmitglieder. Ein grau markiertes Symbol stellt eine nicht familiär bedingte Schwerhörigkeit dar. Mit einem schrägen Strich markierte Personen sind bereits verstorben. Die Zahlen dienen der Identifikation der einzelnen Personen. Personen ohne Nummer waren nicht bereit an der Studie teilzunehmen.

### 3.2.2 Klinische Daten

Der Grad der Schwerhörigkeit wird mit mild bis moderat eingestuft, wobei ausschließlich die hohen Frequenzen betroffen sind. Der durchschnittliche Hörverlust wurde auf beiden Ohren im Mittel berechnet und beträgt bei den Betroffenen im Durchschnitt -43 dB. Der Beginn des Hörverlustes ist bei allen betroffenen Familienmitgliedern postlingual. (Tabelle 10).

Tabelle 10: Klinische Daten der Familie R

Stammbaumnummer	Alter	Hörniveau	durchschnittlicher Hörverlust in dB	Frequenzbereich	Beginn der SH
II:3	74	moderat	-55	hoch	postlingual
II:4	73	moderat	-56	hoch	postlingual
III:3	42	moderat	-51	hoch	postlingual
III:4	40	mild	-38	hoch	postlingual
IV:2	7	mild	-27	hoch	postlingual
IV:3	6	mild	-30	hoch	postlingual

In Abbildung 11 sind einige ausgewählte Tonaudiogramme für Knochen- (obere Kurve) und Luftleitung (untere Kurve) dargestellt. Der Abfall der Hörkurven in den hohen Frequenzen ist deutlich zu erkennen. Ebenso sieht man eine Variation der Tonaudiogramme sowohl innerhalb, Person III:3 und III:4, als auch zwischen den Generationen, Person II:4 und III:4. Eine Verschlechterung der Hörleistung von der 3. Generation (Person IV:3), über die 2. (Person III:4) bis zur 1. (Person II:4), ist ebenfalls festzustellen.

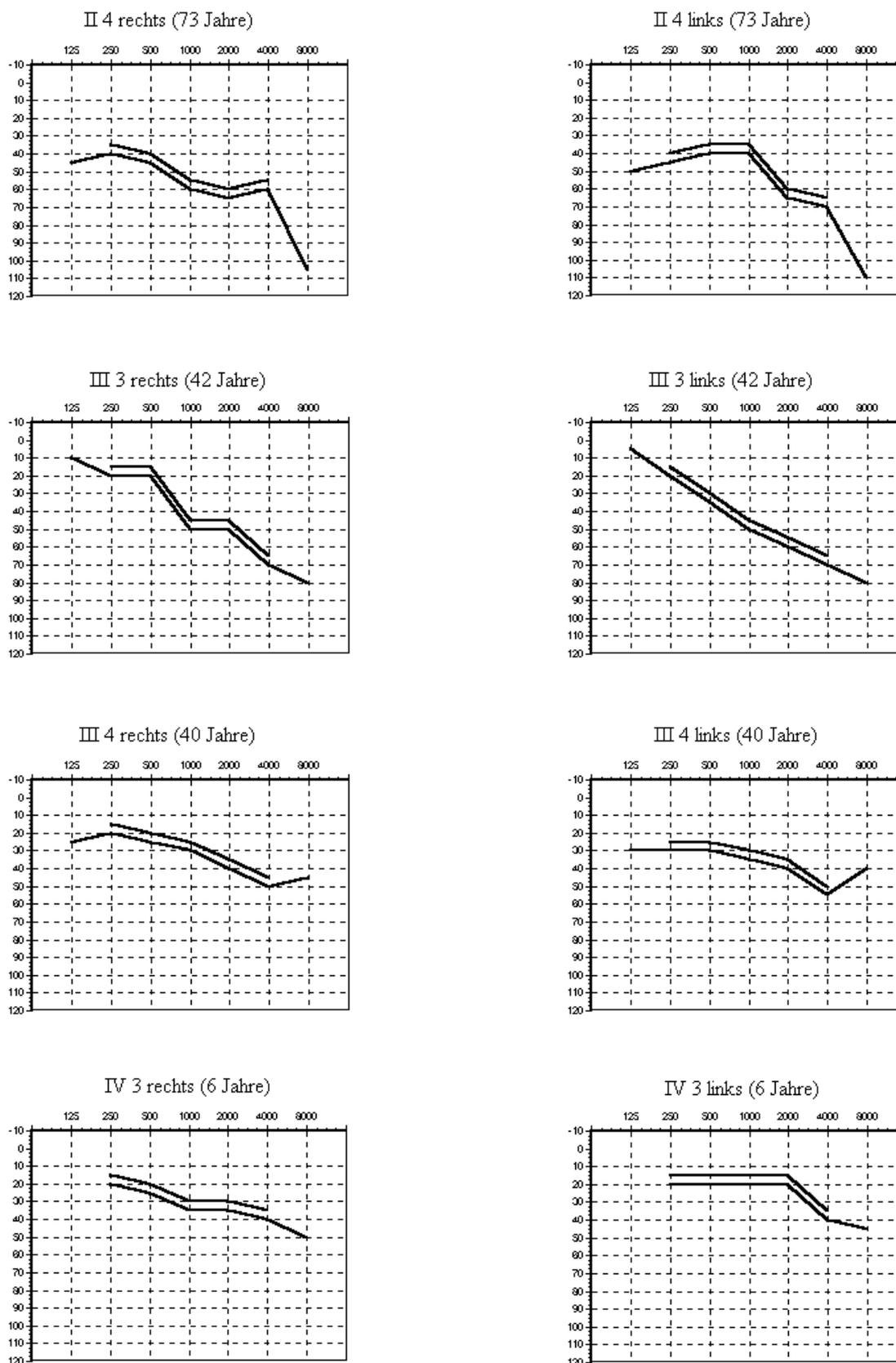


Abbildung 11: Audiogramme einiger ausgesuchter Familienmitglieder der Familie R. Die Markierungen stehen für den Code und die Seite des Ohres, der jeweiligen Familienmitglieder. Die Zahlen in Klammern geben das Alter an.

### 3.2.3 Krankheitsverlauf

In Abbildung 12 wurde der durchschnittliche Hörverlust beider Ohren, bei Luftleitung gegenüber der jeweiligen Frequenz in Hz aufgetragen und die linearen Trendlinien der entsprechenden Hörkurven ermittelt. Die fett markierten Linien zeigen einen deutlichen Abfall, speziell im Hochtonbereich. Ihre Steigungen liegen zwischen -8 und -12, d.h., je größer die Steigung, desto größer der Hörverlust in dB in den zugehörigen Frequenzen. Die Steigungen der gestrichelt markierten Ausgleichsgeraden hingegen, weisen einen wesentlich geringeren Abfall zwischen -4 und -4,6 auf.

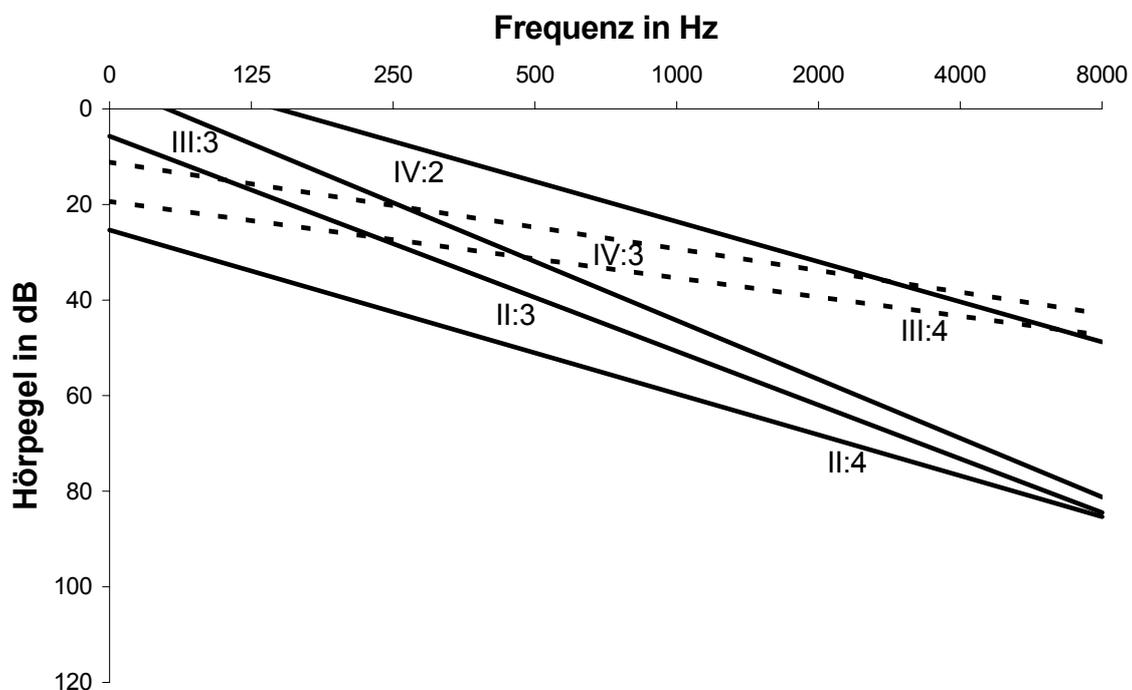


Abbildung 12: Audiometrische Trendlinien der einzelnen betroffenen Familienmitglieder (II:3, II:4, III:3, III:4, IV:2, IV:3). Die Stammbaumnummern der betroffenen Personen sind unterhalb der einzelnen Linien angebracht. Es wurden die Mittelwerte der Luftleitung beider Ohren, der jeweiligen Frequenz gegenüber dem Hörverlust in dB aufgetragen. Erklärungen siehe Text.

In Abbildung 13 wurde das Alter der betroffenen Personen, mit dem entsprechenden Hörverlust auf beiden Ohren verglichen. Die Trendlinie stellt die durchschnittlichen Werte in einer Geraden dar. Somit nimmt der Hörverlust mit steigendem Alter um 0,4 dB pro Jahr zu. Dies entspricht einem progressiven Abfall des Hörpegels um 4 dB pro Dekade.

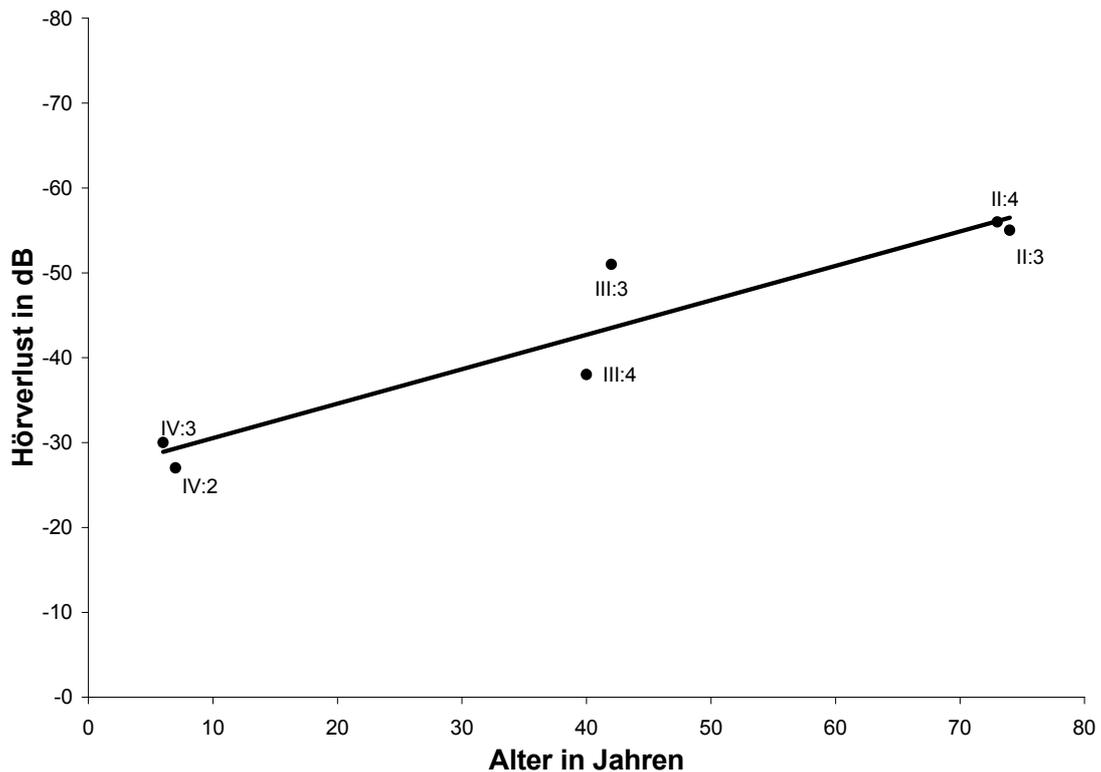


Abbildung 13: Der durchschnittliche Hörverlust auf beiden Ohren in dB wird mit dem entsprechendem Alter der Person verglichen (II:3, II:4, III:3, III:4, IV:2, IV:3). Die Stammbaumnummern der betroffenen Personen stehen im Bereich der einzelnen Punkte. Man sieht, dass der Hörverlust mit steigendem Alter zunimmt.

### 3.3 Familie E

#### 3.3.1 Stammbaum

3 Generationen dieser Familie umfassen 29 Frauen und 19 Männer. Der Altersdurchschnitt lag bei 28 Jahren. 2 Männer und 7 Frauen finden sich unter den 9 Betroffenen, welche im Durchschnitt 39 Jahre alt sind. Das jüngste, an dieser sensorineuralen Form der Schwerhörigkeit erkrankte Familienmitglied ist 12 Jahre, das älteste 69 Jahre. Am unten abgebildeten Stammbaum ist ein, nach den unter Abschnitt 3.1.1 genannten Kriterien, autosomal dominantes Vererbungsschema zu erkennen. Person II:3 hatte zwei an erblich bedingter Schwerhörigkeit erkrankte Töchter. Tochter III:11 bekam wiederum zwei betroffene Töchter, wobei das Kind IV:4 auf dem linken Ohr taub ist (Abbildung 14).

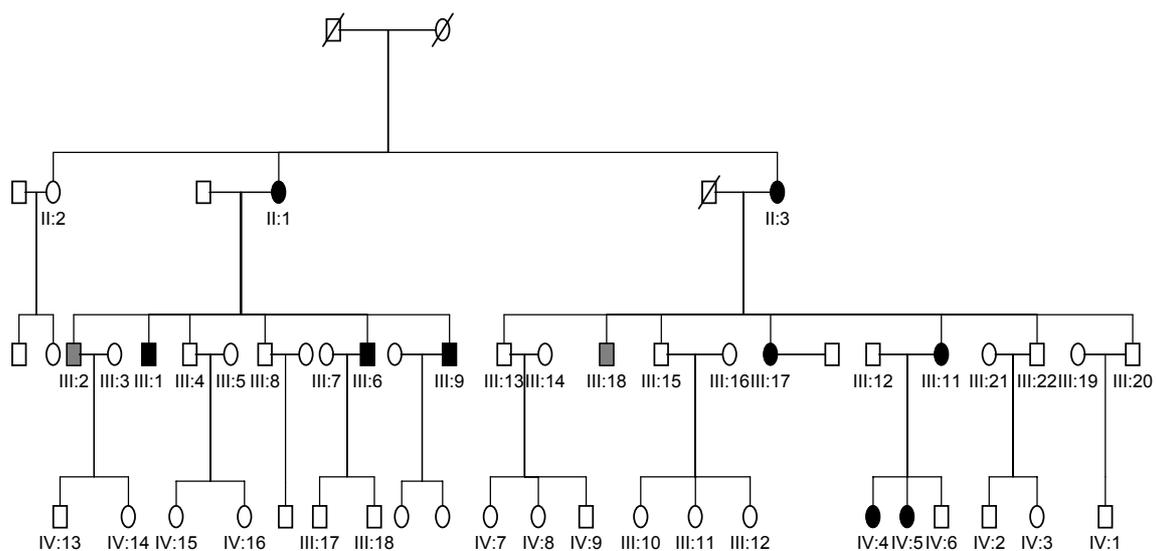


Abbildung 14: Autosomal dominanter Stammbaum der Familie E mit 9 Betroffenen. Ein Quadrat repräsentiert männliche, ein Kreis weibliche, ein schwarz markiertes Symbol betroffene Familienmitglieder. Ein grau markiertes Symbol stellt eine nicht familiär bedingte Schwerhörigkeit dar. Die mit einem schrägen Strich markierten Personen sind bereits verstorben. Die Zahlen dienen der Identifikation der einzelnen Personen. Personen ohne Nummer waren nicht bereit an der Studie teilzunehmen.

### 3.3.2 Klinische Daten

Die Schwerhörigkeit wird mit einem milden bis schweren Grad eingestuft. Betroffen davon sind hauptsächlich die hohen und alle Frequenzen. Der Hörverlust setzte postlingual ein und beträgt im Mittel auf beiden Ohren -48 dB. (Tabelle 11).

Tabelle 11: Klinische Daten der Familie E

Stammbaumnummer	Alter	Hörniveau	Durchschnittlicher Hörverlust in dB	Frequenzbereich	Beginn der SH
II:1	62	moderat	-64	alle	postlingual
II:3	69	schwer	-90	alle	postlingual
III:1	40	moderat	-49	mittel	postlingual
III:6	35	moderat	-50	hoch	postlingual
III:9	31	moderat	-60	hoch	postlingual
III:11	41	moderat	-63	alle	postlingual
III:17	45	schwer	-77	alle	postlingual
IV:4	15	mild	-28	hoch	postlingual
IV:5	12	mild	-24	hoch	postlingual

In Abbildung 15 sind einige Tonaudiogramme für Knochen- (obere Kurve) bzw. Luftleitung (untere Kurve) betroffener Personen aller Generationen aufgezeigt. Die Audiogramme zeigen sowohl innerhalb, (z.B. Person III:11 und III:17) als auch zwischen den Generationen, (z.B. Person II:3 und IV:5) keine Ähnlichkeiten in ihrem Verlauf. Deutlich ist jedoch eine Verschlechterung der Hörleistung von der vierten, über die dritte zur zweiten Generation zu sehen und somit eine Progression zu vermerken. Abhängig ist diese Progression vom Alter der betroffenen Personen.

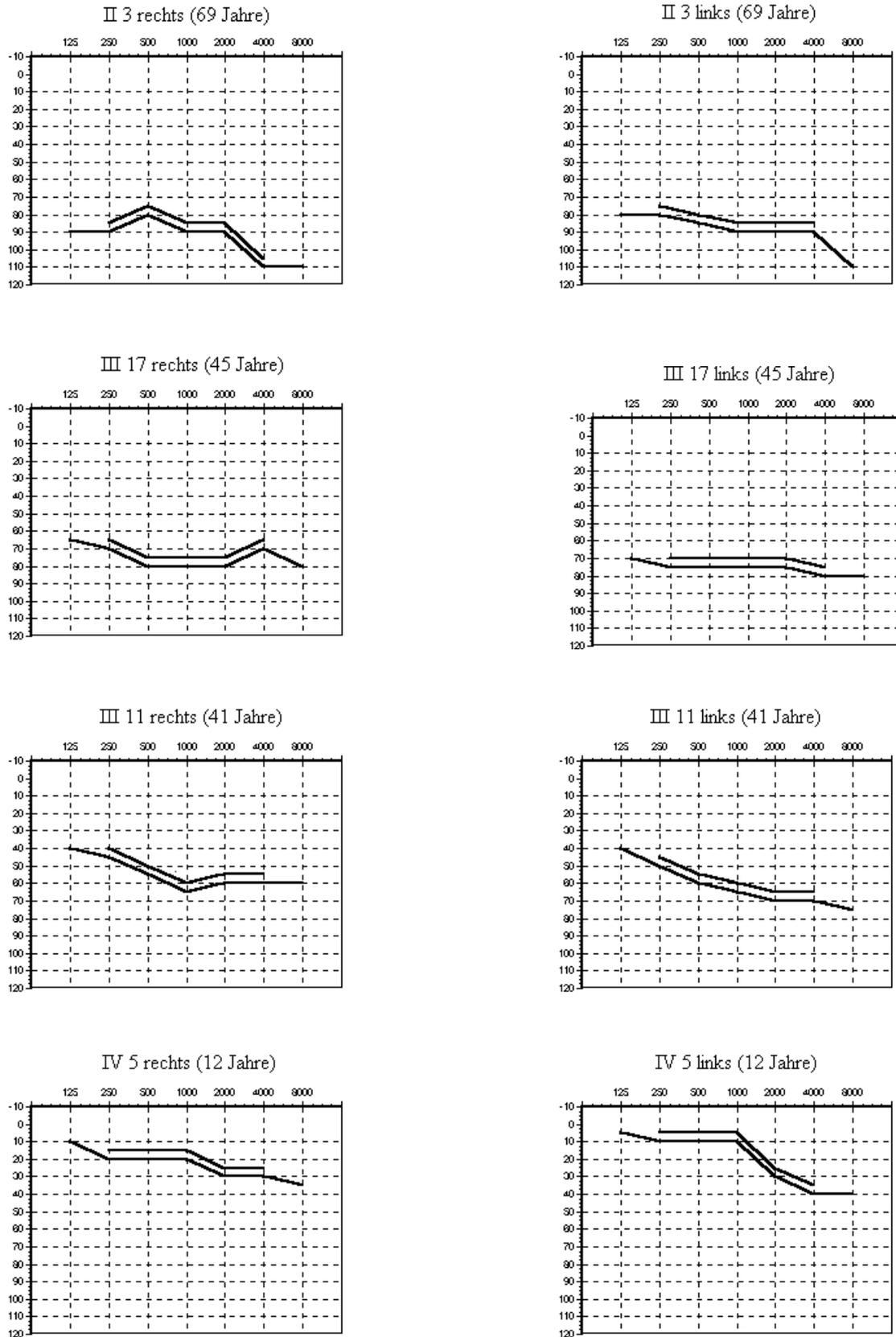


Abbildung 15: Audiogramme einiger ausgewählter Familienmitglieder der Familie E. Die Markierungen stehen für den Code und die Seite des Ohres, der jeweiligen Familienmitglieder. Die Zahlen in Klammern geben das Alter der entsprechenden Personen an.

### 3.3.3 Krankheitsverlauf

Die Audiogrammkurven, welche über den durchschnittlichen Hörverlust beider Ohren, bei Luftleitung gegenüber der jeweiligen Frequenz in Hz ermittelt wurden, sind in Abbildung 16 aufgeführt.

Die einzelnen Steigungen liegen zwischen -3,9 und -11, im Durchschnitt bei -5,2. Obwohl die Steigungen der Geraden, ausgenommen die gestrichelt markierte, sehr ähnlich sind, unterscheiden sich ihre Ausgangspunkte erheblich.

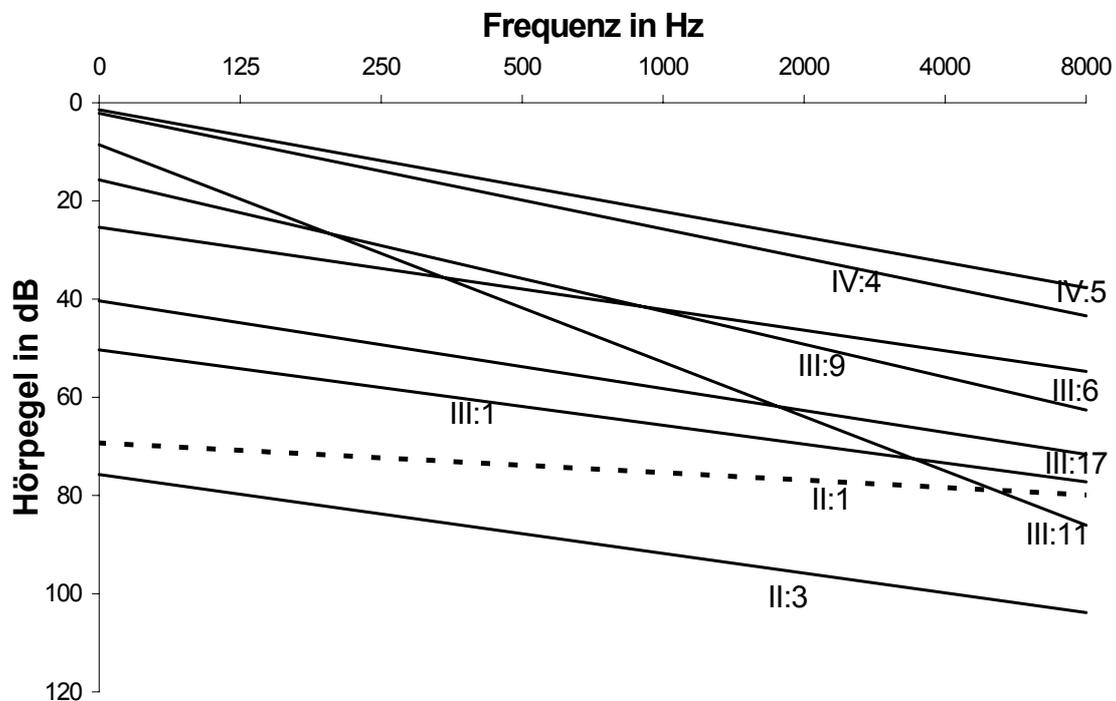


Abbildung 16: Audiometrische Trendlinien der einzelnen betroffenen Familienmitglieder (II:1, II:3, III:1, III:6, III:9, III:11, III:17, IV:4, IV:5). Die Stammbaumnummern der betroffenen Personen sind unterhalb der einzelnen Linien angebracht. Es wurden die Mittelwerte der Luftleitung beider Ohren, der jeweiligen Frequenz gegenüber dem Hörverlust in dB aufgetragen.

Abbildung 17 zeigt den zunehmenden Hörverlust auf beiden Ohren mit steigendem Alter. Die Steigung der Geraden beträgt 1, d.h. der Hörverlust nimmt progressiv um 10 dB pro Dekade zu.

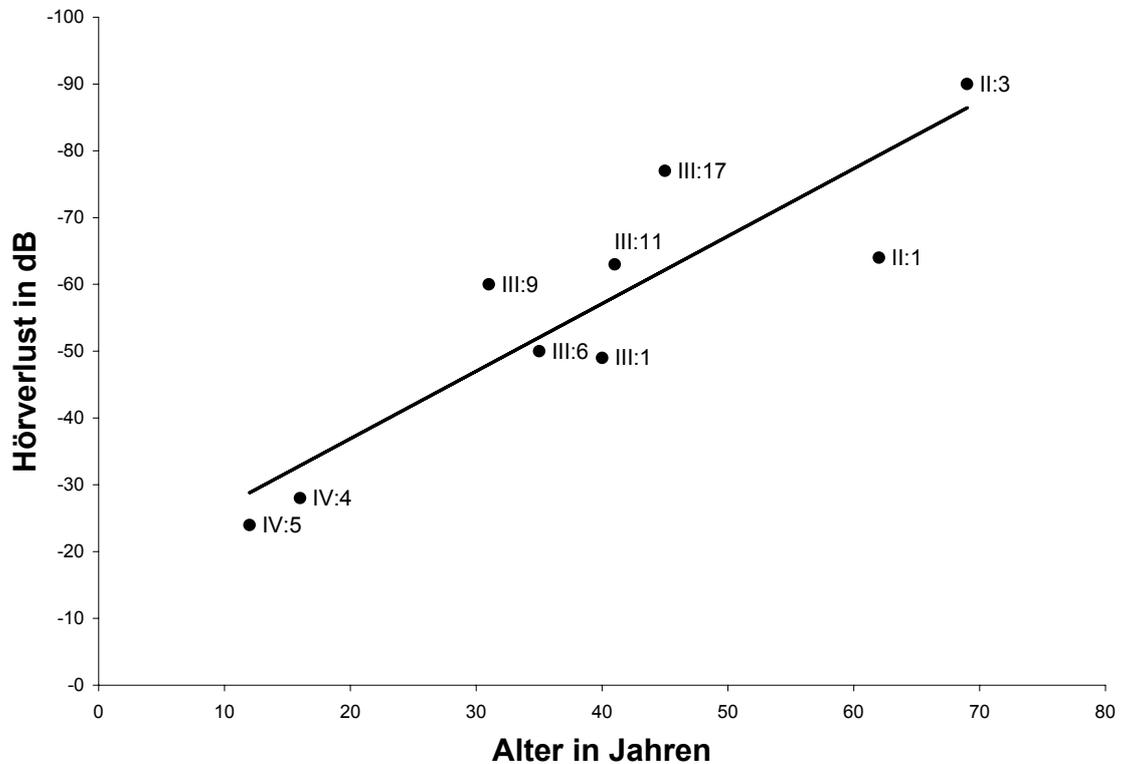


Abbildung 17: Vergleich des durchschnittlichen Hörverlustes auf beiden Ohren mit dem jeweiligen Alter der betroffenen Person (II:1, II:3, III:1, III:6, III:9, III:11, III:17, IV:4, IV:5). Die Stammbaumnummern der betroffenen Personen stehen im Bereich der einzelnen Punkte. Der Hörverlust nimmt progressiv mit zunehmendem Alter zu.

### **3.4 Zusammenfassung der Familien**

In den 3 untersuchten Familien fanden sich 24 betroffene Personen zwischen 6 und 74 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von 41 Jahren. Die Geschlechterverteilung zwischen Männern und Frauen war mit 1:1,2 ausgeglichen. Es handelte sich bei allen Familien um eine autosomal dominant vererbte sensorineurale, progressive Form der hereditären Schwerhörigkeit, hauptsächlich in den hohen Frequenzen. Der Grad des Hörverlustes lag bei 63% aller Familienmitglieder der 3 untersuchten Familien zwischen mild und moderat, wobei zu 67% die hohen Frequenzen betroffen waren. Der durchschnittliche Hörverlust beider Ohren liegt mit -60 dB im moderaten Bereich. Die Personen litten hauptsächlich unter einer progressiv zunehmenden Schwerhörigkeit, mit durchschnittlich 4,6 dB Hörverlust pro Lebensdekade (Tabellen 9-11).

## 4. Diskussion

Schwerhörigkeit gilt heute als die häufigste chronische sensorische Erkrankung, mit mehr als 12 Millionen Betroffenen allein in Westdeutschland. Grundsätzlich wird zwischen der erblichen und der nicht erblichen Form unterschieden. Die Häufigkeit des Vorkommens der hereditären Formen, wird in der Literatur mit ca. 60% angegeben (Morton, 1991; Reardon, 1992; Martini *et al.*, 1996). Eine weitere klinische Unterteilung wird in die syndromale und die nicht syndromale Schwerhörigkeit vorgenommen, wobei die zu 30% vorkommenden syndromalen Formen mit weiteren klinischen Abnormalitäten einhergehen (Bergstrom und Stewart, 1971).

Anhand des Vererbungsmodus werden Hörstörungen in DFNA, für die autosomal dominanten Formen, in DFNB, für die autosomal rezessiven Formen und in DFN, für die X-chromosomal vererbten Schwerhörigkeiten eingeteilt. Die autosomal dominanten Formen weisen oft eine progressive, postlinguale Hörstörung in den hohen Frequenzbereichen auf. Die autosomal rezessiven Formen, äußern sich hingegen meist in einer stabilen, prälingualen und hochgradigen Schwerhörigkeit in allen Frequenzen (Lalwani und Castelein, 1999).

Mittels der modernen Kopplungsanalyse konnten in den letzten Jahren einige, für hereditäre Schwerhörigkeit verantwortliche Loci identifiziert werden. Diese zeigten in unterschiedlichen Familien eine signifikante Kopplung mit der auftretenden Hörstörung. Insgesamt werden mehr als 100 Gene vermutet, deren Funktionsverlust zu hereditären Schwerhörigkeiten führt (Chung und Brown, 1970), wobei bisher erst 24 dieser Gene identifiziert wurden (Van Camp und Smith, 2002).

Daher ist es für die weitere Aufklärung molekulargenetischer Ursachen von Schwerhörigkeit unerlässlich, neue, große Familien, möglichst mit vielen Betroffenen, die unter einer hereditären Hörstörung leiden zu identifizieren. Dies war das primäre Ziel dieser Arbeit, in deren Ablauf zusätzlich der Phänotyp bestimmt wurde. Die korrekte Erfassung des Phänotyps hat für spätere

molekulargenetische Analysen einen essentiellen Stellenwert, da bei einer Fehldiagnose nachfolgende Studien falsche Ergebnisse liefern könnten.

#### **4.1 Familie N**

Nach den Angaben der 9 betroffenen Familienmitgliedern setzte der Hörverlust in dieser dokumentierten Familie vor dem Erwerb der Sprache, also prälingual ein.

Im Gegensatz zu Familie N, die eine prälinguale Schwerhörigkeit zeigt, weisen autosomal dominante Fälle meist einen postlingualen Beginn auf (Tabelle 2). Lalwani und Castelein (1999) geben ebenfalls eine starke Tendenz zum postlingualen Beginn bei autosomal dominanten Schwerhörigkeiten an. Ebenso konnten keine kommunikativen, psychischen oder sozialen Entwicklungsstörungen, wie sie bei prälingualen Hördefekten häufig beobachtet werden, festgestellt werden.

Eine Interpretation dieses ungewöhnlichen prälingualen Auftretens bei autosomal dominanten Schwerhörigkeiten, könnte in möglichen inkorrekten oder ungenauen Angaben der betroffenen Personen zu sehen sein. Eine weitere Erklärung besteht in dem Vorhandensein eines neuen Phänotyps, welcher alle weiteren Merkmale der autosomal dominanten Schwerhörigkeit aufweist, aber durch ein prälinguales Einsetzen gekennzeichnet ist.

An diesem Beispiel ist anschaulich die Bedeutung für weitere Untersuchungen an großen Familien zu sehen, um den Phänotyp besser und genauer bestimmen und vergleichen zu können.

Durch Kopplungsanalysen konnte die chromosomale Region, die bei Familie N mit der Erkrankung segregiert, inzwischen identifiziert werden (Hörforschungszentrum der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde in Tübingen, persönliche Kommunikation). Es handelt sich um DFNA4.

Bereits im Jahre 1995 wurde dieser Locus, der in Zusammenhang mit einer nicht syndromalen, autosomal dominant vererbten Schwerhörigkeit gebracht wurde, identifiziert (Chen *et al.*, 1995). Er wurde in einer amerikanischen Familie mit 10 Betroffenen entdeckt und auf dem langen Arm des Chromosoms 19 lokalisiert.

Eine weitere Familie aus Leipzig (Deutschland) konnte im Jahre 2002 ebenfalls dem Chromosom 19 zugeordnet werden (Mirghomizadeh *et al.*, 2002).

Die Mitglieder der oben erwähnten amerikanischen Familie weisen eine progressive, neurosensorische Form des Hörverlustes auf. Diese beginnt in den hohen Frequenzen und betrifft im Laufe der Zeit auch die niedrigen. Die Schwerhörigkeit setzt in der zweiten Lebensdekade ein und führt im vierten Lebensjahrzehnt zu einem schweren bis hochgradigen Typ des Hörverlustes. Der Erbmodus ist in dieser Familie autosomal dominant.

Ähnliche Daten sind bei der dokumentierten Leipziger Familie zu vermerken.

Die einzelnen Phänotypen dieser beiden Familien und der Phänotyp unserer demonstrierten Familie N sind in Tabelle 12 gegenübergestellt.

Tabelle 12: Phänotypischer Vergleich dreier Familien, mit DFNA4-gekoppelter Schwerhörigkeit

Kategorie	Phänotyp Familie N	Phänotyp der amerikanischen Familie	Phänotyp der Leipziger Familie
Erbmodus	autosomal dominant	autosomal dominant	autosomal dominant
Form	nicht syndromal	nicht syndromal	nicht syndromal
Art des Hördefektes	neurosensorisch	neurosensorisch	neurosensorisch
Grad der Beeinträchtigung	schwer	schwer-hochgradig	schwer-hochgradig
Betroffene Frequenzen	hoch	hoch-alle	unbekannt
Beginn	prälingual	postlingual	postlingual
Verlauf	progressiv	progressiv	progressiv

Das Schwerhörigkeitsgen konnte bis heute bei keiner der Familien identifiziert werden. Es könnte vermutet werden, dass der Gendefekt der amerikanischen und der Leipziger Familie ein und dasselbe Gen betrifft, da die Phänotypen identisch sind. Der Gendefekt der Familie N liegt möglicherweise auf einem anderen Gen, betrachtet man den unterschiedlichen Beginn des Hörverlustes im Vergleich zu den beiden anderen Familien (Tabelle 12). Jedoch ist dieser prälinguale Beginn der Schwerhörigkeit mit Vorsicht zu betrachten, worauf bereits hingewiesen wurde.

## 4.2 Familie R

Derzeit werden im Hörforschungszentrum der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde in Tübingen Kopplungsanalysen in dieser Familie durchgeführt.

DFNA2 ist der bei autosomal dominanten Vererbungsmustern am häufigsten involvierte Locus (Van Camp *et al.*, 1997) und soll deswegen an dieser Stelle näher diskutiert werden.

Er wurde erstmals 1994 bei einer indonesischen und einer amerikanischen Familie auf Chromosom 1p34 lokalisiert (Couke *et al.*, 1994) und beinhaltet die Gene *GJB3* und *KCNQ4* (Talebizadeh *et al.*, 1999). *GJB3* (Connexin 31), ein Mitglied der Connexin-Gen Familie wurde 1998 von Xia *et al.* in 2 chinesischen Familien entdeckt. Connexine sind Proteine die für Gap Junction-Kanäle kodieren. Das zweite DFNA2-Gen, *KCNQ4* wurde erstmals 1999 in einer französischen Familie mit autosomal dominanter Schwerhörigkeit von Kubisch *et al.* als krankheitsrelevantes Gen identifiziert. Es wird davon ausgegangen, dass das *KCNQ4*-Protein für das Einströmen von Kaliumionen in die Haarzelle verantwortlich ist.

Bisher konnten mehr als 10 Familien dem DFNA2-Locus zugeordnet werden. Von allen bis heute dokumentierten holländischen Familien mit autosomal dominanter Schwerhörigkeit, zeigten alle, außer einer (Van Camp *et al.*, 1995)

eine Kopplung mit Chromosom 1 (Ensink *et al.*, 2000). Dies unterstreicht die Bedeutung des DFNA2-Lokus bei autosomal dominanten Schwerhörigkeiten.

Bei Familie R wurde eine neurosensorische, progressive Form der Schwerhörigkeit, mit einem autosomal dominanten Erbmodus bei 6 betroffenen Familienmitgliedern festgestellt. Diese betraf ausschließlich die hohen Frequenzen. Der Grad der Beeinträchtigung wird mit mild bis moderat eingestuft und der Beginn des Hörverlustes war postlingual. Vergleicht man nun den Phänotyp der Familie R (s.a. Tabelle 10) mit einer Studie von De Leenheer *et al.* (2001), welcher den Phänotyp von 8 DFNA2-Familien gegenübergestellt hat, können viele Gemeinsamkeiten erkannt werden.

DFNA2-Schwerhörigkeit äußert sich in einer progressiven, neurosensorischen Hörminderung mit einem frühzeitigen Beginn, wobei hauptsächlich die hohen Frequenzen betroffen sind. Die Schwerhörigkeit der bereits oben erwähnten indonesischen und französischen Familie zeigt mit einem frühen Beginn, einem progressiven Verhalten hauptsächlich in den hohen Frequenzen, ebenso einen ähnlichen Phänotyp wie Familie R.

Ein weiterer Vergleich mit einer Studie aus dem Jahre 2000 von Ensink *et al.* zeigt ebenso, dass DFNA2-gekoppelte Familien hauptsächlich unter einer kongenital erworbenen Schwerhörigkeit in den hohen Frequenzen mit zunehmender Progression im Alter leiden. Ermittelt wurde hier ein Wert von ca. 0,7 dB/Jahr. Dieser liegt deutlich über unserem bestimmten Wert von ca. 0,4 dB/Jahr (s.a. Kapitel 3.2.3). Da die Phänotypen der oben besprochenen Familien mit unserer Familie sehr ähnlich sind, könnte bei anstehenden Kopplungsanalysen diese DFNA2-Region beispielsweise mittels Segregationsanalysen gezielt analysiert werden.

Ein Vergleich des Phänotyps von autosomal dominanten und rezessiven Vererbungsschemata ist bei dieser Familie sehr gut zu veranschaulichen und soll an dieser Stelle unternommen werden.

Nach Lalwani und Castelein (1999) tendiert die autosomal dominante Schwerhörigkeit, im Gegensatz zur autosomal rezessiven Form, zu einem geringeren Schweregrad und einem postlingualen Beginn mit einer Progression, vor allem in den hohen Frequenzen. Die autosomal rezessive Schwerhörigkeit hingegen, äußert sich in einem hohen Schweregrad mit prälingualem, stabilen Verlauf in allen Frequenzen. Die Sprachakquisition der betroffenen Personen ist stark gestört (Tabelle 13).

Tabelle 13: Vergleich von autosomal dominant und rezessiv vererbten Schwerhörigkeiten

Kategorie	Autosomal dominant vererbte Schwerhörigkeit	Autosomal rezessiv vererbte Schwerhörigkeit
Häufigkeit	ca. 20%	ca. 75%
Grad der Beeinträchtigung	gering	schwer
Beginn	postlingual	prälingual
Frequenzen	hohe	alle
Verlauf	progressiv	stabil
Typ	neurosensorisch	neurosensorisch

Bekräftigt werden diese Aussagen durch die in Tabelle 2 und 3 (S. 8-9) aufgelisteten Daten aller bisher entschlüsselten autosomal dominanten und rezessiven Loci. Hierbei verläuft die autosomal dominante Schwerhörigkeit in 85% der Fälle progressiv, in 85% postlingual und mit einem Hauptanteil von 54% sind die hohen Frequenzen betroffen.

Die autosomal rezessive Schwerhörigkeit verläuft hierzu gegensätzlich in 68% der Fälle stabil, zu 95% mit einem prälingualem Beginn und kommt zu 100% in allen Frequenzen vor (Tabelle 2-3). Diese Prozentangaben sind nur ungefähre Richtlinien, da bei einigen Familien keine Angaben über die Art der Schwerhö

rigkeit vorlagen. Dennoch zeigen sie einen deutlich erkennbaren Trend zur Korrelation zwischen den einzelnen Erbmodi und der Ausprägung der Schwerhörigkeit auf.

Der von Lalwani und Castelein geforderte, geringere Schweregrad mit einem postlingualen Beginn der autosomal dominanten Schwerhörigkeit, konnte in den vorliegenden Untersuchungen bei dieser Familie bestätigt werden (Tabelle 10). Die Forderungen über die Progression in den hohen Frequenzbereichen treffen zu 100% in dieser dokumentierten Familie zu.

Der Versuch der phänotypischen Unterscheidung von autosomal dominanter und rezessiver Schwerhörigkeit kann nur bedingt unternommen werden, da bisher zu wenige Daten dieser Art vorliegen. Jedoch lassen sich in den einzelnen Familien Hörtrends erkennen, welche dem Kliniker Anhaltspunkte für den genetischen Hintergrund der Erkrankung bieten.

### **4.3 Familie E**

Bei dieser dokumentierten Familie wurde eine nicht syndromale, neurosensorische, progressive Form der Schwerhörigkeit, die hauptsächlich in den höheren Frequenzen auftritt, bei den 9 betroffenen Personen festgestellt. Der Grad der Beeinträchtigung wird mit mild bis schwer angegeben. Das Alter der Betroffenen liegt zwischen 12 und 69 Jahren und der Beginn des Hörverlustes war bei allen erkrankten Personen postlingual.

Da die korrekte Bestimmung des Erbmodus einen grundlegenden Stellenwert für weitere molekulargenetische Analysen darstellt, soll dies hier näher diskutiert werden.

Bei autosomal rezessiven Vererbungsmustern sind Männer und Frauen gleich häufig betroffen, es können Generationslücken auftreten, und die prozentuale Wahrscheinlichkeit der Weitervererbung liegt formalgenetisch bei 25%. Betrachtet man den Stammbaum der Familie E in Abbildung 12, ist deutlich zu erkennen, dass dieser Prozentsatz und somit die Anzahl der betroffenen

Familienmitglieder wesentlich höher ist. Somit ist ein autosomal rezessives Vererbungsmuster auszuschließen.

Ein mitochondriales Erbmuster, bei welchem ausschließlich Frauen zur Weitervererbung fähig sind, wäre bei Betrachtung des Stammbaums theoretisch denkbar. Jedoch sind mitochondriale Vererbungsschemata in der Literatur äußerst selten beschrieben worden (Prezant *et al.*, 1993) und der Locus konnte bereits auf Chromosom 20 lokalisiert werden (Hörforschungszentrum der Universitätsklinik für Hals-Nasen und Ohren Heilkunde in Tübingen, persönliche Kommunikation), womit dieser Erbgang ebenso ausgeschlossen werden kann.

Ein X-chromosomales Vererbungsmuster muss ebenso diskutiert werden. Bei diesen Fällen ist der Phänotyp, abhängig vom Geschlecht unterschiedlich ausgeprägt, d.h. Männer sind, da sie nur ein X-Chromosom besitzen wesentlich stärker betroffen. Bei Familie E gibt es nur zwei betroffene Männer, Person III:1 und III:9, bei welchen diese stärkere Ausprägung der Schwerhörigkeit jedoch nicht zu beobachten ist. Somit ist mit völliger Sicherheit auch dieser Erbmodus auszuschließen.

Die Tatsache, dass hereditäre Schwerhörigkeiten in ihrem Vererbungsmuster den Mendel'schen Regeln folgen, bei denen in einem autosomal dominanten Erbgang in jeder Generation betroffene Personen zu finden sind und in aufsteigender Richtung keine Generation übersprungen wird, lässt auf diesen autosomal dominanten Typ der Vererbung schließen.

Durch unvollständige Penetranz<sup>1</sup> des Phänotyps, z.B. durch Wechselwirkungen mit anderen Genen oder Umwelteinflüssen, könnten etwaige Generationslücken entstehen, welche bei einer folgenden Stammbaumanalyse und einer genetischen Beratung beachtet werden müssen. Wie bereits erwähnt sind diese Generationslücken bei Familie E nicht zu erkennen.

---

<sup>1</sup> Penetranz: Häufigkeit, mit der sich eine Genwirkung klinisch manifestiert

Phänokopien<sup>2</sup>, wie die Altersschwerhörigkeit (Presbyakusis) oder akustische Traumata, können ebenso zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen. Bei den betroffenen Familienmitgliedern konnten akustische oder toxische Traumata bereits anamnestisch ausgeschlossen werden. Ein Problem stellte aber die Altersschwerhörigkeit dar, da sie differentialdiagnostisch im Audiogramm nur sehr schwer gegenüber den hereditären Formen mit einem Hochtonabfall abzugrenzen ist. Des Weiteren musste man sich hierbei auf die Angaben der Betroffenen verlassen, wann die Hörminderung einsetzte. Selbst dies lässt keine eindeutigen Schlüsse zu, da Presbyakusis nicht nur ein Problem der Älteren ist (Lalwani und Castelein, 1999).

Um dem Ziel der Erforschung der ätiologischen Ursachen und dem besseren Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge bei Schwerhörigkeiten näher zu kommen, wird es in der Zukunft unerlässlich sein, weitere dieser Studien mit der Evaluation und Identifikation großer Familien durchzuführen.

---

<sup>2</sup> Phänokopie: einige genetisch bedingte Krankheitsbilder können auch durch bestimmte Umweltreize ausgelöst werden

## 5. Zusammenfassung

Die ätiologischen Ursachen für hereditäre Formen der Schwerhörigkeit sind nach wie vor noch nicht geklärt. Genetische und umweltbedingte Faktoren werden derzeit als maßgebliche Ursachen diskutiert.

Ca. 60% dieser neurosensorischen Hörstörungen sind hierbei auf einen genetischen Defekt zurückzuführen. Speziell in den letzten 5 Jahren wurde die Mehrzahl der insgesamt 24, für eine hereditäre Form der Schwerhörigkeit verantwortlichen Gene mittels Kopplungsanalyse identifiziert. Es wird allerdings von mehr als 100 Schwerhörigkeitsgenen ausgegangen, deren Funktionsverlust oder –beeinträchtigung eine solche hereditäre Hörminderung verursachen kann. Daher ist es für die Hörforschung unerlässlich, neue, große Familien, möglichst mit vielen Betroffenen, die unter einer hereditären Hörstörung leiden, zu identifizieren. In der vorliegenden Arbeit wurden daher Familien mit einem erblich bedingten Hördefekt identifiziert und phänotypisch charakterisiert.

Neben einer präzisen Anamnese und einer audiometrischen Untersuchung, wurde den Familienmitgliedern eine Blutprobe entnommen, aus der DNA für weitere genetische Analysen extrahiert wurde. Die Daten aus der anamnestischen und audiometrischen Untersuchung wurden in einem computerunterstützten Programm zusammengefasst. Anschließend wurde der Phänotyp erstellt. Es handelte sich bei allen Familien um eine autosomal dominant vererbte neurosensorische, progressive, nicht syndromale Form der Schwerhörigkeit, hauptsächlich in den hohen Frequenzbereichen. Die Hörstörung äußerte sich in einem moderaten Bereich mit einer durchschnittlichen Progression von 4,6 dB/Dekade.

Vergleiche des Phänotyps mit anderen Studien unterstreichen eindeutig die Analogie der autosomal dominanten Formen der Schwerhörigkeit. Auf diese Weise können für die Zukunft bestimmte Hörtrends für die jeweiligen Formen der erblichen Hörminderungen entwickelt werden, um diese Schwerhörigkeiten besser diagnostizieren zu können. Die exakte Charakterisierung des Phänotyps, so wie sie in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde, stellt ins

besondere für nachfolgende molekulargenetische Analysen eine entscheidende Grundlage dar.

## 6. Literaturverzeichnis

Al-Magtheth, M., Inglehearn, C. F., Keen, T. J., Evans, K., Moore, A. T., Jay, M., Bird, A. and Bhattacharya, S. S. (1994).

Identification of a sixth locus for autosomal dominant retinitis pigmentosa on chromosom 19.

*Hum Mol Genet* 3: 351-354.

Arnos, K. S., Israel, J., Devlin, L. and Wilson, M. P. (1992).

Genetic counseling for the deaf.

*Otolaryngol Clin North Am* 25: 953-971.

Békésy, G. (1960).

Experiments in Hearing.

Mc Graw Hill, New York.

Bergstrom, L. and Stewart, J. (1971).

New concepts in congenital deafness.

*Otolaryngol Clin North Am* 4: 431-443.

Brookhouser, P. J. (1994).

Hereditary hearing loss: 44-52.

In: Gates, G. A.

Current Therapy in Otolaryngology.

5., überarbeitete Auflage, St. Louis, Mosby.

Chen, A. H., Ni, L., and Fukushima, K. (1995).

Linkage of a gene for dominant non-syndromic deafness to chromosome 19.

*Hum Mol Genet* 4: 1073-1076.

Chung, C. S. and Brown, K. S. (1970).

Family studies of early childhood deafness ascertained through the Clarke School for the Deaf.

*Am J Hum Genet* 22: 630-644.

Coucke, P. J., Van Camp, G., Djoyodiharjo, B., Smith, S. D., Frants, R. R., Padberg, G. W., Darby, J. K., Huizing, E. H., Cremers, C. W., and Kimberling, W. J. (1994).

Linkage of autosomal dominant hearing loss to the short arm of chromosom 1 in two families.

*N Engl J Med* 331: 425-431.

De Leenheer, E. M. R., Ensink, R. J. H., Kunst, H. P. M., Marres, H. A. M., Talebizadeh, Z., Declau, F., Smith, S. D., Usami, S. I., Van de Heyning, P. H., Van Camp, G., Huygen, P. L. M., and Cremers, R. J. (2001).

The clinical presentation of genetic hearing impairment.

Publikation in Vorbereitung.

Deutsches Grünes Kreuz (1995).

<http://www.dgk.de>

Ensink, R. J. H., Huygen, P. L. M., Van Hauwe, P., Couke, P., Cremers, R. J., and Van Camp, G. (2000).

Another family with progressiv sensorineural hearing impairment linked to the DFNA2 region.

*Eur Otorhinolaryngol* 257: 62-67.

Everett, L. A., Glaser, B., Beck, J. C., Idol, J. R., Buchs, A., Heyman, M., Adawi, F., Hazani, E., Baevanis, A. D., Sheffield, V. C., and Green, E. D. (1997).

Pendred syndrom is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS).

*Nature Genet* 17: 411-422.

Fischel-Ghodsian, N., Prezant, T. R., Fournier, P., Stewart, I. A., and Maw, M. (1995).

Mitochondrial mutation associated with nonsyndromic deafness.

*Am J Otolaryngol* 16: 403-408.

Fraser, G. R. (1976).

The causes of profound deafness in childhood.

*John Hopkins University Press*, Baltimore.

Fraser, G. R. (1995).

The causes of profound deafness in childhood.

*John Hopkins University Press*, Baltimore.

Goldstein, M. A. (1993).

Problems of the deaf.

*The Laryngoscope Press*, St. Louis.

Gorlin, R. J., Toriello, H. V., and Cohen, M. M. (1995).

Hereditary Hearing Loss and its Syndromes.

*Oxford University Press*: 1-457.

Hick, A., Hick, C.

Physiologie

Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog 1

2., überarbeitete Auflage

Gustav Fischer Verlag; Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm (1997).

Abbildung 17.2

Hudspeth, A. J. (1989).

How ear's works work.

*Nature* 341: 397-404.

Kalatzis, V. and Petit, C. (1998).

The fundamental and medical impacts of recent progress in research on hereditary hearing loss.

*Hum Mol Genet* 10: 1589-1597.

Konigsmark, B. W. (1969).

Hereditary deafness in man.

*N Engl J Med* 281: 713-720.

Kubisch, C., Schroeder, B. C., Friedrich, T., Lutjohann, B., El Amraoui, A., Marlin, S., Petit, C., and Jentsch, T. J. (1999).

KCNQ4, a novel potassium channel expressed in sensory outer hair cells, is mutated in dominant deafness.

*Cell* 96: 437-446.

Lalwani, A. K. and Castelein, C. M. (1999).

Cracking the Auditory Genetic Code.

*Am J Otolaryngol* 20: 115-132.

Marazita, M. L., Ploughman, L. M., Rawlings B., Remington, E., Arnos, K. S., and Nance, W. E. (1993).

Genetic epidemiological studies of early onset deafness in the U.S. school-age population.

*Am J Med Genet* 46: 486-491.

Martini, A., Read, A., and Stephens, D. (1996).

Genetics and hearing impairment.

Whurr Publishers Ltd, London.

Mendel, G. (1865).

Versuche über Pflanzenhybride.

Verhandlungen des Naturforschenden Vereins, Bruhn.

Mirgomizadeh, F., Bardtke, B., Devoto, M., Pfister, M., Oeken, J., König, E., Vitale, E., Riccio, A. L., De Rienzo, A., Zenner, H. P., and Blin, N. (2002).

Second family with hearing impairment linked to 19q13 and refined DFNA4 localisation.

*Eur J Hum Genet* 10: 95-99.

Morton, N. E. (1991).

Genetic epidemiology of hearing impairment.

*Ann N Y Acad Sci* 630: 16-31.

MSD-Manual der Diagnostik und Therapie (1993).

Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde: 805.

5., überarbeitete Auflage, Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore.

Politzer, A. (1887).

Lehrbuch der Ohrenheilkunde für praktische Ärzte und Studierende.

Ferdinand Enke, Stuttgart.

Prezant, T. R., Agopian, J. V., Bohlman, M. C., Bu, X., Öztas, S., Qui, W. Q., Arnos, K. S., Cortopassi, G. A., Jaber, L., Rotter, J. I., Shohat, M., and Fischel-Ghodsian, N. (1993).

Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness.

*Nature Genetics* 4: 289-294.

Reardon, W. (1992).

Genetic deafness.

*J Med Genet* 29: 521-526.

Reid, F. M., Vernham, G. A., and Jacobs, H. T. (1994).

A novel mitochondrial point mutation in a maternal pedigree with sensorineural deafness.

*Hum Mut* 3: 243-247.

Sakihira, Y., Christensen, B., and Parving, A. (1999).

Prevalence of hereditary hearing impairment in adults.

*Scand Adiol* 28: 39-46.

Talebizadeh, Z., Kelley, P. M., and Askew, J. W. (1999).

Novel mutation in the KCNQ4 gene in a large kindred with dominant progressive hearing loss.

*Human Mut* 14: 493-501.

Van Camp, G., Coucke, P., Balemans, W., Van Velzen, D., Van De, B. C., Van Laer, L., Smith, R. J., Fukushima, K., Padberg, G. W., and Frants, R. R. (1995). Localization of a gene for non-syndromic hearing loss (DFNA5) to chromosome 7p15.

*Hum Mol Genet* 4: 2159-2163.

Van Camp, G., Coucke, P. J., Kunst, H., Schatteman, I., Van Velzen, D., and Marres, H. (1997).

Linkage analysis of progressive hearing loss in five extended families maps the DFNA2 gene to a 1.25-Mb region on chromosome 1p.

*Genomics* 41: 70-74.

Van Camp, G. and Smith, R. J. H. (2002).

Hereditary hearing loss homepage.

<http://dnalab.via.ac.be/dnalab/hhh>

Xia, J., Liu, C., and Tang, B. (1998).

Mutations in the gene encoding gap junction protein  $\beta$ -3 associated with autosomal dominant hearing impairment.

*Nat Genet* 20: 370-373.

Xu, P. X., Cheng, J., Epstein, J. A., and Maas, R. L. (1997).

Mouse EYA genes expressed during limb tendon development and encode a transcriptional activation function.

*Proc Natl Acad Sci USA* 94: 11974-11979.

Zenner, H. P. (1997).

Die Kommunikation des Menschen: Hören und Sprechen.

In: Schmidt, R. F. und Thews, G.

Physiologie des Menschen.

27., überarbeitete Auflage

Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, New York (1997)

### **Häufig benutzte Internetseiten**

„Hereditary hearing loss homepage“: Van Camp, G., and Smith, R. J. H.

Hereditary hearing loss homepage.

World Wide Web URL: <http://dnalab-www.via.ac.be/dnalab/hhh>. 10-2-2001.

Homepage des „Deutschen Grünen Kreuz“

World Wide Web URL: <http://www.dgk.de>

## 7. Anhang

### 7.1 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

#### Abbildungen

Abbildungsnummer	Abbildungstitel	Seite
1	Anteil der verschiedenen Erbmodi bei prälingualen Formen der hereditären Schwerhörigkeit	6
2	Schematische Darstellung des Ohres	12
3	Schematischer Schnitt durch die Cochlea	13
4	DNA-Proben der Familienmitglieder der Familie R	24
5	DNA-Proben der Familienmitglieder der Familie R	24
6	Autosomal dominanter Stammbaum der Familie N mit 9 Betroffenen	28
7	Audiogramme einiger ausgesuchter Familienmitglieder der Familie N	30
8	Audiometrische Trendlinien der einzelnen betroffenen Familienmitglieder	31
9	Durchschnittlicher Hörverlust beider Ohren in dB gegen das Alter der jeweiligen Person	32
10	Autosomal dominanter Stammbaum der Familie R mit 6 Betroffenen	33
11	Audiogramme einiger ausgesuchter Familienmitglieder der Familie R	35
12	Audiometrische Trendlinien der einzelnen betroffenen Familienmitglieder	36
13	Durchschnittlicher Hörverlust beider Ohren in dB gegen das Alter der jeweiligen Person	37
14	Autosomal dominanter Stammbaum der Familie E mit 9 Betroffenen	38
15	Audiogramme einiger ausgesuchter Familienmitglieder der Familie E	40
16	Audiometrische Trendlinien der einzelnen betroffenen Familienmitglieder	41
17	Durchschnittlicher Hörverlust beider Ohren in dB gegen das Alter der jeweiligen Person	42

**Tabellen**

<b>Tabellennummer</b>	<b>Tabellentitel</b>	<b>Seite</b>
1	Klinische Klassifikation der Schwerhörigkeit	3
2	Autosomal dominante Loci für nicht syndromale Schwerhörigkeit	8
3	Autosomal rezessive Loci für nicht syndromale Schwerhörigkeit	9
4	X-chromosomale Loci für nicht syndromale Schwerhörigkeit	10
5	Identifizierte Gene und deren Loci für nicht syndromale Schwerhörigkeit	11
6	Übersichtstabelle der Familie R	17
7	Übersichtstabelle der Familie N	18
8	Übersichtstabelle der Familie E	19
9	Klinische Daten der Familie N	29
10	Klinische Daten der Familie R	34
11	Klinische Daten der Familie E	39
12	Phänotypischer Vergleich dreier Familien, mit DFNA4- gekoppelter Schwerhörigkeit	46
13	Vergleich von autosomal dominant und rezessiv vererbten Schwerhörigkeiten	49

## **Danksagung**

Herrn Dr. Markus Pfister, Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde in Tübingen, für die Überlassung des interessanten Themas und die gute Zusammenarbeit.

Frau Dr. Susan Kupka, für die unermüdliche und freundschaftliche Unterstützung bei der Bearbeitung des Patientenmaterials, sowie dem Korrekturlesen meiner Arbeit.

Den Mitarbeitern der Humangenetik, Tübingen für die sehr gute Arbeitsatmosphäre und die zahlreichen Tips und Hilfen.

Den Mitarbeitern der HNO-Klinik, die an den Untersuchungen beteiligt waren.

Den Mitgliedern der untersuchten Familien für das Teilnehmen an der Studie.

## Lebenslauf

<b>Name</b>	Matthias Günter Lange
<b>geboren</b>	04.12.1975 in Stuttgart
<b>Familienstand</b>	ledig
<b>Eltern</b>	Dr. med. dent. Günter Lange, Zahnarzt Ingrid Lange, Hausfrau
<b>Schulbildung</b>	1982- 1986 Grundschule in Ostfildern-Kemnat 1986- 1995 Gymnasium in Stuttgart
<b>Studium der Zahnheilkunde</b>	1995- 1996 an der Martin-Luther-Universität in Halle- Wittenberg 1996- 2002 an der Eberhard- Karls-Universität in Tübingen 17.06.2002 Staatsexamen im Fach Zahnmedizin seit 2002 Assistenz Zahnarzt in Stuttgart