

Aus der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und  
Ohrenheilkunde mit Poliklinik Tübingen

**Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Schwerhörigkeit:  
Genetische Varianten im peripheren Hörsystem und die  
Hörleistung mit Cochlea-Implantat**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Dofek, Saskia Jasmin

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Löwenheim

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Koitschev

Tag der Disputation: 05.02.2019

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	<b>Ziele dieser Arbeit</b>	<b>3</b>
1.1.1	Die Datenbank für Patienten mit Cochlea-Implantat	3
1.1.2	Personalisierte Medizin in der Otologie	4
1.2	<b>Schallwahrnehmung und Schallübertragung in der Cochlea</b>	<b>5</b>
1.2.1	Aufbau der Cochlea	5
1.2.2	Physiologie des Hörens	6
1.3	<b>Hereditäre Ursachen der Schallempfindungsschwerhörigkeit und Auswirkung auf die Perzeption im Innenohr</b>	<b>7</b>
1.3.1	Syndromale Schallempfindungsschwerhörigkeit	8
1.3.2	Nicht-syndromale hereditäre Schallempfindungsschwerhörigkeit	10
1.3.3	Expression der Schwerhörigkeitsgene: Spiralgangliontheorie	11
1.4	<b>Das Cochlea-Implantat (CI)</b>	<b>13</b>
1.4.1	Funktionsweise	14
1.4.2	Indikationsstellung und Diagnostik	15
1.4.3	Rehabilitation	16
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>18</b>
2.1	<b>Für die Studie ausgewählte Patienten des CICC</b>	<b>19</b>
2.1.1	Die Patienten	19
2.2	<b>Audiometrische Messungen zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von Schwerhörigkeit</b>	<b>20</b>
2.2.1	Tonschwellenaudiometrie	20
2.2.2	Sprachaudiometrie	21
2.2.3	Richtungshörtest	24
2.3	<b>Genetische Grundlagen der Panel-Untersuchungen im Center for Genomics and Transcriptomics (CeGaT)</b>	<b>24</b>
2.3.1	Verbesserte Methodik zur Detektion genetischer Veränderungen in differentialdiagnostisch relevanten Genen bei Schwerhörigkeit	25
2.3.2	Panel und Subpanels (EAR01-EAR3)	28
2.3.3	Auswertung und Beurteilung der genetischen Untersuchungsergebnisse	29
2.4	<b>Patientendatenbank zur Auswertung von genetischen und klinischen Daten</b>	<b>30</b>
2.4.1	Aufbau	31
2.4.2	Abfragen und Berechnungen	33
2.4.3	Formulare	33
2.4.4	Auswertung	35
2.5	<b>Statistik</b>	<b>35</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>36</b>
3.1	<b>Genetische Untersuchungsbefunde: Bewertung und Verteilung</b>	<b>36</b>
3.1.1	Erbgänge	37
3.1.2	Genverteilung: „höchstwahrscheinlich ursächlich“ und „eher ursächlich“	41
3.2	<b>CI-Performance: Resultate in der Übersicht</b>	<b>46</b>

3.2.1	CI-Performance: Resultate der Erbgänge .....	47
3.2.2	CI-Performance: Resultate der einzelnen Gene .....	48
<b>3.3</b>	<b>Genotyp-Phänotyp-Korrelation der am häufigsten</b>	
	<b>veränderten Gene .....</b>	<b>50</b>
3.3.1	<i>GJB2</i> .....	51
3.3.2	<i>MYO7A</i> .....	54
3.3.3	<i>MYO15A</i> .....	58
3.3.4	<i>TECTA</i> .....	62
3.3.5	<i>MYO6</i> .....	66
<b>3.4</b>	<b>Genotyp-Phänotyp-Korrelation für Gene mit schlechter CI-</b>	
	<b>Performance .....</b>	<b>68</b>
3.4.1	<i>TMPRSS3</i> .....	71
3.4.2	<i>CDH23</i> .....	73
<b>3.5</b>	<b>Vergleich der Resultate der ausgewerteten Gene .....</b>	<b>75</b>
3.5.1	Klinischer Verlauf .....	75
3.5.2	CI-Performance .....	76
<b>3.6</b>	<b>Betrachtung aller „unklarer“ Gendiagnostikergebnisse.....</b>	<b>77</b>
3.6.1	Unklare genetische Diagnose .....	77
3.6.2	Unklare Varianten: Verteilung .....	77
3.6.3	Mehrere Mutationen in verschiedenen Genen – digenische/polygenische Ertaubung? .....	78
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>80</b>
<b>4.1</b>	<b>Die CI-Datenbank .....</b>	<b>81</b>
<b>4.2</b>	<b>Genetische Ätiologie: Verteilung und Phänotyp.....</b>	<b>82</b>
4.2.1	Erbgänge: Verteilung und klinischer Verlauf .....	82
4.2.2	Genverteilung .....	83
4.2.3	Beschriebene Gene.....	86
<b>4.3</b>	<b>CI-Performance: Resultate .....</b>	<b>101</b>
4.3.1	Statistischer Vergleich der näher betrachteten Gene.....	102
4.3.2	Spiralganglion-Hypothese .....	103
<b>4.4</b>	<b>Die unklare genetische Diagnose.....</b>	<b>104</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>106</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>108</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>125</b>
<b>8</b>	<b>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL .....</b>	<b>133</b>
<b>9</b>	<b>VERÖFFENTLICHUNGEN .....</b>	<b>134</b>

*„Der neidische Dämon hat meiner Gesundheit einen schlimmen Streich gespielt, nämlich mein Gehör ist seit drei Jahren immer schwächer geworden [...] nur meine Ohren, die sausen und brausen Tag und Nacht fort [...] Ich bringe mein Leben elend zu. Seit zwei Jahren meide ich alle Gesellschaften, weils mir nicht möglich ist, den Leuten zu sagen, ich bin taub. Hätte ich irgend ein anderes Fach so gings noch eher, aber in meinem Fach ist es ein schrecklicher Zustand [...] Die hohen Töne von Instrumenten und Singstimmen höre ich nicht, wenn ich etwas weit weg bin, auch die Bläser im Orchester nicht. Manchmal auch hör ich den Redner, der leise spricht, wohl, aber die Worte nicht, und doch, sobald jemand schreit, ist es mir unausstehlich.“*

Ludwig van Beethoven (\*1770; † 1827)

## 1 EINLEITUNG

Hören ist eine zentrale Sinnesfunktion des Menschen für soziale Interaktion und Kommunikation. Schwerhörige und ertaubte Patienten leiden durch ihre Hörminderung unter Einschränkungen im alltäglichen Leben. 360 Millionen Menschen weltweit, darunter 32 Millionen Kinder (World Health Organization, 2012) leben mit einer im Alltag einschränkenden Schwerhörigkeit. Aus der „Global Burden of Disease – Studie“ der WHO (Mathers et al., 2000) geht hervor, dass Hörminderung zu den sechs Erkrankungen gehört, die die Lebensqualität am stärksten beeinträchtigen.

In Deutschland ermittelte der Deutsche Schwerhörigenbund e.V. 2012 in Hochrechnungen aus einer Studie aus dem Jahr 2000 (Sohn, 2000), dass ca. 21% (ca. 15 Mio.) der deutschen Bevölkerung über 14 Jahren hörbeeinträchtigt sind, davon ca. 9% hochgradig bis an Taubheit grenzend schwerhörig. Auswertungen der Untersuchung HÖRSTAT und der Studie „Wie hört Deutschland?“ in Nordwest- und Süddeutschland (von Gablenz et al., 2017) ergaben, dass ungefähr 16% (11,1 Millionen) der Deutschen nach WHO-Definition (pure tone average >25 dB HL) unter Hypakusis leiden. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2016) sind ca. 4% (ca. 4 Millionen Patienten) der Deutschen im Sinne eines 50%igen Behinderungsgrades GdB (pure tone average >60 dB HL) schwerhörig. Dabei steigt die Prävalenz mit dem Alter. Von den über 70-jährigen sind über die Hälfte im Hören beeinträchtigt. Jedoch kommen 2 von 1000 lebend geborenen Kinder bereits mit einer angeborenen Hörstörung zur Welt. In Deutschland wird die Prävalenz mit 1 von 1000 Kindern (Gross et al., 2000) angegeben. Dies bestätigt die zentrale Bedeutung des Neugeborenen-Hörscreenings. Seit 01.01.2009 ist die Durchführung des Hörscreenings für Neugeborene in Deutschland gesetzlich reguliert und die Durchführung verpflichtend. In 50-60% dieser kongenitalen Fälle kann ein genetischer Hintergrund der Ertaubung angenommen werden (Morton and Nance, 2006).

Für die Diagnostik einer Schwerhörigkeit spielen Hörtestungen, vor allem die Tonschwellenaudiometrie, eine große Rolle. Über den minimalen Schalldruckpegel (dB), der für eine Hörwahrnehmung für verschiedene

Frequenzen nötig ist, werden dB hearing loss (HL) in Relation zur Hörschwelle Normalhörender abgetragen. Dieser Wert kann zur Einteilung der Schwerhörigkeit hinzugezogen werden. Nach WHO-Definition von 2001 (World Health Organization, 2001) besteht eine geringe Beeinträchtigung zwischen 26-40 dB HL, eine mittlere bei 41-60 dB HL und eine schwere bei 61-80 dB HL. Ab 81 dB HL wird von einer hochgradigen Beeinträchtigung gesprochen. Eine Hörschwelle von 90 dB HL oder mehr ab 1kHz gilt als Richtmaß zur Diagnose einer Ertaubung. Eine andere Einteilung legt die European Working Group on Genetics of Hearing Impairment (Martini, 1996) zu Grunde (vgl. Tabelle 1).

**Tabelle 1: Einteilung von Schwerhörigkeit nach der "European Working Group on Genetics of Hearing Impairment" von 1996 und der WHO-Definition von 2001**

	European Working Group	WHO
<b>Grad der Hörschädigung</b>	<b>Dezibel HL (in dB)</b>	
Keine Hörschädigung	<20	<25
Milde/geringe Hörschädigung	21-39	26-40
Moderate/mittlere Hörschädigung	40-69	41-60
Schwere Hörschädigung	70-94	61-80
Hochgradige Hörschädigung		81-90
An Taubheit grenzende Hörminderung/Ertaubung	>95	>90

Pure tone Average aus den Werten bei 500, 1000, 2000 und 4000 Hz (Martini, 1996)

Die Innenohrschwerhörigkeit, oder auch Schallempfindungsschwerhörigkeit, ist durch eine Fehlfunktion des Innenohres oder des Hörnervs bedingt. Die Ursachen sind vielfältig (Zahnert, 2011). Man kann endogene und exogene Ursachen unterscheiden. Infektionen, bereits intrauterin aber auch peri- oder postnatal erworben, können die Hörfähigkeit beeinträchtigen. Ebenso können Traumen, Lärm, Noxen und Erkrankungen wie Tumoren des Hör- und Gleichgewichtsnerve und M. Menière ursächlich sein. Außerdem kann eine Hörschädigung akut (Hörsturz), degenerativ (Presbyakusis) oder genetisch bedingt (hereditär oder im Rahmen eines Syndroms) auftreten. Bei genetischer Schwerhörigkeit beginnt die Hörminderung abhängig von den jeweils betroffenen

Genen bereits kongenital oder in späteren Lebensjahrzehnten. Auch sind Progression und Ausmaß von Patient zu Patient verschieden (Shearer et al., 2017b).

Noch stehen ertaubten Patienten keine kausalen Therapien zur Verfügung, da die Pathophysiologie des heterogenen Krankheitsbildes Schwerhörigkeit nicht ausreichend geklärt und weiterhin Gegenstand der Forschung ist. Die Möglichkeiten zur Hörverbesserung haben sich jedoch in den letzten Jahrzehnten drastisch verbessert. Neben konventionellen Hinter-dem-Ohr und In-dem-Ohr-Hörgeräten sind implantierbare Hörsysteme wie Knochenleitungshörgeräte und teil- oder vollimplantierbare Mittelohrhörgeräte weitere therapeutische Hilfsmittel. Bei den hochgradigen Innenohrschwerhörigkeiten kann ein Cochlea-Implantat (CI), also eine Innenohrprothese, und bei retrocochleären Ursachen ein Hirnstammimplantat indiziert sein.

## **1.1 Ziele dieser Arbeit**

Für diese Arbeit wurde eine Datenbank zur Erfassung und Auswertung genetischer und klinischer Daten von CI-Patienten entwickelt. Auf dieser Grundlage soll eine deskriptive statistische Auswertung der Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Patienten des Comprehensive Cochlear Implant Center Tübingen (CCIC Tübingen) erfolgen.

Zurzeit sind über hundert Gene bekannt, die bei der Entstehung genetischer syndromaler oder nicht-syndromaler Schwerhörigkeit eine Rolle spielen. Sie sind auf alle Chromosomen verteilt (Lenz and Avraham, 2011, Wang et al., 2004).

Next Generation Sequencing bietet eine schnelle und kostengünstige Möglichkeit, veränderte Gene zu identifizieren. Diagnostische Plattformen zeigen bei hereditärer Schwerhörigkeit bereits hohe Aufklärungsquoten.

### **1.1.1 Die Datenbank für Patienten mit Cochlea-Implantat**

In der Datenbank, welche für das CCIC Tübingen entworfen wurde, wurden patientenspezifische Daten standardisiert erfasst, eingegeben und dargestellt. Sie ist speziell auf Patienten mit Cochlea-Implantat ausgerichtet.



Über die Suche der Patientenummer, des Geburtstags oder des Patientennamens können alle relevanten Informationen eines CI-Patienten mit klinischem Verlauf, Operationsdaten und audiometrischen Untersuchungen vor und nach CI-OP aufgerufen werden. Über verschiedene Eingabefelder kann die Datenbank um neue Patienten erweitert werden.

Neben dem klinischen Nutzen – die schnelle Übersicht über alle patientenbezogenen Daten – ergeben sich auch viele Möglichkeiten weiterer anonymisierter Studien zu verschiedensten Fragestellungen zu Hypakusis, nicht nur in genetischer Hinsicht. Erleichtert ist z.B. die Auswertung für bestimmte Patientengruppen (z.B. einseitige Ertaubung und CI), Ursachenforschung für Ertaubung oder die Erfolgskontrolle der CI-Versorgung. In anderen Kliniken sind ebenfalls Ansätze für CI-spezifische Datenbanken (Ray and Gray, 2000, Zhou et al., 2004, Herisanu et al., 2016), jedoch ohne genetischen Schwerpunkt, vorhanden.

### **1.1.2 Personalisierte Medizin in der Otologie**

Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms im Jahre 2003 (Collins et al., 2003) legte den Grundstein für eine individuell auf den einzelnen Patienten abgestimmte Diagnostik und Therapie. Auf Basis der molekulargenetischen Diagnostik können Wirksamkeit von Therapien gesteigert, Nebenwirkungen reduziert, neue Therapiekonzepte entworfen und Heilungschancen verbessert werden.

Auch für die hereditäre Schwerhörigkeit bietet die personalisierte Medizin großes Potential. Die Korrelation von Genotyp und Phänotyp stellt einen notwendigen Schritt zur Nutzung genetischer Untersuchungen für eine auf den Patienten angepasste Behandlung dar. Aus audiologischen Daten, familiärer Häufung und individuellem Krankheitsverlauf ergeben sich prognostische und therapeutische Konsequenzen für bestimmte Gene. So kann eine genetische Diagnostik weitere (invasive) diagnostische Verfahren, z.B. bei syndromalen Erkrankungen, vermeiden oder eine Prognose für therapeutischen Interventionen wie Cochlea-Implantation geben. Eine weitere Aufgabe kommt der Interpretation unklarer genetischer Befunde (Eppsteiner et al., 2012, Friese et al., 2015, Zenner et al.,

2014, Tropitzsch et al., 2013) für hereditäre Hypakusis zu. Außerdem eröffnet die Klärung molekulargenetischer Mechanismen der unterschiedlichen Formen genetischer Schwerhörigkeit neue Behandlungsoptionen. So kann der gezielte Einsatz von Gen-Therapie und Stammzelltransplantation (Mittal et al., 2017, Ahmed et al., 2017) Erfolge bringen.

## **1.2 Schallwahrnehmung und Schallübertragung in der Cochlea**

Die Umwandlung von Schall in eine Sinneswahrnehmung und das Wahrnehmen von Sprache ist ein komplexer Vorgang, bei dem die Cochlea eine zentrale Rolle spielt. Im Folgenden erfolgt eine kurze Übersicht über den Aufbau und die Physiologie des Hörens. Die Inhalte sind dabei Lehrbüchern (Zenner, 1994a, Zenner, 1994b) entnommen.

### **1.2.1 Aufbau der Cochlea**

Das menschliche Ohr besteht aus Außen-, Mittel- und Innenohr. Das Außenohr dient der Schallaufnahme, das Mittelohr der Schallleitung sowie Modifikation durch die Ossikelkette (Verstärkung, Impedanzanpassung). Die eigentliche Schallwahrnehmung findet im Innenohr statt. Das Labyrinth des Innenohrs beherbergt mit Hörschnecke (Cochlea) und Vestibularorgan (Sacculus, Utriculus, Bogengänge) wichtige Strukturen des Hör- und Gleichgewichtssinns. Die Cochlea dient der Schallperzeption und weist beim Menschen zweieinhalb Windungen auf. Sie besteht aus drei flüssigkeitsgefüllten übereinanderliegenden Gängen, der Scala vestibuli, dem Ductus cochlearis und der Scala tympani, die den Windungen der Schnecke folgen. Während die Scala vestibuli und Scala tympani über das Helicotrema miteinander verbunden sind und natriumreiche extrazelluläre Perilymphflüssigkeit enthalten, enthält der mittige Ductus cochlearis die Stria vascularis, kaliumreiche Endolymphe und das Corti-Organ aus Stütz-, inneren (IHZ) und äußeren Haarzellen (ÄHZ) und Nervenfasern. Ductus cochlearis und Scala vestibuli sind durch die Vestibularmembran (Reissner-Membran), Ductus cochlearis und Scala tympani durch die Basilarmembran getrennt. Das Corti-Organ befindet sich auf der Basilarmembran im Ductus cochlearis, von dem es durch die Tektorialmembran nach oben

abgetrennt wird. Neben den Stützzellen (Deiters- und Pfeilerzellen) enthält es etwa 15000 Haarzellen. Ungefähr 12000 hiervon entfallen auf die ÄHZ, die an der Außenseite in Dreierreihen stehen. Apikal weisen sie drei W-förmige Reihen, über tip-links verbundene Stereozilien auf. Die Stereozilien berühren die Tektorialmembran. Die ca. 3000 IHZ befinden sich näher am Modiolus und haben keinen Kontakt zur Tektorialmembran.

Am elektrochemischen Gleichgewicht des Innenohres sind drei Flüssigkeitskompartimente beteiligt, die Perilymphe der Scala tympani und Scala vestibuli, die Endolymphe der Scala media und das Zytoplasma der Haarzellen. Durch die Ladungsunterschiede bestehen Potentialdifferenzen, die für die Funktion und Entstehung von Aktionspotentialen in den Haarzellen von großer Bedeutung sind.

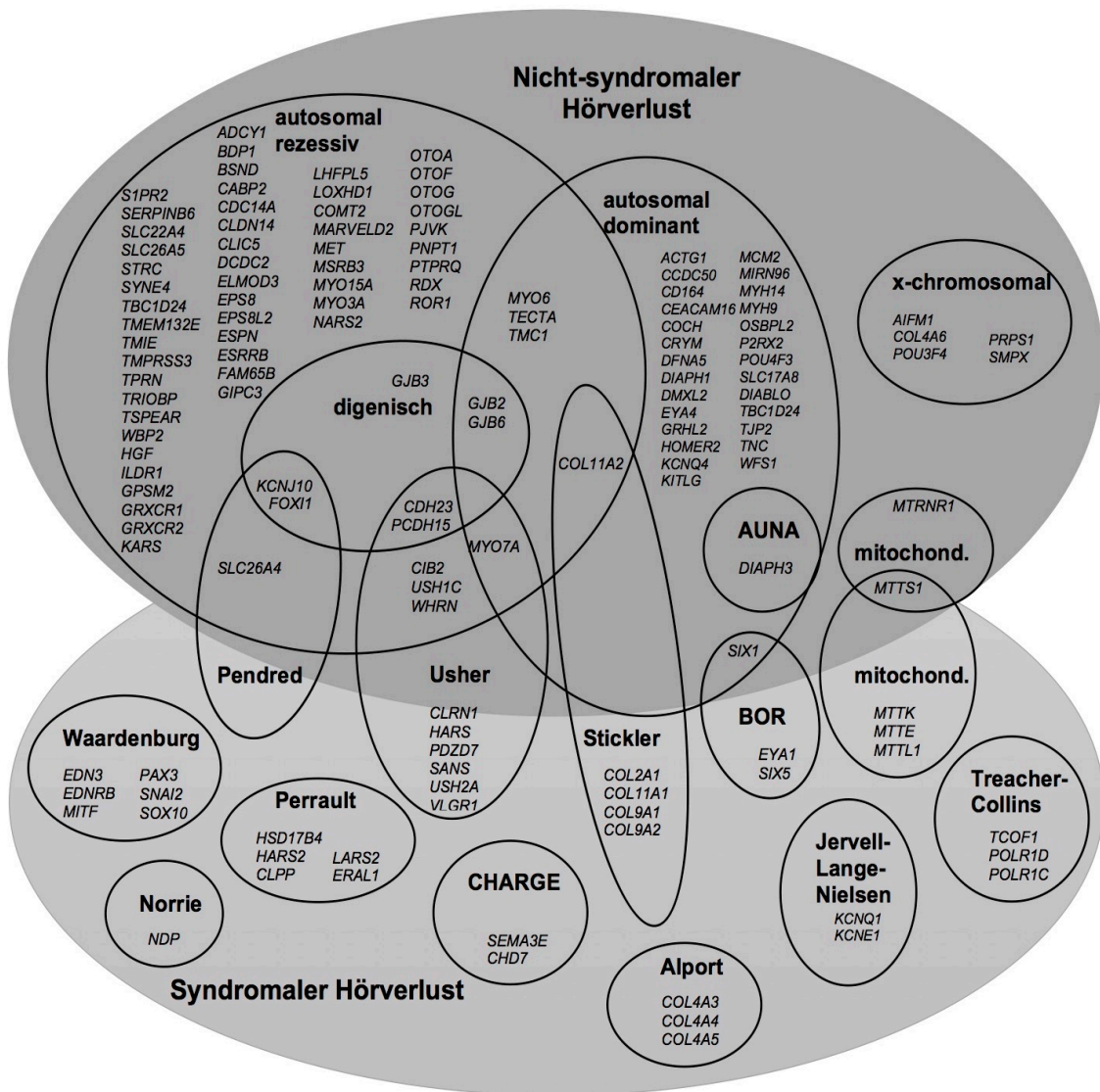
### **1.2.2 Physiologie des Hörens**

Das äußere Ohr bildet einen Trichter, der die Schallwellen aufnimmt und über den Gehörgang zum Trommelfell leitet. Dieser wirkt als Resonanzraum, der am Trommelfell zu einem Schalldruckpegelgewinn bis zu 20 dB führt. Der Hauptsprachbereich liegt im Frequenzbereich bei 500 bis 3000Hz zwischen 40-70 dB SPL (Schalldruckpegel). Trifft der Schall auf das Trommelfell, versetzt er dieses in Schwingungen. Dadurch werden wiederum Hammer, Amboss und Steigbügel bewegt. Der Stapes, der der Membran am ovalen Fenster aufsitzt, überträgt das Schallsignal auf die Perilymphe der Scala vestibuli, indem er diese Membran in Schwingung versetzt. Da der Fuß des Stapes deutlich kleiner ist als das Trommelfell und die Ossikelkette als Hebel wirken, wird der Druck am ovalen Fenster erhöht. Dadurch wird die Impedanz/Schallwellenwiderstand der Luft der Innenohrflüssigkeit angepasst. Bei Druck des Stapes auf das ovale Fenster weicht die Perilymphflüssigkeit aus und lenkt die kochleäre Trennwand, bestehend aus Scala media, Corti-Organ, Reissnerische und Basilarmembran, nach unten aus. Bei Nachlassen des Drucks bewegt sie sich nach oben. Durch die Vibration des Stapes entsteht eine Wanderwelle, die Richtung Helicotrema läuft. Dabei nimmt sie an Amplitude zu und Wellenlänge ab, bis sie die Eigenfrequenz (Resonanz) der Basilarmembran erreicht. Dieser Ort liegt bei hohen Frequenzen eher basal und bei niedrigen Frequenzen eher apikal. Dort

kommt es zur Verschiebung der Tektorialmembran gegenüber der Basilarmembran und die Stereozilien der ÄHZ werden abgeschert, was durch KaliumEinstrom zur Depolarisation und damit zur Verkürzung der Haarzelle führt. Bei Repolarisation kommt es zur Verlängerung. Dadurch werden die Schwingungen der Basilarmembran unter der Tektorialmembran verstärkt (cochleärer Verstärker). Diese subtektorialen Schwingungen führen zum Abscheren der Stereozilien der IHZ und dort zu einem KaliumEinstrom und Depolarisation (Transduktion). Dieser frequenzselektive Ablauf ist verantwortlich für gutes Sprachverstehen. Über CalciumEinstrom in die IHZ wird basal Glutamat freigesetzt, das an den Nervenzellen ein exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP) auslöst (Transformation). Über den Hörnerven werden die generierten elektrischen Impulse zum Hirnstamm auf die Hörbahn geleitet.

### **1.3 Hereditäre Ursachen der Schallempfindungsschwerhörigkeit und Auswirkung auf die Perzeption im Innenohr**

Etwa zwei Drittel der prälingual entstehenden Schallempfindungsschwerhörigkeiten (Morton and Nance, 2006) haben eine genetische Ursache. Obwohl der Einfluss exogener Ursachen bei postlingual entstehender Schwerhörigkeit deutlich höher ist, wird der Anteil der genetischen Ursachen bei altersbedingter Schwerhörigkeit mit bis zu 50% (Van Eyken et al., 2007) angenommen. Etwa 20% der prälingual ertaubten Patienten sind syndromal, 80% der Patienten mit hereditärer Schwerhörigkeit sind nicht-syndromal betroffen (Shearer et al., 2017b). Nicht-syndromaler kongenitaler Hörverlust wird zu 75-80% nach autosomal rezessivem Erbgang vererbt, etwa zu 20% nach autosomal dominantem und nur etwa 2-5% x-chromosomal oder mitochondrial (Smith et al., 2005). Obwohl für postlingualen Hörverlust keine vergleichbaren epidemiologischen Daten zur Verfügung stehen, wird hier großteils ein autosomal dominanter Vererbungsmechanismus angenommen (Shearer et al., 2017b). Abbildung 1 stellt eine Übersicht über häufige Gene bei syndromalem und nicht-syndromalem Hörverlust in Abhängigkeit vom Vererbungsmechanismus dar.



**Abbildung 1: Gene und genetische Schwerhörigkeit: eine Übersicht.**

Schwerhörigkeitsgene für syndromalen und nicht-syndromalen Hörverlust und deren Vererbungsmechanismen. AUNA=Auditory Neuropathy, BOR= Branchio-Oto-Renal. Überlappungen zeigen an, dass für das jeweilige Gen unterschiedliche Vererbungsmechanismen oder sowohl syndromale als auch nicht-syndromale Phänotypen bekannt sind. Nach: (Smith and Camp, 2017, Sommen et al., 2016)

### 1.3.1 Syndromale Schallempfindungsschwerhörigkeit

Die genetischen Veränderungen syndromaler Innenohrschwerhörigkeit gehen mit Malformationen des äußeren und inneren Ohres sowie Malformationen anderer Organe oder Dysplasien einher. In Tabelle 2 sind die häufigsten Syndrome, die zu Hörstörungen führen, nach Erbgang und beteiligten Genen aufgeführt.

**Tabelle 2: Übersicht über Syndrome mit Schwerhörigkeit**

<b>Syndrom AD</b>	<b>Gen</b>	<b>Symptomatik</b>
<b>Waardenburg</b>	<i>PAX3, MITF, SNAI2, EDNRB, EDN3, SOX10</i>	Dystopia canthorum, Pigmentstörung, Innenohrschwerhörigkeit
<b>Branchio-Oto-Renal</b>	<i>EYA1, SIX1, SIX 5</i>	Schwerhörigkeit, Präaurikularfistel, Ohrmuscheldysplasie, Nierenhypoplasie, Fazialisparese, Tränenangststenose
<b>Stickler</b>	<i>COL2A1, COL9A1, COL9A2, COL11A1, COL11A2</i>	Innenohrschwerhörigkeit, Myopie, Katarakt, Glaukom, Skelettveränderungen, Mittelgesichtshypoplasie, Gaumenspalte
<b>CHARGE</b>	<i>SEMA3E, CHD7</i>	Kolobom, Herzfehler, Atresie der Choanen, Retardierung, Geschlechtsorgananomalien, Ohrmuscheldysplasie, Schwerhörigkeit
<b>Treacher Collins</b>	<i>TCOF1, POLR1C, POLR1D</i>	Gaumenspalte, Mandibula- und Jochbeindysplasie, Kolobom, Strabismus, Schwerhörigkeit, Verlegung des Respirationstraktes
<b>Syndrom AR</b>	<b>Gen</b>	<b>Symptomatik</b>
<b>Usher</b>	<i>MYO7A, USH1C, USH2A, CDH23, PCDH15, SANS, CIB2, VLRG1, WHRN, CLRN1, PDZD7</i>	Nachtblindheit, Gesichtsfeldeinschränkung bis zur Erblindung, Schwerhörigkeit, Epilepsie
<b>Pendred</b>	<i>SLC26A4, FOXI1, KCNJ10</i>	Innenohrschwerhörigkeit, Cochleahypoplasie, Hypothyreose mit Struma
<b>Jervell-Lange-Nielsen</b>	<i>KCNQ1, KCNE1</i>	Innenohrschwerhörigkeit, Long-QT-Syndrom
<b>Perrault</b>	<i>HSD17B4, HARS2, CLPP, LARS2</i>	XX-Gonadendysgenese, Schwerhörigkeit
<b>Syndrom X-chromosomal</b>	<b>Gen</b>	<b>Symptomatik</b>
<b>Alport</b>	<i>COL4A3, COL4A4, COL4A5</i>	Chronische Glomerulonephritis, Innenohrschwerhörigkeit
<b>Norrie</b>	<i>NDP</i>	Retardierung, Schwerhörigkeit, Augendysplasie

Syndrom mitochondrial	Gen	Symptomatik
<b>Kearns-Sayre</b>	<i>Deletion</i>	Chronisch progressive externe Ophtalmoplegie, Retinopathia pigmentosa, Myopathie
<b>MERRF</b>	<i>MTTK, MTTS1</i>	Neuromuskuläre Beschwerden, cerebelläre Ataxie, Epilepsie, Retardierung, Schwerhörigkeit
<b>MELAS</b>	<i>MTTL1</i>	Myopathie, Enzephalopathie, Laktatazidose, Apoplexie, Schwerhörigkeit
<b>MIDD</b>	<i>MTTL1, MTTK, MTTE, Deletion, Duplikation</i>	Diabetes, Schwerhörigkeit, Retinopathie, Myopathie, Nephropathie

Nach: (Smith and Camp, 2017)

Einige Mutationen in diesen Genen verursachen jedoch eine nicht-syndromale Form des Hörverlustes. Außerdem treten Hörstörungen auch häufig bei Chromosomenaberrationen, wie z. B. Trisomie 21, als Symptom auf. Insgesamt sind mehr als 400 Syndrome (Toriello et al., 2004) bekannt, die mit Hörstörungen assoziiert sind.

### 1.3.2 Nicht-syndromale hereditäre Schallempfindungsschwerhörigkeit

Nicht-syndromaler Hörverlust zeigt verschiedene Vererbungsmuster. Soweit bislang beschrieben (Smith and Camp, 2017), verursachen 66 Gene eine autosomal rezessive (DFNB), 36 eine autosomal dominante (DFNA) und 5 eine X-chromosomale Schwerhörigkeit (DFNX).

DFNB kann sowohl ein homozygotes als auch compound heterozygotes Vererbungsmuster aufweisen. Des Weiteren sind digenische Vererbungsmechanismen beschrieben. Demnach können einzelne autosomal rezessive Mutationen in unterschiedlichen Genen einer funktionellen Gruppe zu Schwerhörigkeit führen (Balciuniene et al., 1998). Diese Form der Vererbung wurde zum Beispiel für die Gene *GJB2* und *GJB6* bzw. *GJB3* beschrieben (Liu et al., 2009), die für die gap-junction Proteine Connexin 26 und Connexin 30 bzw. 31 kodieren. Außerdem wurden für *FOXI1*, *KCNJ10*, *CDH23* und *PCDH15* digenische Mechanismen, die zur Ertaubung führen, gezeigt (Smith and Camp, 2017, Sommen et al., 2016). (vgl. Abbildung 1)

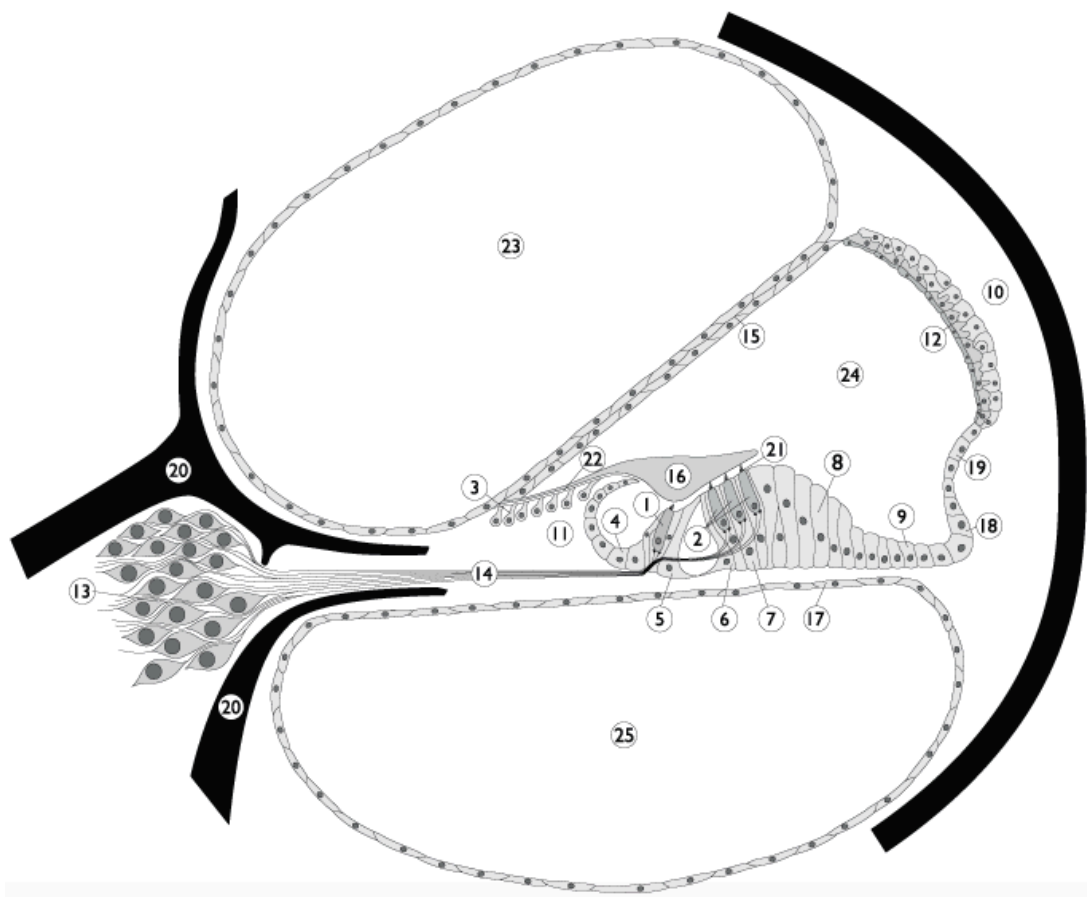
Innerhalb eines Gens können verschiedene pathologische und benigne

Varianten sowie Polymorphismen existieren. Eine umfassende und aktuelle Kollektion dieser Varianten und der momentane Kenntnisstand über deren Krankheitsbedeutung sind in der Human Gene Mutation Database (HGMD®) (Stenson et al., 2012, Stenson et al., 2014, Stenson et al., 2003), im Exon Aggregation Consortium (ExAC) (Lek et al., 2016) oder der Datenbank ClinVar (Landrum et al., 2016) verzeichnet.

Die Komplexität der Vererbung und Heterogenität im Genotyp führt zu unterschiedlichen Ausprägungen und Verlaufsformen der Hörminderung. Eine prognostische Beratung der Betroffenen über ihren Verlauf ist daher trotz Wissen um die genetischen Voraussetzungen derzeit oft nur schwer möglich.

### 1.3.3 Expression der Schwerhörigkeitsgene: Spiralgangliontheorie

Die veränderten Genprodukte werden in verschiedenen Strukturen der Cochlea exprimiert. Eine Übersicht über die Expressionsorte im Innenohr findet sich in Abbildung 2.





- |                         |                      |                           |
|-------------------------|----------------------|---------------------------|
| 1. Innere Haarzellen    | 10. Spiralligament   | 18. Äußere Sulcuszellen   |
| 2. Äußere Haarzellen    | 11. Spirallimbus     | 19. Spiralprominenz       |
| 3. Interdentalzellen    | 12. Stria vascularis | 20. Knöchernen Sprialwand |
| 4. Innere Sulcuszellen  | 13. Spiralganglion   | 21. Retikularmembran      |
| 5. Innere Pfeilerzellen | 14. Hörnerv          | 22. zwischen TM und IDC   |
| 6. Äußere Pfeilerzellen | 15. Reissner-Membran | 23. Scala vestibuli       |
| 7. Deiter's Zellen      | 16. Tektorialmembran | 24. Scala media           |
| 8. Hensenzellen         | 17. Basilarmembran   | 25. Scala tympani         |
| 9. Claudius Zellen      |                      |                           |

**Abbildung 2: Schematische Darstellung einer Cochleawindung im Querschnitt.**

Oben Scala vestibuli, mittig die Scala media mit Corti-Organ, unten die Scala tympani. Die Nummern 1-25 zeigen den strukturellen Aufbau und Expressionsorte für Gene, die Schwerhörigkeit verursachen können. Nach: (Smith and Camp, 2017)

Der Ort der Expression kann für das Ansprechen auf Therapie von Bedeutung sein. So beschrieben Eppsteiner et. al (Eppsteiner et al., 2012) für *TMPRSS3* ein geringes Sprachverstehen bei cochleaimplantierten Patienten. Dieses Gen wird im Spiralganglion exprimiert. Nach dieser Hypothese wird durch die Expression im Spiralganglion das Hörvermögen mit Cochlea-Implantaten reduziert. Das genaue Verständnis um die Funktion und Auswirkung durch Dysfunktion der einzelnen Genprodukte ist noch nicht voll erschlossen (Smith and Camp, 2017). In der folgenden Tabelle 3 sind Gene, deren Expression im Spiralganglion oder Hörnerven und ihre weiteren Expressionsorte zusammengefasst. Außer für diese Gene stehen vor allem Gene für syndromale Schwerhörigkeit (*CDH23*, *CIB2*, *CLPP*, *COL4A3*, *COL9A1*, *HARS2*, *HSD17B4*, *KAL*, *LARS2*, *NDP*, *POLR1A*, *POLR1C*, *SEMA3E*, *SNAI2*, *USH1C*, *USH2A*, *WHRN*) (Nishio et al., 2017) und *NLRP3* (Chen et al., 2016) im Verdacht, für die Funktion der Neuronen im Spiralganglion notwendig zu sein.

**Tabelle 3: Gene mit Expression im Spiralganglion oder Hörnerven.**

GENE	Inner hair cell	Outer hair cell	Spiral ganglion	Pillar cells	Supporting cells	Hensen cells	Claudius cells	External sulcus cells	Spiral prominence	Spiral ligament	Stria vascularis	Reissner's membrane	Interdental cells	Tectorial membrane	Spiral limbus	Inner sulcus cells	Deiter's cells	Auditory nerve
<b>CABP2</b>	X	X	X															
<b>CCDC50</b>		X									X							X
<b>CHD7</b>	X	X	X	X					X	X	X	X	X		X			
<b>CLRN1</b>	X	X	X															
<b>COL4A6</b>			X							X	X							
<b>EDN3</b>	X	X	X			X	X				X		X					
<b>ESRRB</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
<b>EYA1</b>	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X		X	X		
<b>EYA4</b>			X			X	X	X	X						X	X		
<b>GIPC3</b>	X	X	X															
<b>GJB3</b>										X					X			X
<b>KARS</b>	X	X	X		X													
<b>KCNQ4</b>	X	X	X															
<b>MIR96</b>	X	X	X															
<b>MSRB3</b>	X	X	X		X													
<b>MYH9</b>	X	X	X							X					X			
<b>OTOF</b>	X	X	X															
<b>P2RX2</b>	X	X	X	X	X				X			X			X			
<b>PAX3</b>			X								X							
<b>PCDH15</b>	X	X	X			X	X	X										
<b>PJVK</b>	X	X	X	X														
<b>PNPT1</b>	X	X	X	X	X													
<b>PRPS1</b>	X	X	X				X											
<b>SLC17A8</b>	X		X															
<b>SLC26A4</b>			X				X	X		X								X
<b>SOX10</b>			X	X	X	X	X	X	X		X	X	X			X		
<b>SYNE4</b>	X	X	X	X														
<b>TBC1D1</b>	X	X	X															
<b>TMC1</b>	X	X	X		X	X	X	X						X	X			
<b>TMPRSS3</b>	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X			X	X	
<b>TSPEAR</b>	X	X	X								X							
<b>WFS1</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	

(Nishio et al., 2015, Smith and Camp, 2017, Nishio et al., 2017)

## 1.4 Das Cochlea-Implantat (CI)

Während kausale Therapien noch nicht vorhanden sind, kann bei ertaubten Patienten mit Innenohrschwerhörigkeit durch Implantation einer elektronischen Innenohrprothese das Gehör verbessert werden. Die Grundlage für das Cochlea-Implantat legte 1800 der Italiener Alessandro Volta in einem Selbstversuch. Die Physiker André Djourno und der Otologe Charles Eyriès entwickelten auf dieser

Basis 1957 das erste funktionierende Cochlea-Implantat, das am 25.02.1957 einem gehörlosen Patienten implantiert wurde. Daraufhin war dieser in der Lage, Geräusche wahrzunehmen (Seitz, 2002). 1978 gelang es schließlich Prof. Graeme Clark der Universität Melbourne, das weltweit erste mehrkanalige intracochleäre System mit transkutaner Übertragung und tragbarem Sprachprozessor zu implantieren (Clark, 2013, Mudry and Mills, 2013). 1985 fand die erste Cochlea-Implantation in Deutschland statt. Das erste elektrische Multikanal-CI entwickelten Erwin Hochmair und Ingeborg Hochmair-Desoyer 1989 in Innsbruck für die Firma MedEl (Eshraghi et al., 2012).

Am CCIC Tübingen wurde die erste Cochlea-Implantation im Jahr 1991 durchgeführt. Die Implantate unterliegen ständiger Weiterentwicklung, um bei Patienten den bestmöglichen Höreindruck zu erreichen.

#### **1.4.1 Funktionsweise**

Ein Cochlea-Implantat besteht aus zwei Hauptkomponenten, dem Implantat und einem externen Sprachprozessor (MedEl-Homepage, 2017, Advanced Bionics-Homepage, 2017, Cochlear-Homepage, 2017). Das Implantat wird in einer standardisierten und komplikationsarmen OP unter der Haut in ein retroaurikuläres Knochenbett eingesetzt. Ein damit verbundener Elektrodenträger wird nach Mastoidektomie und posteriorer Tympanotomie über das runde Fenster oder ggf. eine Cochleostomie in die Cochlea vorgeschoben und kommt damit intracochleär zu liegen. Extern wird ein Audioprozessor hinter dem Ohr getragen. Dieser beinhaltet eine Sendespule, die magnetisch über dem Implantat am Kopf gehalten wird.

Empfängt das Mikrophon des Sprachprozessors akustische Signale, werden diese in einen digitalen Code umgewandelt. Dieser Code wird drahtlos in Form eines elektrischen Signals über die Sendespule an das Implantat übertragen. Das elektrische Signal wird über die in der Cochlea liegende Elektrode an den Hörnerv weitergegeben. Die Tonotopie der Cochlea ermöglicht eine frequenzselektive Stimulation. Das Signal wird schließlich über den Hörnerv auf die Hörbahn und weiter an die Hörrinde übertragen. Dort kann es von den Patienten dann als Höreindruck wahrgenommen werden.

Eine Sonderform der Versorgung stellt die Elektrisch Akustische Stimulation (EAS) dar (von Ilberg et al., 1999, von Ilberg et al., 2011). Dabei werden konventionelle Hörgeräte und Cochlea-Implantate in ihrer Funktionsweise kombiniert. Voraussetzung ist ein Restgehör für die tiefen Frequenzen. Diese werden durch die Hörgeräte verstärkt und stimulieren den Hörnerven akustisch. Zeitgleich verarbeitet das CI mittlere und hohe Frequenzen und stimuliert den Hörnerven elektrisch.

#### **1.4.2 Indikationsstellung und Diagnostik**

Der folgende Abschnitt über die Indikationsstellung, Voruntersuchungen und Rehabilitationsmaßnahmen für die Cochlea-Implantat-Versorgung beruhen auf der Leitlinie, erstellt von der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2012). Indikation zu einem CI besteht bei Patienten mit hochgradiger Schallempfindungsschwerhörigkeit ( $> 90$  dB HL), wenn mit Cochlea-Implantaten ein besseres Hören und Sprachverstehen als mit Hörgeräten anzunehmen ist. Durch die konstante Indikationserweiterung kann aber die Versorgung mit einem Cochlea-Implantat inzwischen auch für Patienten mit deutlich besserem Restgehör erfolgen, wenn das Sprachverstehen auch bei bestmöglicher Hörgeräteversorgung kleiner oder gleich 40% im Einsilbverstehen bei 65 dB liegt. Präoperativ muss eine ausführliche Diagnostik zur Bestätigung der Diagnose, Indikation und Ausschluss von Kontraindikationen erfolgen.

Zur Voruntersuchung zählen – neben allgemeiner HNO-ärztlicher Untersuchung – subjektive Hörtests (Tonschwellenaudiometrie, Freiburger Sprachtest, Mainzer und Göttinger Kindersprachtest, Oldenburger Satztest), die zusätzlich mit optimaler Hörgeräteversorgung durchgeführt werden, und objektive Hörprüfungen (TEOAE, Impedanzaudiometrie, BERA, Elektrocochleographie und Promotoriumstest). Außerdem findet eine kalorische Prüfung der Labyrinthfunktion statt. Über bildgebende Verfahren (Felsenbein-CT, MRT) wird die Anatomie der Cochlea und des Gleichgewichtsorgans beurteilt. Absolute Kontraindikation für die Versorgung mit einem Cochlea Implantat sind das Fehlen

der Cochlea oder des Hörnervs, nicht sichergestellte postoperative Rehabilitation/Nachsorge sowie fehlende Rehabilitationsfähigkeit des Patienten und zentrale Taubheit mit Funktionsstörungen im Bereich der zentralen Hörbahnen. Relative Kontraindikationen sind akute oder chronische Mittelohrinfektionen (nach Sanierung Implantation möglich), ein negativer subjektiver Promotoriumstest, schwere Allgemeinerkrankungen und therapieresistente Krampfleiden. Generell ist eine Indikation bei prälingual ertaubten Kindern und postlingual ertaubten Erwachsenen zu stellen. Bei prälingual ertaubten Erwachsenen ist die Implantation nur in ausgewählten Fällen zu erwägen, da die Langzeitertaubung die Erfolgsaussichten eines Hörgewinns nach der Operation schmälert.

### **1.4.3 Rehabilitation**

Damit sich der auditorische Kortex an die neue künstliche Stimulation adaptiert, ist die Rehabilitation für das Hörergebnis nach Cochlea-Implantation sehr wichtig. Hier lernen Patienten die Wahrnehmung in verständliche Sprache umzuwandeln. Die Erstanpassung des Sprachprozessors/Audioprozessors findet in der Regel ca. 4 Wochen nach der Operation statt. Die Rehabilitation schließt sich dann idealerweise einige Tage nach der Erstanpassung an. Sie beinhaltet logopädisches Hör-Sprachtraining, regelmäßige Anpassungen des Sprachprozessors und wiederholte audiometrische Kontrollen. Es werden Hör- und Sprachtests in regelmäßigen Abständen durchgeführt. Bei Kindern findet zusätzlich Ergo- und Mototherapie sowie eine Begleitung durch Hörgeschädigtenpädagogen statt. Bei Erwachsenen findet Schwindeltraining bei Bedarf bzw. Physiotherapie z.B. zur Behandlung von postoperativer Gangunsicherheit statt.

Die Verbesserung des Sprachverstehens hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. Hervorzuheben ist hier die Ertaubungsdauer, das Alter, und die Motivation des Patienten. Der Einfluss der genetischen Diagnose ist unzureichend untersucht. In der Literatur finden sich bislang 39 (Stand: 16.03.2017) Arbeiten zum Ergebnis der Cochlea Implantation bei genetischer Schwerhörigkeit (Stichwort: „cochlea implant performance genetic“), darunter 13 Arbeiten

ausschließlich über DFNB1 (*GJB2/6* Mutationen) bei implantierten Kindern und 5 über syndromale Schwerhörigkeit. Weitere spezifische Arbeiten finden sich zu den Genen *TMPRSS3* und *BNDF*. Breit angelegte multizentrische Untersuchungen mit einer großen Anzahl eingeschlossener CI-Trägern fehlen derzeit.

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

Seit der Gründung des Comprehensive-Cochlear-Implant Centrum (CCIC) an der Tübinger HNO-Klinik im Jahr 1991 wurden bis 2017 über 600 Cochlea-Implantationen nach oben genannten Indikationskriterien durchgeführt. Nach erfolgter Implantation finden in festgelegten Abständen audiometrische Nachkontrollen im Rahmen einer stationären oder ambulanten Reha im CI-Reha-Centrum Tübingen bzw. im Rahmen der lebenslangen Nachsorge im CCIC statt. Hierbei wird die Verbesserung des Sprachverstehens im Therapieverlauf dokumentiert und die Einstellung der Sprachprozessoren optimiert. Auf diese Daten wurde bei Erstellung dieser Arbeit zurückgegriffen.

Die Patienten des CCIC wurden im Rahmen der Diagnostik über die Möglichkeit einer erblichen Schwerhörigkeit aufgeklärt. Auf Wunsch wurde eine genetische Diagnostik über die Humangenetische Praxis Dr. Dr. Saskia Biskup in Tübingen und die Firma CeGaT angeboten und durchgeführt. Dort können in einem sogenannten Hörpanel mit drei Subpanels bekannte Gene, die mit syndromischer und nicht-syndromischer Schwerhörigkeit assoziiert sind, analysiert werden. Diese Hörpanels wurden in Zusammenarbeit mit dem CCIC Tübingen entwickelt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Datenbank erstellt, die Patientendaten, klinische Daten und genetische Diagnostik zusammenführt und sowohl ein individuelles Bild zu jedem Patienten liefert, als auch über Abfragen statistische Auswertungen zu vielen möglichen Fragestellungen zulässt.

Im Folgenden findet eine detailliertere Beschreibung der in die Studie eingeschlossenen Patienten, der audiometrischen Methodik, der angewandten genetischen Untersuchung und der erstellten Datenbank statt. Vor Beginn der Arbeit wurde ein Ethikvotum der Eberhard-Karls-Universität Tübingen eingeholt, das bei der Anmeldung der Doktorarbeit vorgelegt wurde. Im gesamten Text wird zur Vereinfachung und besseren Lesbarkeit die männliche Form (z.B. Patient) verwendet.

## 2.1 Für die Studie ausgewählte Patienten des CICC

Aktuell werden jedes Jahr am CCIC in Tübingen ca. 120-140 Cochlea-Implantationen durchgeführt. Bei Verdacht auf hereditäre Genese der Schwerhörigkeit wurde zur Sicherung der genetischen Diagnose dem Betroffenen die Paneldiagnostik angeboten und bei Einwilligung initiiert. Für diese Arbeit wurden die Untersuchungsergebnisse und Patientendaten in die neu entwickelte Datenbank eingepflegt und eine retrospektive Analyse mit Phänotyp-Genotyp-Korrelation durchgeführt.

### 2.1.1 Die Patienten

284 schwerhörige Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, darunter 132 Männer (46%) und 152 Frauen (54%) (vgl. Tabelle 4). Bei ihnen wurde eine Paneldiagnostik im Labor CaGaT durchgeführt und die Untersuchungsergebnisse wie die audiometrischen Messungen in der Datenbank dokumentiert.

*Tabelle 4: Übersicht: Patientenkollektiv*

<b>Patientenkollektiv: Patienten mit genetischer Diagnostik der HNO-Klinik des UKT</b>			
<b>Geschlecht</b>	<i>Männlich</i>	<i>Weiblich</i>	<i>Gesamt</i>
<b>N</b>	132	152	<b>284</b>
<b>Alter (Mittelwert)</b>	40,52	42,95	41,82
<b>Deutsch nicht Muttersprache</b>			45
<b>Familienanamnese positiv</b>			126

Das Einzugsgebiet des CICC Tübingen verteilt sich überwiegend auf Baden-Württemberg und konzentriert sich vor allem auf den Großraum Stuttgart und Tübingen. Der genetische Hintergrund der in die Studie einbezogenen Patienten ist breit gefächert. 15% haben Deutsch nicht als Muttersprache oder alleinige Muttersprache. Unter den Herkunftsgebieten sind vor allem osteuropäische Länder und Kleinasien.

Bei 126 Patienten (44%) ist die Familienanamnese für Schwerhörigkeit nach eigener Angabe positiv, im Durchschnitt sind 2,54 Verwandte ebenfalls von einer Hörstörung betroffen (vgl. Tabelle 4).



## **2.2 Audiometrische Messungen zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von Schwerhörigkeit**

Zur Diagnose von Erkrankungen des Hörorgans und Einstufung des Grades der Hörminderung werden die folgenden Hörtestungen durchgeführt.

### **2.2.1 Tonschwellenaudiometrie**

Die Tonschwellenaudiometrie dient der Ermittlung der Hörschwelle bei verschiedenen Frequenzen des jeweiligen Patienten getrennt für beide Ohren in Bezug zu den Durchschnittswerten hörgesunder Jugendlicher als Hörverlust in dB HL („hearing loss“). Hierzu wird der minimale Schalldruckpegel (dB SPL) bestimmt, der zur Wahrnehmung eines Höreindrucks nötig ist.

Für die Luftleitung werden die Töne, ein Sinuston oder ein Rauschen, bei festen Frequenzmesspunkten zwischen 0,125 und 8 kHz über Kopfhörer vorgespielt und der Patient wird aufgefordert via Knopfdruck Rückmeldung zu geben, sobald der Ton wahrgenommen wird. Für die Knochenleitung werden die Töne mit einem Knochenleitungshörer über den Processus Mastoideus angeboten und ebenfalls bei festgelegten Frequenzmesspunkten bestimmt, indem die Patienten bei Höreindruck ein Zeichen geben. In der Auswertung wurde „keine Wahrnehmung“ bei einer bestimmten Frequenz durch den Patienten mit dem Wert 144 dB HL dargestellt.

Die Werte des SPL werden dokumentiert und in Abhängigkeit von der Frequenz in einem Diagramm nach unten abgetragen. Dies ergibt ein spezifisches Bild. Der Test spielt eine große Rolle bei der Diagnosestellung der Hörminderung. Über den 4 Pure Tone Average (PTA) kann die Einteilung des Schweregrades gemäß der WHO (World Health Organization, 2001) oder der European Working Group on Genetics of Hearing Impairment (Martini, 1996), vgl. Tabelle 1, vorgenommen werden. Der PTA entspricht dem mittleren Schwellenwert bei 500, 1000, 2000 und 4000 Hz. Diese Frequenzen bilden etwa den Hauptsprachbereich ab.

Nach einer CI-Implantation besteht in vielen Fällen Resthören. Die Hörschwelle des Restgehörs wird ohne Sprachprozessor ermittelt. Die Tonschwellenaudiometrie stellt jedoch keinen Verlaufsparemeter zur Erfolgskontrolle dar.

### **2.2.1.1 Aufblähkurve**

Für die Messung mit Hörhilfen kann im Freifeld über Lautsprecher eine sogenannte Aufblähkurve (ABK) ermittelt werden. Wie bei der Tonschwellenaudiometrie wird bei festen Frequenzpunkten zwischen 0,125 und 8 kHz ein Sinuston oder Rauschen dargeboten. Dabei wird die Tonschwelle mit Sprachprozessor oder Hörgerät gemessen. Auch wenn die Durchführung an die Tonschwellenaudiometrie erinnert, sind die Tonschwelle und ABK nicht vergleichbar. Bei der Hörgeräteanpassung können ABK und Tonschwellenaudiometrie herangezogen werden, um die Hörverbesserung aufgrund der aktuellen Versorgungssituation zu beurteilen. Sie gibt also am ehesten die Leistung des Hörgeräte- oder CI- Mikrofons wieder. Nach einer Implantation werden Werte zwischen 25-30 dB angestrebt. Diese Werte bieten jedoch nur eine grobe Orientierung, da sie nur die statische Wiedergabe des Sinustones durch das Mikrofon beschreiben, nicht aber das dynamische Verhalten bei der Verarbeitung von Sprache.

### **2.2.2 Sprachaudiometrie**

Neben der Fähigkeit, Töne zu hören, ist ebenfalls von Bedeutung, ob Patienten Sprache verstehen und somit Kommunikation im Alltag noch möglich ist. Hierzu dienen subjektive sprachaudiometrische Messungen.

Die nachfolgenden Sprachtests wurden in die Datenbank aufgenommen und in Untersuchungen, die vor CI-OP oder 1, 3, 6, 12, 18 Monate und jahresweise nach Implantation durchgeführt wurden, gruppiert. Tabelle 5 zeigt die Zeiträume in Tagen nach OP, die dieser Zuordnung entsprechen.

**Tabelle 5: Zuordnung der Hörtestungen zu den Zeitpunkten postoperativ.**

<b>ZUORDNUNG POST-OP</b>	<b>TAGE POST-OP (IN TAGEN)</b>
1 Monat	0-60
3 Monate	61-136
6 Monate	137-274
12 Monate	275-456
18 Monate	457-638
24 Monate	639-912
36 Monate	913-1277
48 Monate	1278-1642
60 Monate	1643-2007
>72 Monate	>2376

*Die Tage Differenz zwischen OP-Datum und Datum der audiologischen (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2016) abweichenden Bedingungen durchgeführt wurden. Im Gegensatz zur Tonschwellenaudiometrie lassen diese Tests eine Verlaufskontrolle nach CI-Implantation zu.*

### **2.2.2.1 Sprachverständnistest**

Sprachverständnistests werden dem Alter und den kognitiven Fähigkeiten angepasst. Dazu zählen der Mainzer, Göttinger und Freiburger Sprachverständnistest. Dem Patienten werden Wörter vorgesprochen, die erkannt werden sollen. Die Anzahl richtig erkannter Wörter wird in Prozent angegeben. Die Sprachverstehensschwelle in Prozent wird bei unterschiedlichen SPL bestimmt. In der Auswertung wurden lediglich Messungen bei 65 und 80 dB SPL verwendet.

#### **2.2.2.1.1 Mainzer Kindersprachtest**

Der Mainzer Kindersprachtest (Wendler et al., 2015) für Kinder zwischen 4 bis 6 Jahren besteht aus drei Teilen. Teil I beinhaltet fünf Gruppen á 10 Wörter, Teil II zweimal 25 Wörter und Teil III 50 Wörter. Diese werden dem Probanden vorgesprochen und müssen wiederholt werden. Bei Sprechstörungen oder verzögerter Sprachentwicklung können auch Bildkärtchen eingesetzt werden. Dabei werden 10 Bilder zur Auswahl angeboten.

#### **2.2.2.1.2 Göttinger Kindersprachverständnistest**

Der Göttinger Kindersprachverständnistest (Wendler et al., 2015) für Kinder zwischen 3 und 6 Jahren besteht aus zwei Teilen. Teil I enthält 20 Einsilber, Teil

II 100 Einsilber. Aus vier Bildern, die denselben Vokal beinhalten, muss das richtige ausgewählt werden.

### **2.2.2.1.3 Freiburger Sprachverständnistest**

Der Freiburger Sprechverständnistest (Hahlbrock, 1957) ist der am weitesten verbreitete Test zum Sprachverständnis bei Erwachsenen. Er enthält 10 Gruppen mit je 10 zweistelligen Zahlen und 10 Gruppen mit je 20 einsilbigen Wörtern. Diese werden dem Patienten im Freifeld über Lautsprecher oder über Kopfhörer dargeboten und müssen wiederholt werden. Üblicherweise werden Einsilber getestet. Bei schlechten Ergebnissen werden häufig Mehrsilber hinzugezogen, da sie in der Regel leichter verständlich sind. Die richtigen Antworten werden für Wörter und Zahlen getrennt in Prozent angegeben.

### **2.2.2.2 Oldenburger Satzverständnistest**

Beim Oldenburger Satztest (Wagener et al., 1999c, Wagener et al., 1999a, Wagener et al., 1999b) wird das Sprachverständnis unter Bedingungen, die der alltäglichen Situation eines CI-Patienten näherkommen, getestet. Hierfür wird die Messung in Ruhe und im Störgeräusch durchgeführt. Den Patienten werden in einer schalldichten Kabine „im Freifeld“ Testsätze der Form: Name - Verb - Zahl - Adjektiv - Objekt von einer männlichen Stimme dargeboten. Ein Test besteht aus 30 Sätzen, die aus möglichen Kombinationen bei einem Wortschatz von 50 Wörtern zufällig ausgewählt werden. Die Sätze sind dadurch inhaltlich selten sinnvoll. Dadurch soll ein Auswendiglernen verhindert werden. Der Patient soll nach jeder Darbietung den Satz oder jedes verstandene Wort wiederholen.

Die Testsätze werden im Testaufbau immer von frontal (0°) abgespielt. Der Störschall wird in der Richtung variiert und die Lautsprecher befinden sich auf 0°, 90°, 270°, wenn man vom Patienten als Mittelpunkt ausgeht. Als Störschall wird ein Rauschen verwendet, das Sprache simuliert. Das Störgeräusch wird mit einem festen Pegel dargeboten. Der Sprachpegel wird nach Hörverstehen adaptiv verändert.

Das Ergebnis, die Sprachverständlichkeitsschwelle (SVS), in Ruhe wird in dB dokumentiert, die im Störgeräusch in dB S/N (Signalrauschabstand=

Sprachpegel - Störgeräuschpegel) angegeben. Die SVS in Ruhe ist definiert als der absolute Pegel, bei dem 50% der Wörter verstanden werden. Die SVS im Störgeräusch ist definiert als Signalrauschabstand mit 50% Wortverständnis. Die Differenz von SVS-Werten (z.B. Störgeräusch von vorne – Störgeräusch von der Seite) ergibt die relative SVS.

Verwertet wurden hier Messungen, die in der bestversorgten Situation des Patienten, also mit Hörhilfen, durchgeführt wurden.

### **2.2.3 Richtungshörtest**

Der Richtungshörtest (Lehnhardt and Hesse, 2009, Mrowinski and Keck, 2006, Böhme and Welzl-Müller, 1998) kommt vor allem bei Patienten zum Einsatz, die unter einseitigen Hörminderungen leiden. Dadurch ist das binaurale Hören, das eine Lokalisation von Geräuschquellen ermöglicht, beeinträchtigt.

Beim Richtungshörtest werden um den Patienten acht Lautsprecher auf 0°, 45°, 90°, 135°, 180°, 215°, 270° und 315° jeweils viermal aktiviert. Der Patient deutet auf den Lautsprecher dem er das wahrgenommene Geräusch zuordnet. Bei 32 Messungen werden die Antworten des Patienten, die die Richtung korrekt zuordnen, in Prozent angegeben.

## **2.3 Genetische Grundlagen der Panel-Untersuchungen im Center for Genomics and Transcriptomics (CeGaT)**

Die genetische Paneldiagnostik erforderte die einmalige Entnahme von 3 bis 5 mL EDTA-Blut. Nach DNA-Extraktion wurden diese Proben in einem Gen-Panel auf 126 Gene, die ursächlich für Schwerhörigkeit sein können, untersucht. In der Hochdurchsatzsequenzierung identifizierte Mutationen wurden mittels Sanger-Sequenzierung validiert.

Die Bewertung erfolgte in Zusammenschau des Phänotyps und Stammbaum des Patienten und anhand verschiedener Möglichkeiten zur Bewertung genetischer Varianten. Dazu wurde auf Gendatenbanken zurückgegriffen, um bereits bekannte pathogene Mutationen zu identifizieren (vgl. (Lek et al., 2016): ExAC, (Stenson et al., 2003): HGMD®). Des Weiteren kamen Programme zur Einschätzung der Pathogenität und Auswirkung gefundener Varianten zum

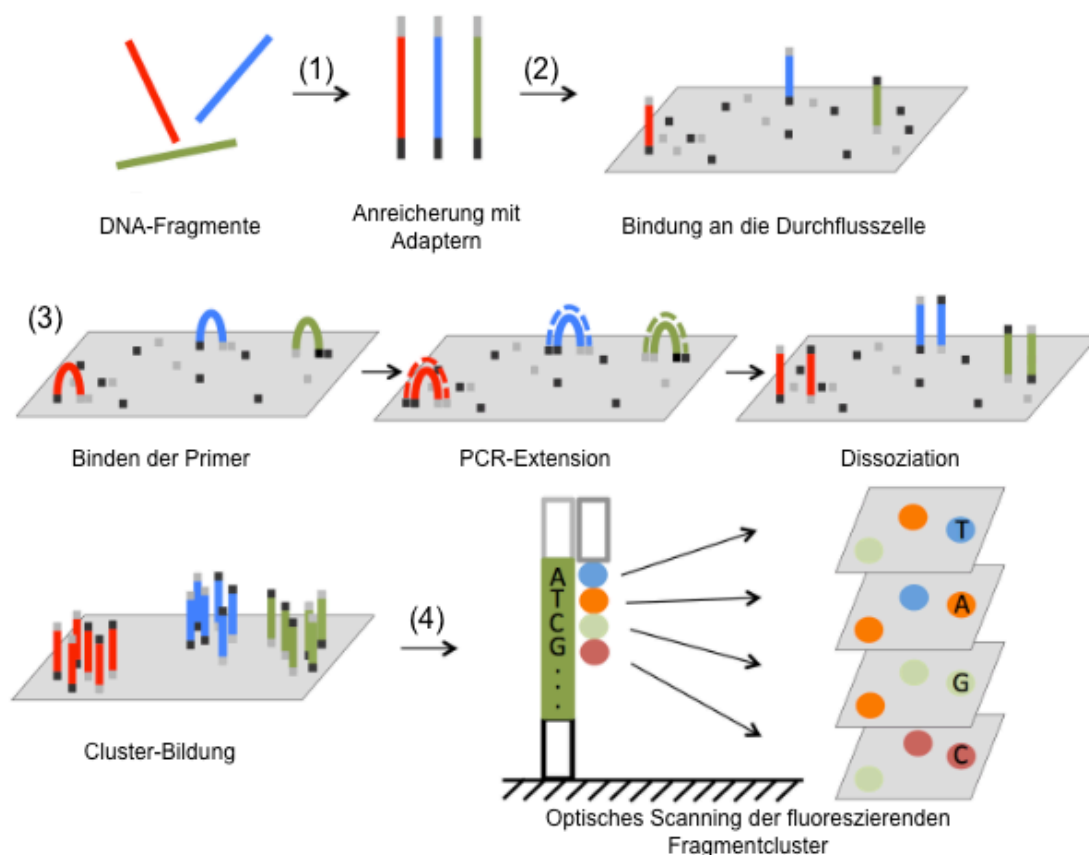
Einsatz. (vgl. (Ramensky et al., 2002): PolyPhen, (Kumar et al., 2009): SIFT) Außerdem diene die mittlere Allelfrequenz (MAF) in der Bevölkerung zur Einschätzung, ob eine Variante eher als benigne/Polymorphismus oder als krankheitsverursachend einzuschätzen ist. Bei vergleichsweise hohem Auftreten einer Variante in der Gesamtbevölkerung wurde sie als Ursache für genetische Schwerhörigkeit ausgeschlossen. Über Untersuchungen naher betroffener und nichtbetroffener Verwandter, sogenannte Segregationsanalysen, konnten Gene ebenfalls in ihrer Pathogenität beurteilt werden. Tragen nur betroffene Personen innerhalb einer Familie die Mutation, so spricht dies für die hereditäre Genese der Schwerhörigkeit und ggf. die Pathogenität der identifizierten Mutation. Nach Detektion mehrerer potentiell ursächlicher Mutationen musste zum Ausschluss eine Segregationsanalyse sowie Korrelation mit klinischen Symptomen zur Diagnosesicherung erfolgen. Auf diese Weise wurden die genetischen Befunde in einzelne Kategorien eingeteilt. (CeGaT-Homepage, 2017)

### **2.3.1 Verbesserte Methodik zur Detektion genetischer Veränderungen in differentialdiagnostisch relevanten Genen bei Schwerhörigkeit**

Die Technologie der genetischen Sequenzierung hat sich in den letzten Jahren dramatisch verbessert. Durch Einführung des „next generation sequencing“ (Hochdurchsatzsequenzierung) ist die Sequenzierkapazität sprunghaft angestiegen. Dies ermöglicht eine deutlich höhere diagnostische Sensitivität z.B. durch parallele und dadurch kostengünstigere Untersuchung aller bekannter Schwerhörigkeitsgene (Shearer et al., 2013, Shearer et al., 2011, Shearer and Smith, 2012, Neveling et al., 2013, Requena et al., 2014). Die Proben-DNA wird mittels Hochdurchsatzsequenzierung analysiert, sodass innerhalb weniger Tage 100 Milliarden Basen (Mardis, 2011) sequenziert werden können. Während sich seit 2008 die Leistung enorm verbesserte, sanken die Kosten durch die neuen Techniken um ein Vielfaches. Mit modernen Geräten kann das menschliche Genom inzwischen innerhalb weniger Stunden komplett sequenziert werden. Die Kosten hierfür liegen seit 2012 unter 1000 US \$ (Wetterstrand, 2016).

### 2.3.1.1 Hochdurchsatz-Sequenzierung

Für die Hochdurchsatzsequenzierung zur genetischen Diagnostik (Biskup, 2010) muss die DNA in kleine Fragmente zwischen 50 und 400 Basenpaaren zerlegt werden. Die Anreicherung der kodierenden Bereiche, sowie der angrenzenden Intronbereiche erfolgt mit der *in-Solution* Technologie von Agilent (SureSelectXT). Hierbei wird die Auswahl der anzureichernden Bereiche getroffen („Targeted Genomic Enrichment“) und die Anreicherungs-Baits designt. Die Fragmente wiederum werden mittels magnetischer Adaptoren separiert und in Clustern in einer Durchflusszelle gebunden. Die Amplifikation mittels Bridge-PCR findet dort statt. Das Verfahren ermöglicht alle in Frage kommenden Gene gleichzeitig zu sequenzieren und stellt die Grundlage der Paneldiagnostik dar. Hochdurchsatz-Sequenzierung wird auf der Illumina HiSeq Plattform (Caporaso et al., 2012) durchgeführt. Abbildung 3 zeigt die schematische Darstellung des Sequenzanalyseprozesses von Illumina. Die entstandenen Fragmentcluster identischer DNA-Abschnitte werden nach der Hybridisierung mit fluoreszierenden Nukleotid-Oktameren fotografiert. Die ausgegebenen Lichtsignale werden über einen CCD-Sensor separiert. Diese Farbmuster werden mit Referenzsequenzen automatisch verglichen und so können Unregelmäßigkeiten detektiert werden. Mittels CeGaT-interner Computercluster werden die Daten bioinformatisch aufbereitet.



**Abbildung 3: Schematische Darstellung des Sequenzanalyseprozesses von Illumina**

(1) Die Fragmente werden mit Adaptoren angereichert. (2) Über die Adapter binden die Fragmente an die Durchflusszelle. (3) Via PCR werden die Fragmente amplifiziert. So entstehen Fragmentcluster. Während den einzelnen Durchläufen findet eine Hybridisierung mit fluoreszierenden Nukleotid-Oktameren statt. (4) Ein optischer Scanner sammelt die fluoreszierenden Signale der einzelnen Fragmentcluster. Durch Abgleich mit Referenzsequenzen können so auffällige Muster detektiert werden. (nach: (Lu et al., 2016))

### 2.3.1.2 Sanger-Sequenzierung

Die Bestätigung von Auffälligkeiten erfolgt durch konventionelle Sanger-Sequenzierung (Biskup, 2010). Sie ermöglicht die Bestimmung der Basenabfolgen in einem bestimmten DNA-Molekül und erfolgt in drei Schritten: Die DNA wird zunächst bei hohen Temperaturen denaturiert, damit Einzelstränge vorliegen. Beim Annealing wird ein bestimmter Primer hinzugegeben. Im dritten Schritt, der Extension-Phase, werden diese Fragmente durch die Taq-Polymerase mit einem Gemisch aus vier dNTPs und vier ddNTPs verknüpft (Sanger et al., 1977).



### 2.3.2 Panel und Subpanels (EAR01-EAR3)

Panels ermöglichen eine schnelle und effektive Diagnostik, indem alle bekannten differentialdiagnostisch in Frage kommenden Gene gleichzeitig untersucht werden können. Die 2010 eingeführte OtoSCOPE®-Plattform (Shearer et al., 2010) der University of Iowa enthielt zu Beginn 54 Gene für nicht syndromischen Hörverlust. Zwischen 2012 und 2014 kamen Version 4 bzw. 5 mit bereits 66 bzw. 89 Genen (Sloan-Heggen et al., 2016) zum Einsatz. Inzwischen ist die Anzahl der Gene auf 152 (Version 8) angewachsen (Smith, 2018). Zudem existieren weitere Panels privater Anbieter in den USA (vgl. OtoGenome™, Otogenetics Gx™) und in Europa, wie des Department of Human Genetics, Radboudumc Nijmegen oder BGI-Europe in Kopenhagen. Dort wurden ab 2014 für Untersuchungen Panels mit 120 Genen verwendet (Zazo Seco et al., 2017). Bei CeGaT stehen Gen-Sets zur Schwerhörigkeitsdiagnostik zur Verfügung. Das Panel ist nach vererbungstechnischen Grundlagen in drei weitere Subpanels (CeGaT-Homepage, 2017) unterteilt. In ihrer Gesamtheit stellen sie das komplette Diagnostik-Panel dar. Das Gen-Panel Schwerhörigkeit der CeGaT beinhaltet momentan 126 Gene (Version 4 seit Einsenddatum 26.03.2014), die ursächlich für eine Hörstörung sein können. Die vorherige Version 3 bestand seit Einsenddatum 30.4.2013 bis zum 26.03.2014 und enthielt 93 Gene.

#### 2.3.2.1 Subpanel EAR01

Das erste Subpanel beinhaltet 53 Gene, deren Mutation zu einer nicht syndromalen, autosomal rezessiv vererbten und x-gekoppelten Schwerhörigkeit führen kann. (vgl. Tabelle 6)

**Tabelle 6: Subpanel EAR01: Gene**

<i>CABP2, CDH23, CIB2, CLDN14, CLIC5, COL11A2, COL4A6, WHRN, DFNB59, ESPN, ESRRB, GIPC3, GJB2, GJB3, GJB6, GPSM2, GRXCR1, HGF, ILDR1, KARS, LHFPL5, LOXHD1, LRTOMT, MARVELD2, MSRB3, MYO15A, MYO3A, MYO6, MYO7A, OTOA, OTOF, OTOG, OTOGL, PCDH15, POU3F4, PRPS1, PTPRQ, RDX, SERPINB6, SLC26A4, SLC26A5, SLITRK6, SMPX, STRC,TECTA, TMC1, TMC2, TMIE, TMPRSS3, TPRN, TRIOBP, TSPEAR, USH1C</i>
--

### 3.2.1 Subpanel EAR02

Das zweite Subpanel beinhaltet 35 Gene, deren Mutation zu einer nicht syndromalen, autosomal dominant vererbten und x-gekoppelten Schwerhörigkeit führen kann. (vgl. Tabelle 7)

**Tabelle 7: Subpanel EAR02: Gene**

*ACTG1, CCDC50, CEACAM16, COCH, COL11A2, COL4A6, CRYM, GSDME, DIABLO, DIAPH1, DIAPH3, DSPP, EYA4, GJB2, GJB3, GJB6, GRHL2, KCNQ4, MIR96, MYH14, MYH9, MYO1A, MYO6, MYO7A, POU3F4, POU4F3, PRPS1, SLC17A8, SMPX, TECTA, TJP2, TMC1, TMC2, TNC, WFS1*

### 2.3.2.2 Subpanel EAR03

Das dritte Subpanel beinhaltet 62 Gene, deren Mutation zu syndromaler Schwerhörigkeit führen kann. (vgl. Tabelle 8)

**Tabelle 8: Subpanel EAR03: Gene**

*ABHD12, ALMS1, ANKH, ATP6V1B1, BSND, CACNA1D, CD151, CDH23, CDKN1C, CHD7, CHSY1, CIB2, CLRN1, COL11A1, COL11A2, COL2A1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6, COL9A1, COL9A2, COL9A3, WHRN, DLX5, EDN3, EDNRB, EYA1, FGF3, FOXI1, GATA3, ADGRV1, HOXB1, KCNE1, KCNJ10, KCNQ1, MANBA, MITF, MYO7A, NDP, NLRP3, PAX3, PCDH15, PDZD7, POLR1C, POLR1D, SEMA3E, SIX1, SIX5, SLC19A2, SLC26A4, SLITRK6, SNAI2, SOX1, TCOF1, TFAP2A, TIMM8A, TYR, USH1C, USH1G, USH2A, WFS1*

### 2.3.3 Auswertung und Beurteilung der genetischen Untersuchungsergebnisse

Die Ergebnisse der Panels wurden in 4 verschiedene Kategorien bezüglich der diagnostischen Sicherheit, namentlich „höchstwahrscheinlich nicht ursächlich“, „unklar“, „eher ursächlich“ und „höchstwahrscheinlich ursächlich“ eingeteilt. Die Bedingungen sind Tabelle 9 zu entnehmen.

**Tabelle 9: Einteilung der genetischen Untersuchungsbefunde.**

<b>EINTEILUNG</b>	<b>BEDINGUNG</b>
<b>„höchstwahrscheinlich ursächlich“</b>	- In der Literatur bereits als pathogen beschriebene Mutationen
<b>„eher ursächlich“</b>	- In der Literatur noch nicht beschriebene Mutationen mit klinischen Aspekten hereditärer Genese, sofern: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Von Vorhersageprogrammen als pathogen beurteilt (PolyPhen, SIFT u.a.)</li> <li>• MAF: AD&lt;1:1000, AR&lt;1:100</li> <li>• stop codon, loss of start, frameshift</li> </ul>
<b>„unklar“</b>	- unklare Varianten/Mutationen - Varianten/Mutationen in mehreren unterschiedlichen Schwerhörigkeitsgenen
<b>„Höchstwahrscheinlich nicht ursächlich“</b>	- keine Mutation - benigne Varianten/ bekannte Polymorphismen - heterozygote Mutationen bei Genen mit ausschließlich autosomal rezessivem Erbgang

## **2.4 Patientendatenbank zur Auswertung von genetischen und klinischen Daten**

Im Zuge der Arbeit wurde eine Microsoft Access2013-Datenbank erstellt. Hierzu wurden die Daten aus Patientenakten von 284 Patienten in die Datenbank eingepflegt. Eine Access-Datenbank (Niegisch et al., 2011, Microsoft Office-Homepage, 2013) ist ein relationales Datenbanksystem, bei der mehrere Tabellen untereinander in Beziehung stehen. Drei Normalformen (NF) sollten erfüllt sein. Eine Tabelle soll keine Felder enthalten, die aus anderen Feldern berechnet werden können (0. NF). Eine Tabelle befindet sich in der ersten Normalform (1. NF), wenn die Werte in jedem Feld und in jedem Datensatz atomar sind, d.h. sich nicht mehr in kleinere Einheiten zerlegen lassen. Darüber hinaus darf jeder Datensatz nur Felder enthalten, die sich auf das Objekt beziehen, das durch den Primärschlüssel dargestellt wird (2.NF). Alle Felder, die nicht den Primärschlüssel bilden, sollten voneinander unabhängig sein (3.NF). Abfragen ermöglichen die schnelle Zusammenschau der gewünschten Daten und Berechnungen. Formulare erleichtern das Bearbeiten patientenbezogener Daten.

### 2.4.1 Aufbau

Die Datenbank ist aus 24 einzelnen Tabellen aufgebaut. Von zentraler Bedeutung ist die Tabelle „Stammdaten“, die jedem Patienten seine UKT interne Patientenummer zuordnet. Jede Patientenummer ist einmalig vergeben und damit geeignet, für jede weitere Tabelle als Verknüpfungsgrundlage zu dienen. Deshalb bildet sie den Primärschlüssel. Dies bietet den Vorteil, dass bei Abfragen und Auswertungen alle Datensätze losgekoppelt von persönlichen Patientendaten über die Patientenummer betrachtet werden und somit anonymisiert ausgewertet werden können. Die weiteren Tabellen sind über diese Patientenummer mit den Stammdaten des Patienten verknüpft und stehen in festgelegten Beziehungen (Abbildung 4). Die Patientenummer bildet bei diesen Tabellen das Fremdschlüsselfeld, über das sie mit dem Primärschlüsselfeld der Tabelle „Stammdaten“ verbunden ist. Die Verknüpfung 1:∞ lässt zu, dass jedem übergeordneten Datensatz unendlich viele Datensätze zugeordnet werden können. So können z.B. jedem Patienten unbegrenzt viele CI-Operationen zugeordnet werden. Dies ist von Bedeutung um Reimplantationen, beispielsweise bei technischen Defekten, kenntlich zu machen. Bei der Verknüpfung 1:1 ist lediglich eine Zuordnung zulässig. Jedem Patienten kann nur ein Krankheitsverlauf der Hörminderung am rechten bzw. linken Ohr zugeordnet werden. Eine ∞:∞ Verknüpfung kommt zustande, wenn mehrere 1:∞ Beziehungen aufeinander treffen. Ein Beispiel sind die Listenfelder. Darin sind unter anderem Nebendiagnosen aufgelistet. Jedem Patienten können mehrere Nebendiagnosen zugeordnet werden und mehrere Patienten können dieselbe Nebendiagnose haben. Folglich können unendlich viele Nebendiagnosen unendlich vielen Patienten zugeordnet werden. So kann auch die Dopplung inhaltsgleicher Datensätze in unterschiedlichen Schreibweisen vermieden werden. Einige Tabellen besitzen noch Untertabellen, die über eine separate ID verknüpft sind. Jede CI-OP hat eine OP-ID, über die ihr unendlich viele Komplikationen oder Vorrohoperationen zugeordnet werden können.

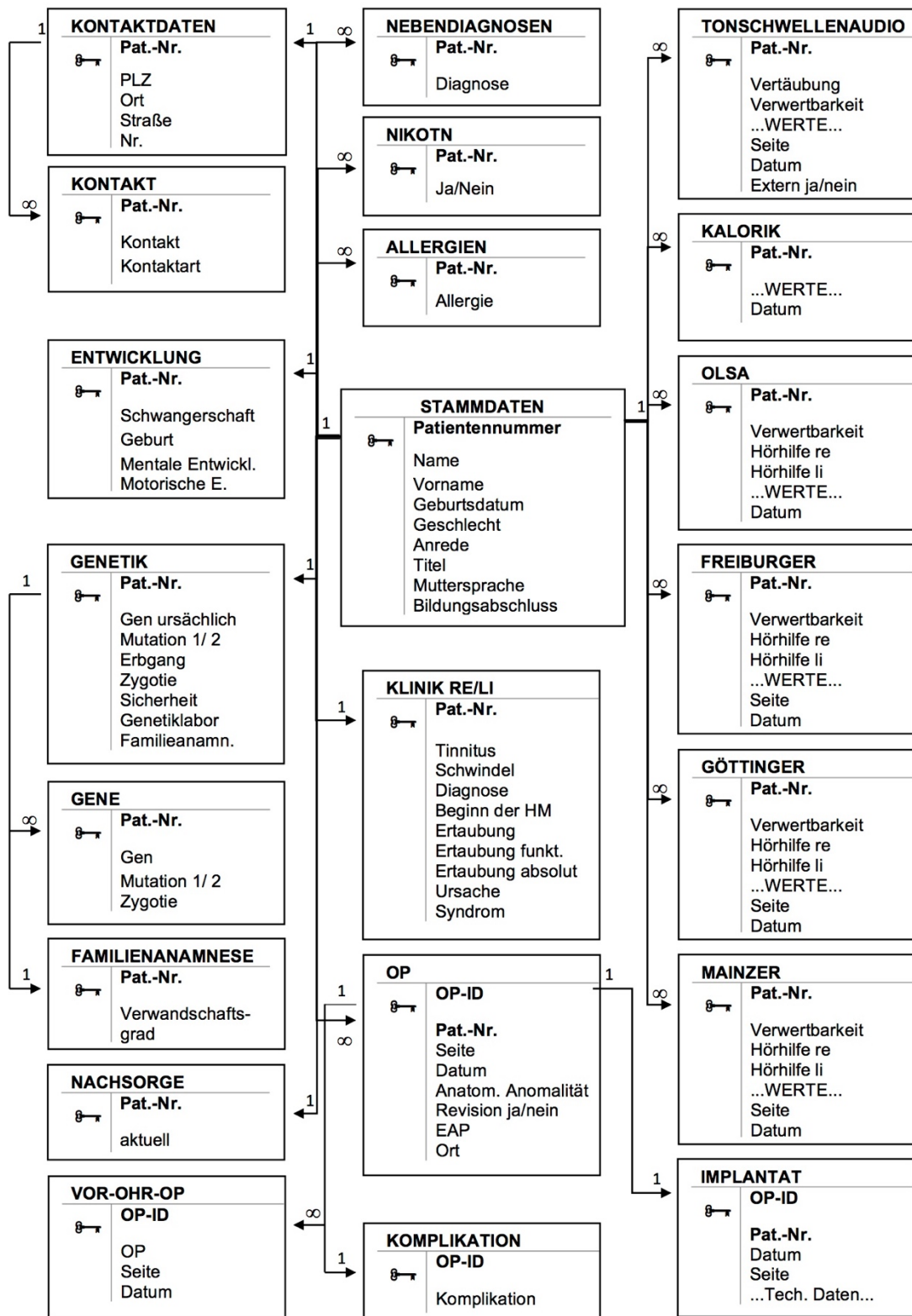


Abbildung 4: Übersicht über den Datenbankaufbau.

24 Tabellen und deren Beziehungen. Die Patientennummer des UKT dient als Verknüpfungsgrundlage. Aus der Abbildung sind die Parameter zu entnehmen, die bei der Durchsicht der Patientenakten übernommen wurden.

### **2.4.2 Abfragen und Berechnungen**

In Abfragen werden die Informationen, die auf unterschiedliche Tabellen verteilt sind, über Ihren Primär- bzw. Fremdschlüssel wieder verknüpft. So können auf unterschiedliche Fragestellungen adaptierte Ergebnisse extrahiert werden. Abfragen können unterschiedliche Bedingungen erfüllen und so die Datenbank auf gewünschte Datensätze filtern. Diese Funktion stellt die Voraussetzung für die meisten Ergebnisse dieser Arbeit dar. Außerdem können Berechnungen durchgeführt werden, die nach Normalform in den Tabellen unerwünscht sind. So wurden zum Beispiel die einzelnen audiologischen Testergebnisse bestimmten Zeitpunkten vor und nach CI-Implantation zugeordnet. (Messzeitpunkt – OP-Zeitpunkt)

### **2.4.3 Formulare**

Das Formular stellt die Übersicht für den klinischen Gebrauch dar. Alle Daten wurden auf kleinstem Raum übersichtlich zusammengestellt. Sie können bearbeitet, erweitert und ständig ergänzt werden. Jedem Patienten ist ein eigenes Formularblatt zugeordnet (Abbildung 5).



#### **2.4.4 Auswertung**

Die relationale Datenbank ist eine solide und übersichtliche, ständig erweiterbare und flexible Darstellung der hier erhobenen Werte. Eine graphische Darstellung ist jedoch nicht optimal möglich. Hierzu war es nötig, Abfragen in das kompatible Microsoft Excel2013 Programm zu exportieren. Diese Tabellen bleiben verknüpft und werden bei Änderungen der zugrundeliegenden Werte in der Datenbank ebenfalls verändert. So kann mit jeder Änderung die graphische Darstellung der aktuellen Datenlage der Datenbank angepasst werden.

#### **2.5 Statistik**

Die Daten wurden in einer Microsoft Access2013-Datenbank dokumentiert und bearbeitet. Es wurde eine explorative Studie zur Verteilung der Genetischen Prädisposition bei Patienten des Tübinger CICC durchgeführt und der Phänotyp im Zusammenhang mit diesen Ergebnissen beschrieben. Die graphische Darstellung und Auswertungen erfolgte mit Microsoft Excel2013, statistische Berechnungen und Darstellung mit JMP 13.0.0. Für statistische Tests wurde ein Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$  festgesetzt. Sowohl die Hörtestungen, als auch für den klinischen Verlauf (Alter bei Beginn der Hörminderung, Ertaubung und Implantation) zeigten sich die Ergebnisse als nicht normalverteilt. Für den statistischen Vergleich unverbundener nicht normalverteilter Gruppen wurde der Wilcoxon-Rangsummentest (zwei Gruppen) und Kruskal-Wallis-Test (mehrere Gruppen) verwendet. Bei mehreren Gruppen wurde als Post-Hoc-Test zum Paarvergleich der Dunn-Bonferroni-Test hinzugezogen.



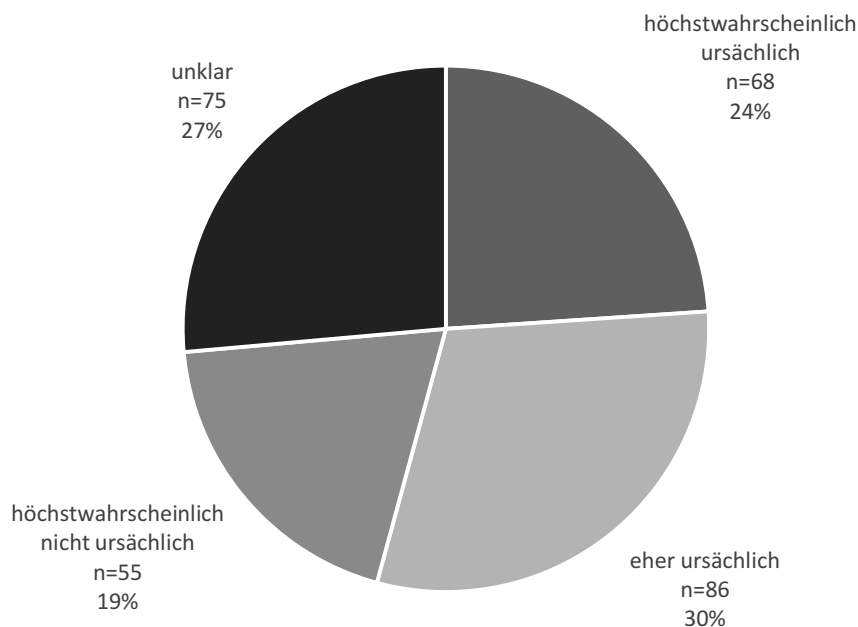
### 3 ERGEBNISSE

Im Folgenden findet eine deskriptive und vergleichende Statistik der Daten von 284 CI-Patienten bezüglich genetischer Ursachen und der Phänotyp-Genotyp-Korrelation statt.

#### 3.1 Genetische Untersuchungsbefunde: Bewertung und Verteilung

In Abbildung 6 sind die Ergebnisse der genetischen Untersuchungsbefunde dargestellt. Bei 284 Untersuchungen wurden bei über 80% (229) der Patienten Veränderungen in Genen, die mit Schwerhörigkeit in Verbindung gebracht werden, gefunden. In über der Hälfte der Fälle (154; 54%) ergibt sich eine genetische Ursache der Schwerhörigkeit. Es waren 50 verschiedene Gene betroffen. Bei weiteren 75 Patienten (27%) waren die genetischen Veränderungen nach aktueller Datenlage nicht abschließend bewertbar (unklar). In 55 Fällen (19%) wurde eine genetische Ursache der Schwerhörigkeit höchstwahrscheinlich ausgeschlossen. Somit lieferte die Untersuchung nach heutiger Datenlage in 73% der Fälle ein Ergebnis.

#### BEWERTUNG DES GENETISCHEN UNTERSUCHUNGSBEFUNDES



**Abbildung 6: Bewertung der genetischen Untersuchungsbefunde.**

Auswertung der 284 untersuchten Patienten bezüglich der genetischen Diagnostikergebnisse und deren Sicherheit. Vgl. METHODEN 2.3.3

Von den 154 Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit unter einer genetisch bedingten sensorineuralen Hörminderung litten, erhielten 95 Patienten einseitig oder beidseitig ein CI. Insgesamt gingen in die Auswertung 149 mit Cochlea-Implantat versorgte Ohren ein. (vgl. Tabelle 10)

**Tabelle 10: CI-Versorgung bei Patienten mit „eher ursächlich“ und „höchstwahrscheinlich ursächlich“ Befund.**

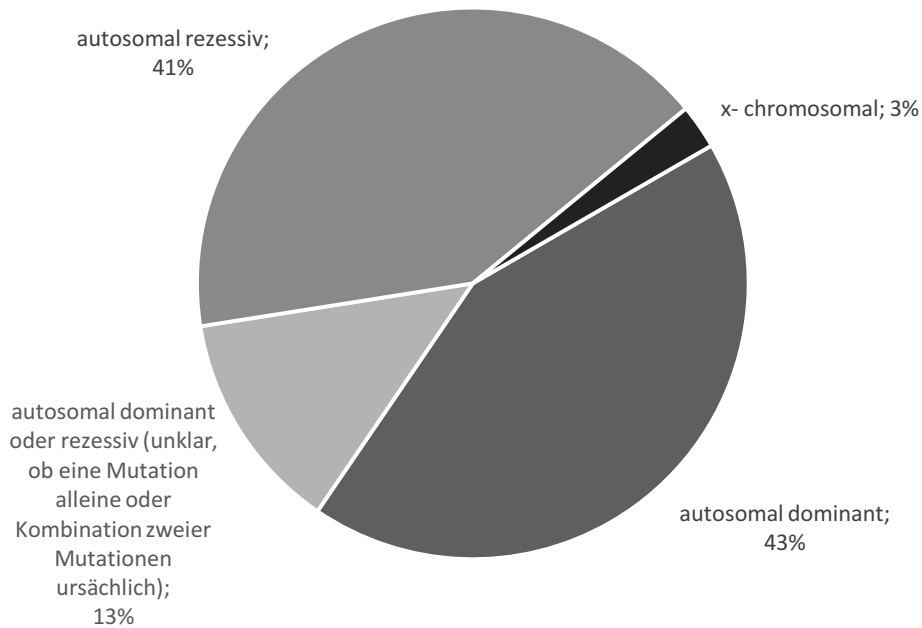
Patienten („eher ursächlich“ und „höchstwahrscheinlich ursächlich“)			154
Patienten mit CI	<i>Unilateral</i>	<i>Bilateral</i>	<i>Gesamt</i>
	41	54	<b>95</b>
Ohren mit CI	<i>rechts</i>	<i>Links</i>	<i>Gesamt</i>
	73	76	<b>149</b>

Von 154 Patienten mit genetischer Schwerhörigkeit sind 95 mit einem oder zwei CI versorgt. 149 Ohren wurden implantiert.

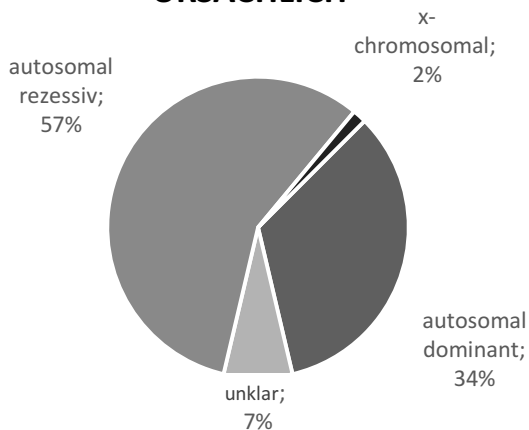
### 3.1.1 Erbgänge

Abbildung 7A zeigt die Verteilung der Erbgänge. Die nachgewiesenen Mutationen folgten in 43% (66) einem autosomal dominanten Erbgang (AD). 41% (64) waren homozygot oder compound heterozygot autosomal rezessiv (AR) vererbten Genen zuzuordnen. Nur 4 Fälle (3%) entsprachen x-chromosomal (X) vererbten Mutationen. Die autosomal dominanten Erbgänge entsprechen zu 65% den eher ursächlich eingestuftten Veränderungen. In Abbildung 7B sind die höchstwahrscheinlich molekulargenetisch bestätigten Befunde mit bereits bekannten und beschriebenen Mutationen gesondert ausgewertet. Sie folgten in 57% einem autosomal rezessiven Erbgang und in 34% einem autosomal dominanten Vererbungsmechanismus. Außerdem wiesen 2% einen x-chromosomalen Erbgang auf. Abbildung 7C zeigt die Verteilung für noch nicht beschriebene aber als pathogen eingestufte Varianten. Hier lag vor allem autosomal dominante Vererbung vor (49%).

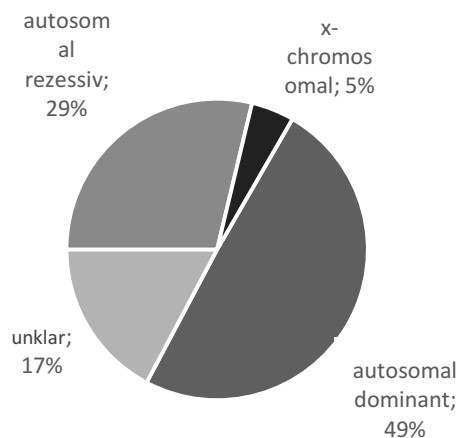
## ERBGÄNGE: "EHER URSÄCHLICH" UND "HÖCHSTWAHRSCHEINLICH URSÄCHLICH"



### ERBGÄNGE: "HÖCHSTWAHRSCHEINLICH URSÄCHLICH"



### ERBGÄNGE: "EHER URSÄCHLICH"



**Abbildung 7: Übersicht: Vererbungsmechanismen.**

Die Kreisdiagramme zeigen den jeweiligen Anteil der autosomal dominanten, autosomal rezessiven und x-chromosomalen Erbgänge. Lagen mehrere Veränderungen in einem Gen vor, das sowohl autosomal dominant als auch rezessiv zur Schwerhörigkeit führt und war eine abschließende Zuordnung nicht möglich, wurde dies als „unklar“ gekennzeichnet. Die Auswertung erfolgte für die „eher ursächlichen“ und „höchstwahrscheinlich ursächlichen“ Varianten gemeinsam und getrennt. A) Auswertung der 154 Mutationen für „eher ursächlich“ und „höchstwahrscheinlich ursächlich“, B) Auswertung der 68 Mutationen für „höchstwahrscheinlich ursächlich“ und C) Auswertung der 86 Mutationen für „eher ursächlich“

### 3.1.1.1 Vergleich der klinischen Verläufe bei Patienten mit autosomal dominanten, autosomal rezessiven und x-chromosomalen Erbgängen

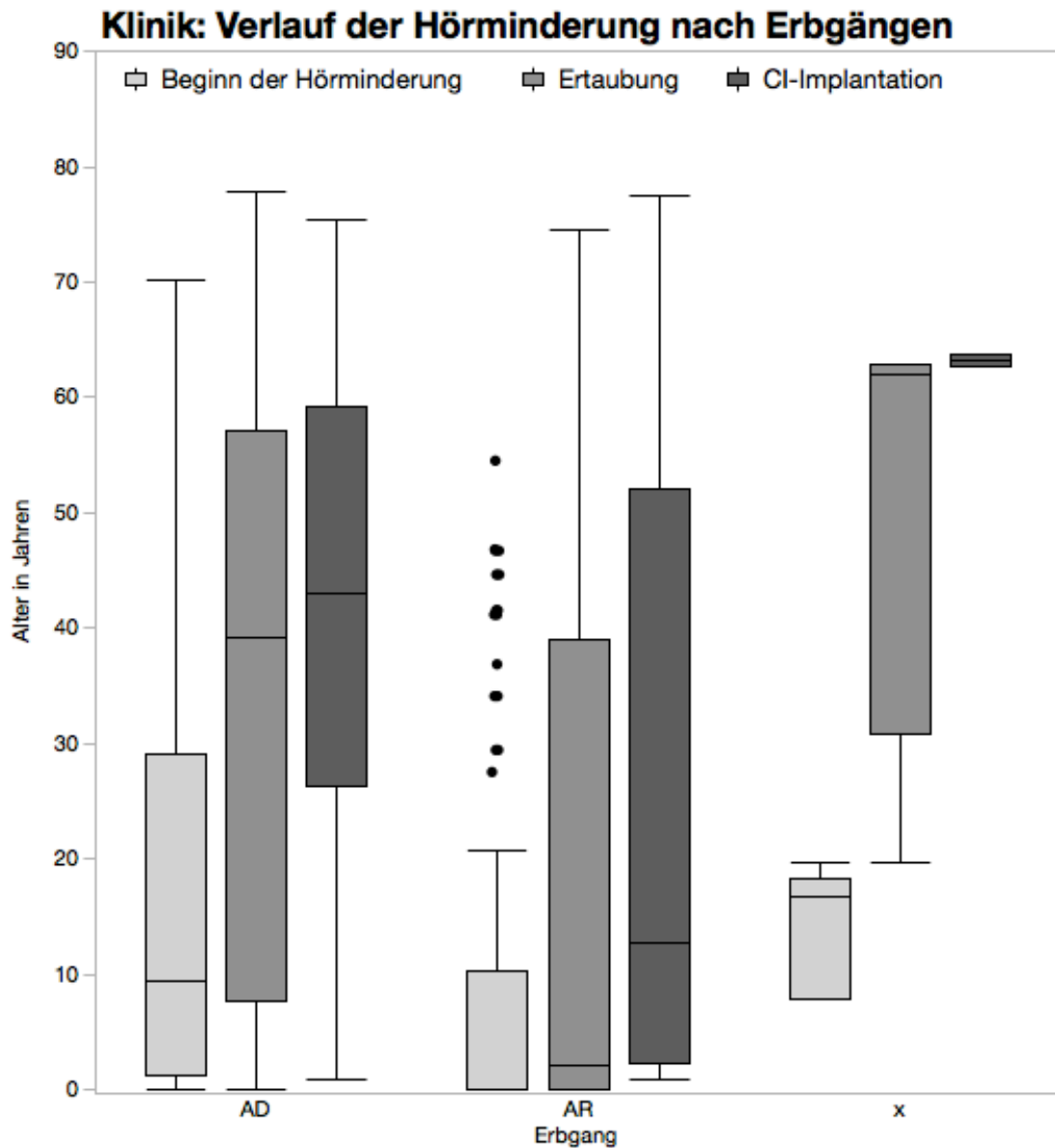
In Tabelle 11 aufgeführt ist, wie viele Patientenohren in die Auswertung der klinischen Parameter eingingen. Nicht alle der schwerhörigen Patienten waren vollständig und beidseitig ertaubt oder hatten ein CI erhalten. Daher standen weniger Ohren für die Auswertung zur Verfügung.

*Tabelle 11: Anzahl der Patientenohren nach Erbgängen (AD, AR und X).*

<b>Erbgang</b>	<b>Beginn der HM</b>	<b>Ertaubung</b>	<b>CI</b>
<b>AD</b>	114	68	63
<b>AR</b>	120	89	84
<b>X</b>	5	5	2
<b>Summe</b>	<b>239</b>	<b>162</b>	<b>149</b>

In Abbildung 8 sind die klinischen Verläufe in Abhängigkeit des Vererbungsmechanismus der einzelnen Gene dargestellt. Vergleicht man alle Gruppierungen nach autosomal dominant, autosomal rezessiv und x-chromosomal vererbter Schwerhörigkeit, fallen unterschiedliche klinische Verläufe auf. Während bei Patienten mit autosomal rezessiven Erbgängen die Hörminderung im Kindesalter eintrat (Median= 0 Jahre; arith. Mittelwert= 7,9 Jahre), zeigte sich diese bei autosomal dominanten Erbgängen erst später (Median= 9,5 Jahre; arith. Mittelwert= 18,7 Jahre). Bei x-chromosomalen Erbgängen manifestierte sich die Hörminderung in der Pubertät (Median= 16,82 Jahre; arith. Mittelwert= 13,8 Jahre), zeigte aber einen langsam progressiven Verlauf. Die Implantation erfolgte nach dem 60. Lebensjahr (Median= 63,2 Jahre; arith. Mittelwert= 63,2 Jahre). Der Verlauf bei autosomal rezessiven Erbgängen führte früher zur Ertaubung (Median= 2,1 Jahre; arith. Mittelwert= 18,0 Jahre) als bei autosomal dominanten Erbgängen (Median= 39,2 Jahre; arith. Mittelwert= 35,6 Jahre). Die zugehörigen Werte sind in Tabelle 12 aufgetragen.

Die Ertaubungsdauer, also die Zeit zwischen Ertaubung und Implantation, betrug bei den Patienten mit AD-Erbgängen 5,7 Jahre (Median= 3,8 Jahre). Bei AR-Erbgängen war der Zeitraum mit 7,2 Jahren (Median= 10,7 Jahre) höher, ebenso bei x-chromosomalen Erbgängen mit 13,4 Jahren (Median= 1,3 Jahre).



**Abbildung 8: Klinik der Schwerhörigkeit nach Erbgängen.**

Darstellung des Patientenalters bei Beginn der Hörminderung, Ertaubung und Cochlea-Implantation für A) AD B) AR und C) X im Boxplot-Diagramm. Anzahl der Ohren: vgl. Tabelle 11

**Tabelle 12: Übersicht über den klinischen Verlauf von Schwerhörigkeit nach Erbgängen**

Erbgang	Alter bei Beginn der Hörminderung (in Jahren)		Alter bei Ertaubung (in Jahren)		Alter bei Cochlea-Implantation (in Jahren)	
	Median	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	Mittelwert
<b>AD</b>	9,5	18,7	39,2	35,6	43,0	41,3
<b>AR</b>	0	7,9	2,1	18,0	12,8	25,2
<b>X</b>	16,8	13,8	61,9	49,8	63,2	63,2

Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Erbgängen im Alter bei Beginn der Hörminderung (Chi-Quadrat(2) = 32,5163,  $p < .0001$ ), bei Ertaubung (Chi-Quadrat(2) = 22,9413,  $p < .0001$ ) und bei CI-Implantation (Chi-Quadrat(2) = 16,2381,  $p = .0003$ ). Der anschließend durchgeführte direkte Vergleich zeigte, dass sich x-chromosomale Erbgänge und AD-Erbgänge im Ertaubungsalter signifikant von AR-Erbgängen unterscheiden (x-AR:  $z = 2,65662$ ,  $p = .0237$ ; AR-AD:  $z = -4,33823$ ,  $p < .0001$ ). Für das Alter bei Beginn der Hörminderung und Implantation ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen AR und AD (HM:  $z = -5,53515$ ;  $p < .0001$ ; CI:  $z = -3,65201$ ,  $p = .0008$ ). Daraus lässt sich schließen, dass Patienten mit einem autosomal dominanten oder x-chromosomal vererbten Gendefekt später ertauben als Patienten mit autosomal rezessiv vererbten Gendefekten.

### 3.1.2 Genverteilung: „höchstwahrscheinlich ursächlich“ und „eher ursächlich“

Bei „eher“ und „höchstwahrscheinlich“ gesicherten Befunden entfiel etwa die Hälfte auf 9 Gene. Insgesamt wurden Mutationen in 50 (mit *MYO1A*, vgl. Diskussion) Genen nachgewiesen (vgl. Tabelle 13).

**Tabelle 13: Verteilung der ursächlichen Gene für „eher ursächliche“ und „höchstwahrscheinlich ursächliche“ Befunde.**

Nr.	Gen ursächlich	Anzahl (höchstwahrscheinlich ursächlich)	Anzahl (eher ursächlich)	Summe	Prozent (%)	Prozent kumuliert (%)
1	<i>GJB2</i>	24	2	26	17%	17%
2	<i>MYO7A</i>	7	5	12	8%	25%
3	<i>MYO15A</i>	4	7	11	7%	32%
4	<i>TECTA</i>	1	8	9	6%	38%
5	<i>MYO6</i>	2	3	5	3%	41%
6	<i>POU4F3</i>	2	3	5	3%	44%
7	<i>COL11A2</i>	1	3	4	3%	47%
8	<i>COL4A3</i>	3	1	4	3%	49%
9	<i>LOXHD1</i>	2	2	4	3%	52%
10	<i>MYH9</i>	0	4	4	3%	55%
11	<i>MYO1A</i>	0	4	4	3%	57%
12	<i>WFS1</i>	0	4	4	3%	60%
13	<i>COL11A1</i>	0	3	3	2%	62%
14	<i>MYH14</i>	3	0	3	2%	64%
15	<i>PAX3</i>	2	1	3	2%	66%
16	<i>SLC26A4</i>	3	0	3	2%	68%

17	<i>TMPRSS3</i>	2	1	3	2%	69%
18	<i>TNC</i>	0	3	3	2%	71%
19	<i>ACTG1</i>	1	1	2	1%	73%
20	<i>CACNA1D</i>	0	2	2	1%	74%
21	<i>CDH23</i>	1	1	2	1%	75%
22	<i>COCH</i>	0	2	2	1%	77%
23	<i>COL4A5</i>	0	2	2	1%	78%
24	<i>COL9A3</i>	0	2	2	1%	79%
25	<i>KCNQ4</i>	0	2	2	1%	81%
26	<i>NLRP3</i>	1	1	2	1%	82%
27	<i>PTPRQ</i>	0	2	2	1%	83%
28	<i>SMPX</i>	1	1	2	1%	84%
29	<i>STRC</i>	1	1	2	1%	86%
30	<i>USH2A</i>	0	2	2	1%	87%
31	<i>BSND</i>	0	1	1	1%	88%
32	<i>CCDC50</i>	0	1	1	1%	88%
33	<i>COL2A1</i>	1	0	1	1%	89%
34	<i>COL9A2</i>	0	1	1	1%	90%
35	<i>WHRN</i>	0	1	1	1%	90%
36	<i>DIABLO</i>	0	1	1	1%	91%
37	<i>DIAPH1</i>	1	0	1	1%	92%
38	<i>EDNRB</i>	0	1	1	1%	92%
39	<i>EYA4</i>	1	0	1	1%	93%
40	<i>GATA3</i>	0	1	1	1%	94%
41	<i>GIPC3</i>	1	0	1	1%	94%
42	<i>ADGRV1</i>	0	1	1	1%	95%
43	<i>MITF</i>	0	1	1	1%	95%
44	<i>OTOF</i>	1	0	1	1%	96%
45	<i>OTOG</i>	0	1	1	1%	97%
46	<i>SIX1</i>	0	1	1	1%	97%
47	<i>SOX10</i>	1	0	1	1%	98%
48	<i>TFAP2A</i>	1	0	1	1%	99%
49	<i>TJP2</i>	0	1	1	1%	99%
50	<i>TRIOBP</i>	0	1	1	1%	100%

Patienten n=154

### 3.1.2.1 Genverteilung: „eher ursächlich“ und „höchstwahrscheinlich ursächlich“

Eine separate Auswertung der beiden Gruppen erfolgte, um die molekulargenetisch eindeutig verifizierten Befunde nochmals getrennt zu betrachten. Mit 35% stellte *GJB2* die größte Gruppe, es folgten *MYO7A* mit 10% und *MYO15A* mit 6%. Die Befunde in *GJB2* konnten weitgehend als molekulargenetisch gesichert und damit „höchstwahrscheinlich ursächlich“ angesehen werden, da bereits bekannte Mutationen vorlagen. Weiter stellten mit jeweils 4% *MYH14*, *SLC26A4* (Pendred-Syndrom) und *COL4A3* (Alport-Syndrom) einen großen Anteil der „höchstwahrscheinlich ursächlichen“ Befunde.

MYO15A, MYO7A, MYO6 und POU4F3 wurden zu nahezu gleichen Teilen als „eher“ und „höchstwahrscheinlich“ ursächlich beurteilt. TECTA wurde zum Großteil eher ursächlich bewertet. (vgl. Abbildungen 9 und 10)

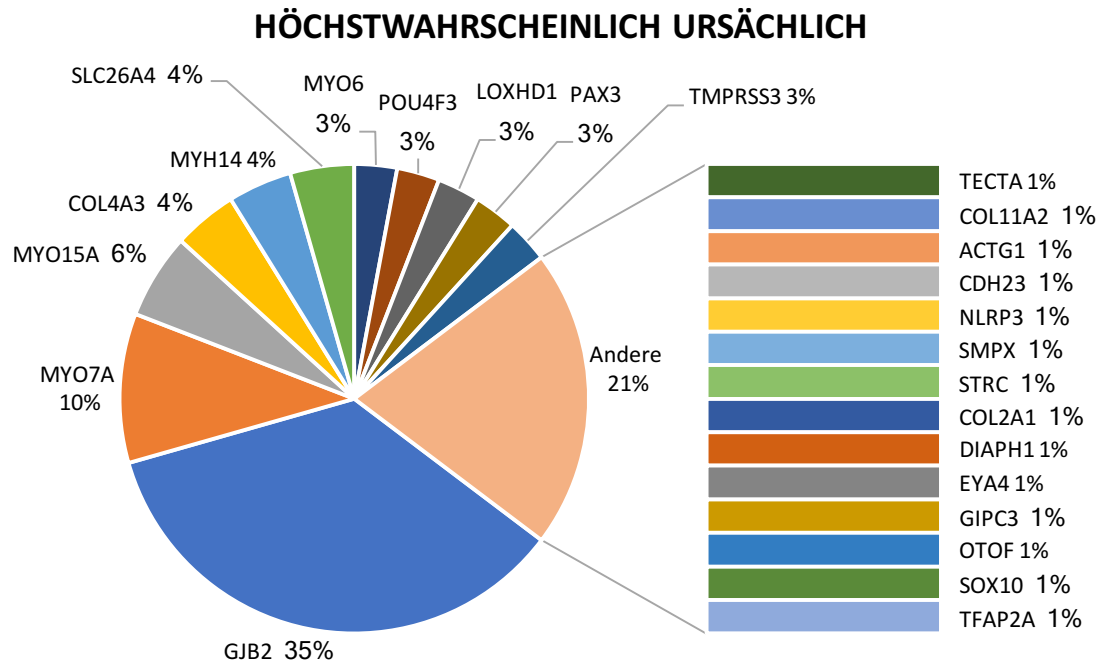
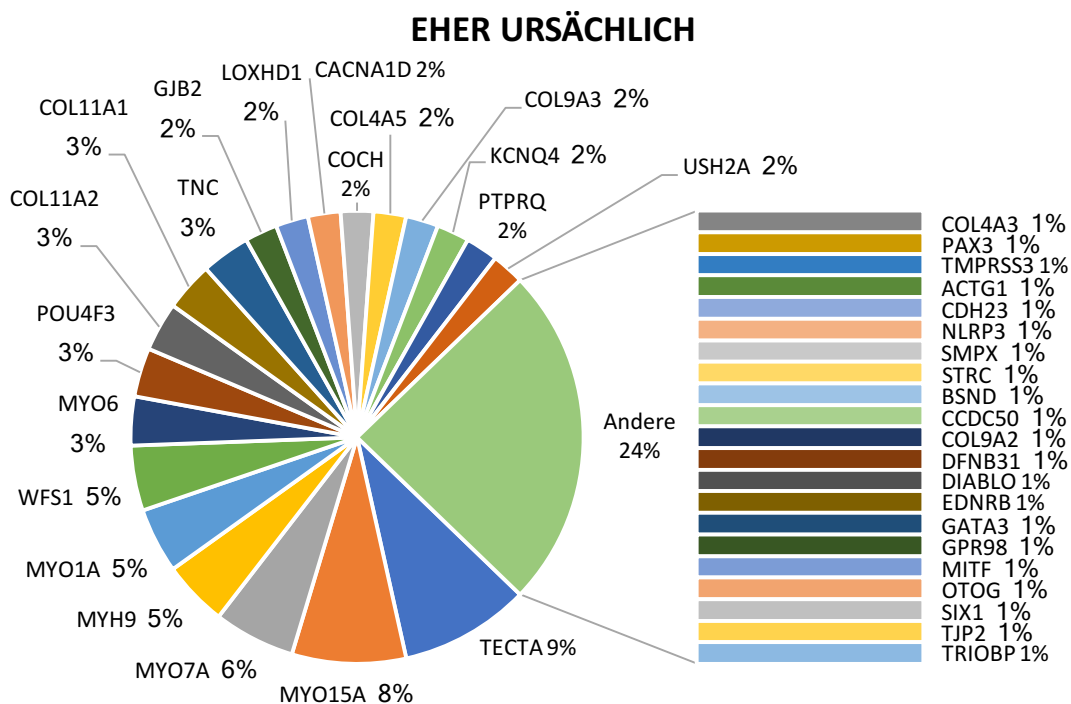


Abbildung 9: Darstellung der Verteilung für „höchstwahrscheinlich ursächliche“ Befunde.

Vgl. Tabelle 13: „höchstwahrscheinlich ursächlich“. Patienten n=68.



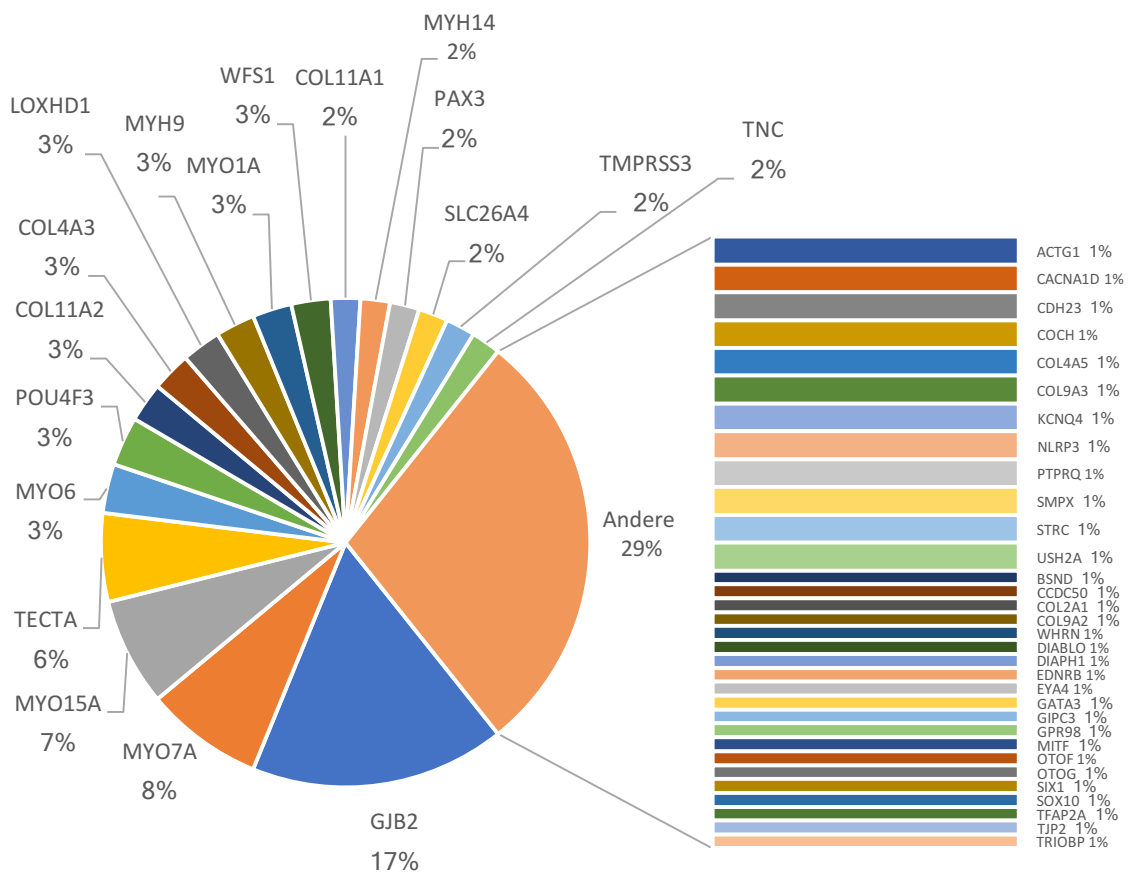


**Abbildung 10: Darstellung der Verteilung für „eher ursächliche“ Befunde.**

Vgl. Tabelle 13: „eher ursächlich“. Patienten n=86.

Aus Tabelle 13 ist die Häufigkeitsverteilung aller als ursächlich eingestuften Gene ersichtlich und in Abbildung 11 nochmals bildlich für „eher ursächliche“ und „höchstwahrscheinlich ursächliche“ Befunde gemeinsam dargestellt. Die Gene *GJB2* (17%), *MYO7A* (8%), *MYO15A* (7%), *TECTA* (6%) und *MYO6* (3%) bzw. *POU4F3* (3%) waren am häufigsten betroffen, womit sie bereits 44% aller genetischen Diagnosen abdeckten. Diese Gene werden im Folgenden eingehend hinsichtlich des Krankheitsverlaufes und den postoperativen audiologischen Testergebnissen betrachtet.

### HÖCHSTWAHRSCHEINLICH UND EHER URSÄCHLICH

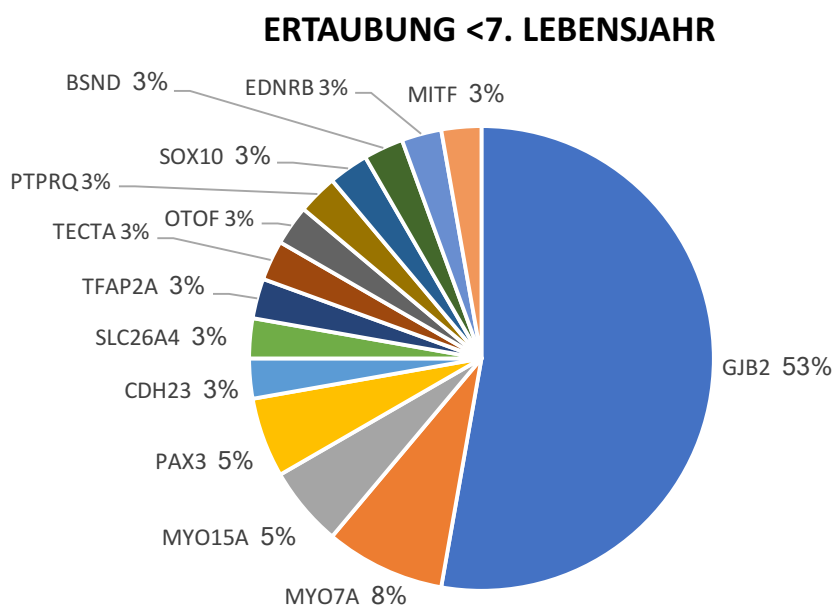


**Abbildung 11: Darstellung der Verteilung für „eher ursächliche“ und „höchstwahrscheinlich ursächliche“ Befunde.**

Vgl. Tabelle 13

### 3.1.2.2 Genverteilung: Ertaubung „prälingual“ und „postlingual“

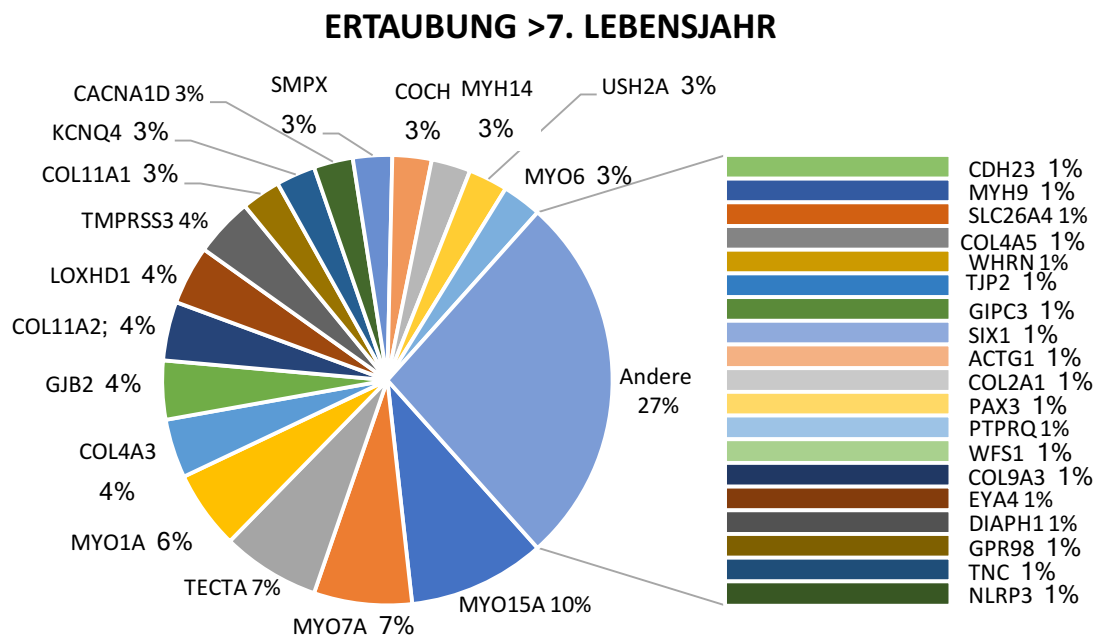
Bei der Auswertung der Genverteilung nach Alter bei Ertaubung ergaben sich unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen. Da der Spracherwerb in der Regel mit dem Erreichen des 7. Lebensjahres als abgeschlossen gilt, wurden im Folgenden die Ergebnisse der genetischen Diagnostik bei Patienten mit Ertaubung vor und nach dem 7. Lebensjahr getrennt betrachtet. Da bei einer Ertaubung vor dem Beginn des 7. Lebensjahrs häufig der bereits erworbene Sprachwortschatz verloren geht, liegt in diesen Fällen eine prä- bzw. perilinguale Ertaubung vor. Ohne Behandlung mit Hörhilfen geht diese Form in Taubstummheit über. Bei einer Ertaubung nach Beginn des 7. Lebensjahres liegt eine postlinguale Ertaubung vor (Pschyrembel Online, 2018). Während bei prälingualer Ertaubung die Schwerhörigkeit in 72% der Fälle autosomal rezessiv und 28% autosomal dominant vererbt wurde, zeigt sich bei postlingualer Ertaubung in 56% ein autosomal dominanter, in 40% ein autosomal rezessiver und in 3% ein x-chromosomaler Erbgang. Betrachtet man die ursächlichen Gene für prälinguale Ertaubung, war bei über der Hälfte der Patienten *GJB2* (53%) ursächlich, außerdem *MYO7A* (8%), *MYO15A* (5%), und *PAX3* (5%) (Abbildung 12).



**Abbildung 12: Genverteilung bei prälingualer Ertaubung.**

Auswertung für Patienten, die vor dem Erreichen des 7. Lebensjahr ertaubten. n=36

Bei Patienten mit postlingualer Ertaubung waren *MYO15A* (10%), *MYO7A* (7%), *TECTA* (7%) und *MYO1A* (6%) am häufigsten vertreten (Abbildung 13).

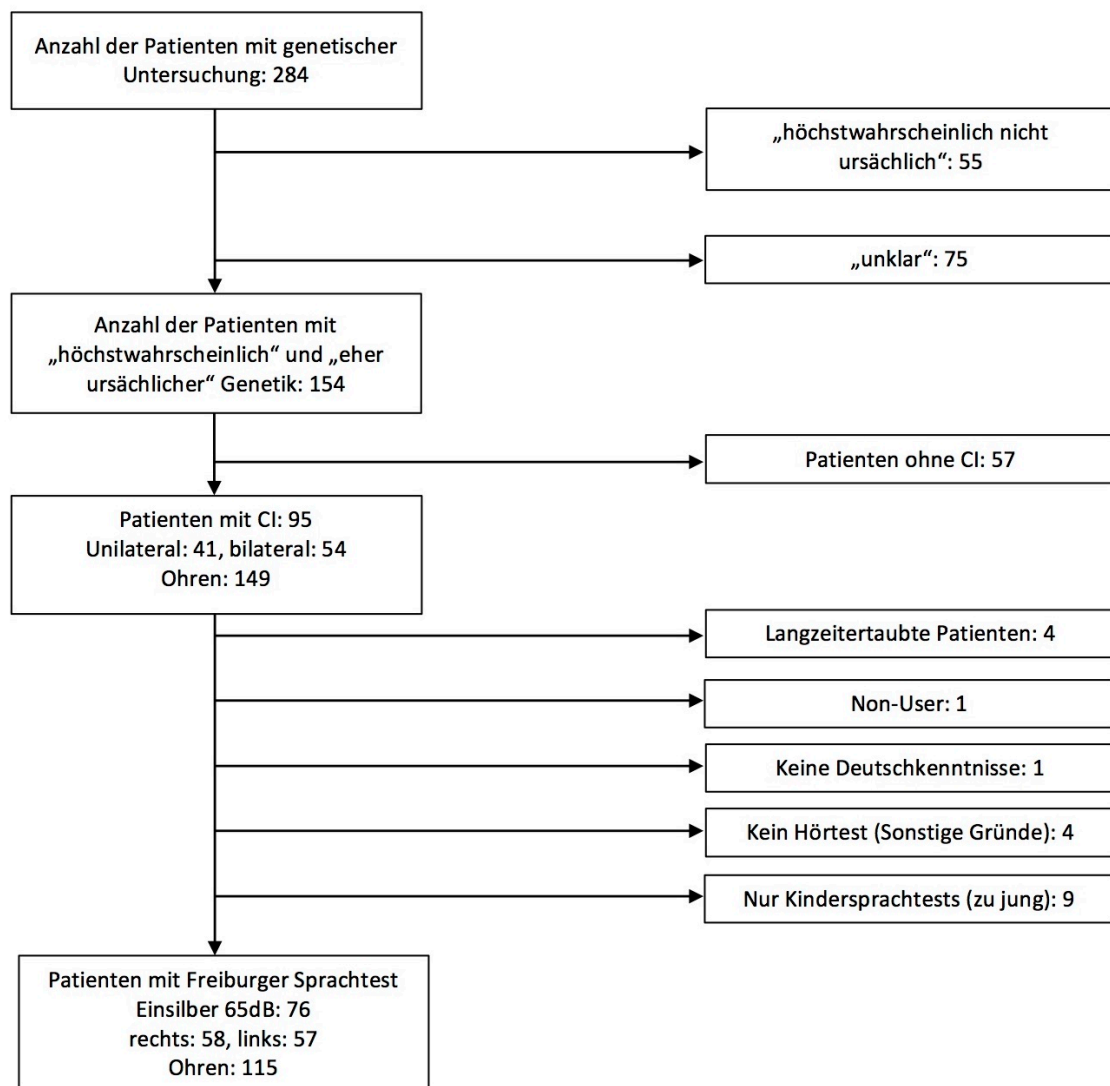


**Abbildung 13: Genverteilung bei postlingualer Ertaubung.**

Auswertung für Patienten, die nach dem Erreichen des 7. Lebensjahr erlaubten. n=71

### 3.2 CI-Performance: Resultate in der Übersicht

Wie in Abbildung 14 dargestellt, konnten Freiburger Sprachtests von 115 implantierten Ohren verwertet werden. Bei bestimmten Ausschlusskriterien konnten die Testungen nicht in eine repräsentative Untersuchung eingeschlossen werden. Um die Hörverbesserung nach CI-Implantation für die unterschiedlichen Gene zu dokumentieren, erfolgte eine Auswertung der jeweils besten Ergebnisse des Freiburger Sprachtests pro Ohr nach Implantation. Das Diagramm der Normalquantile ergab, dass die verwerteten Hörergebnisse nicht normalverteilt sind. Auch im Shapiro-Wilk-W-Test zeigte sich mit  $p < 0,001$  keine Normalverteilung, sondern eine rechtsschiefe Kurve. Aus diesen Gründen wurden zur besseren Darstellung und Vergleichbarkeit in der deskriptiven Statistik sowohl Mittelwert als auch Median der Prozentsätze richtig erkannter Einsilber bei 65 dB ausgewertet.



**Abbildung 14: Patientenkollektiv.**

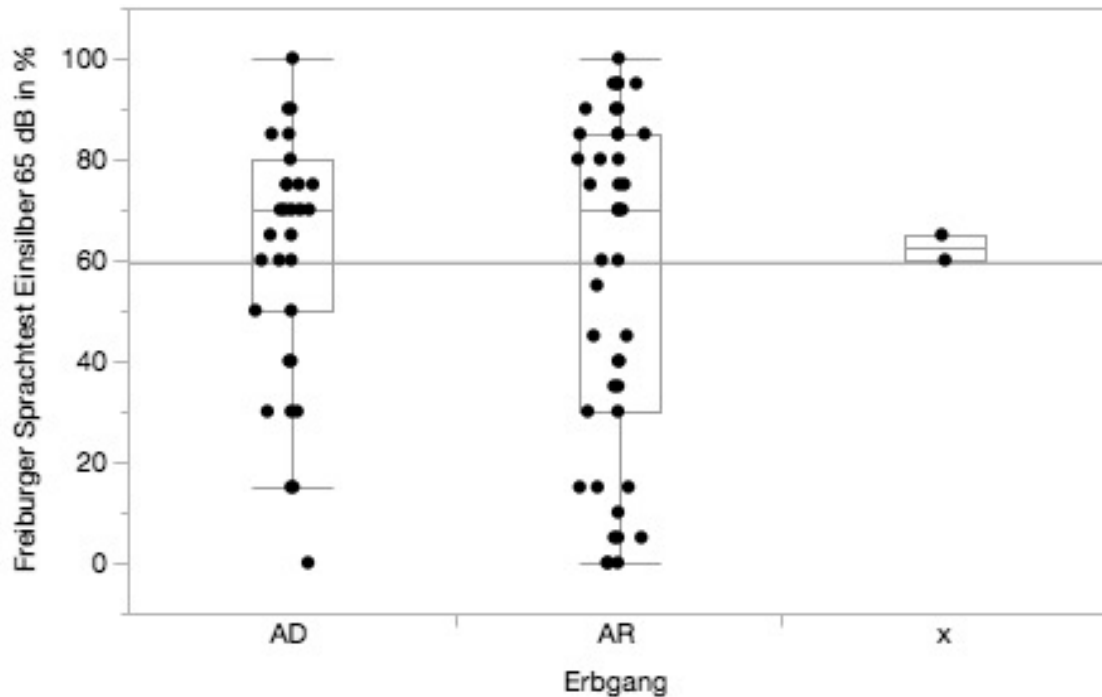
*Patienten mit Freiburger Hörtest 65 dB Einsilber. Bei 154 Patienten mit positiver Genetik wurden 95 mit einem CI versorgt, dies entspricht 149 Ohren. Nach Ausschluss der Patienten, die klassischen Kriterien der CI-Implantation nicht erfüllen (vor OP Ertaubung >10 Jahre), die Rehabilitationsmassnahmen nicht wahrnehmen (Non-User) oder aus kognitiven oder testvariablen Gründen nicht einbezogen werden können (nicht Deutschsprechende Patienten, Kinder) bleiben 76 Patienten (115 Ohren).*

### 3.2.1 CI-Performance: Resultate der Erbgänge

Die ausgewerteten Sprachtests (bester postoperativer Test pro Patient) ergaben im Mittel ein Hörverstehen von 61,3% richtig erkannten Einsilbern, im Median ein Hörverstehen von 70%. Die Hörresultate der Einsilberdiskrimination bei 65dB in Abbildung 15 zeigten für autosomal dominant, autosomal rezessiv und x-chromosomal vererbte Schwerhörigkeit keine Unterschiede in den

postoperativen Ergebnissen des Freiburger Sprachtests. Resultate mit unklarer Zuordnung wurden ausgeklammert.

### VERGLEICH: AUTOSOMAL DOMINANTE, AUTOSOMAL REZESSIVE UND X-CHROMOSOMALE ERBGÄNGE



**Abbildung 15: Hörergebnisse für autosomal dominante, autosomal rezessive und x-chromosomale Erbgänge im Vergleich.**

Mittelwert der jeweils besten Ergebnisse (Freiburger Sprachverständnistest, Einsilber, 65 dB) sortiert nach autosomal dominantem Erbgang (AD=63,3%), autosomal rezessivem Erbgang (AR=57,7%) und x-chromosomalem Erbgang (62,5%). Anzahl der Ohren: n=102. Messwerte für AD/AR (n=13) wurden ausgeschlossen. Graue Linie: Mittelwert aller Hörtestergebnisse

Statistisch konnte bestätigt werden, dass kein signifikanter Unterschied im postoperativen Hörverstehen zwischen den einzelnen Erbgängen (Chi-Quadrat(2) = 0,3176,  $p = 0,8532$ ) nachweisbar ist.

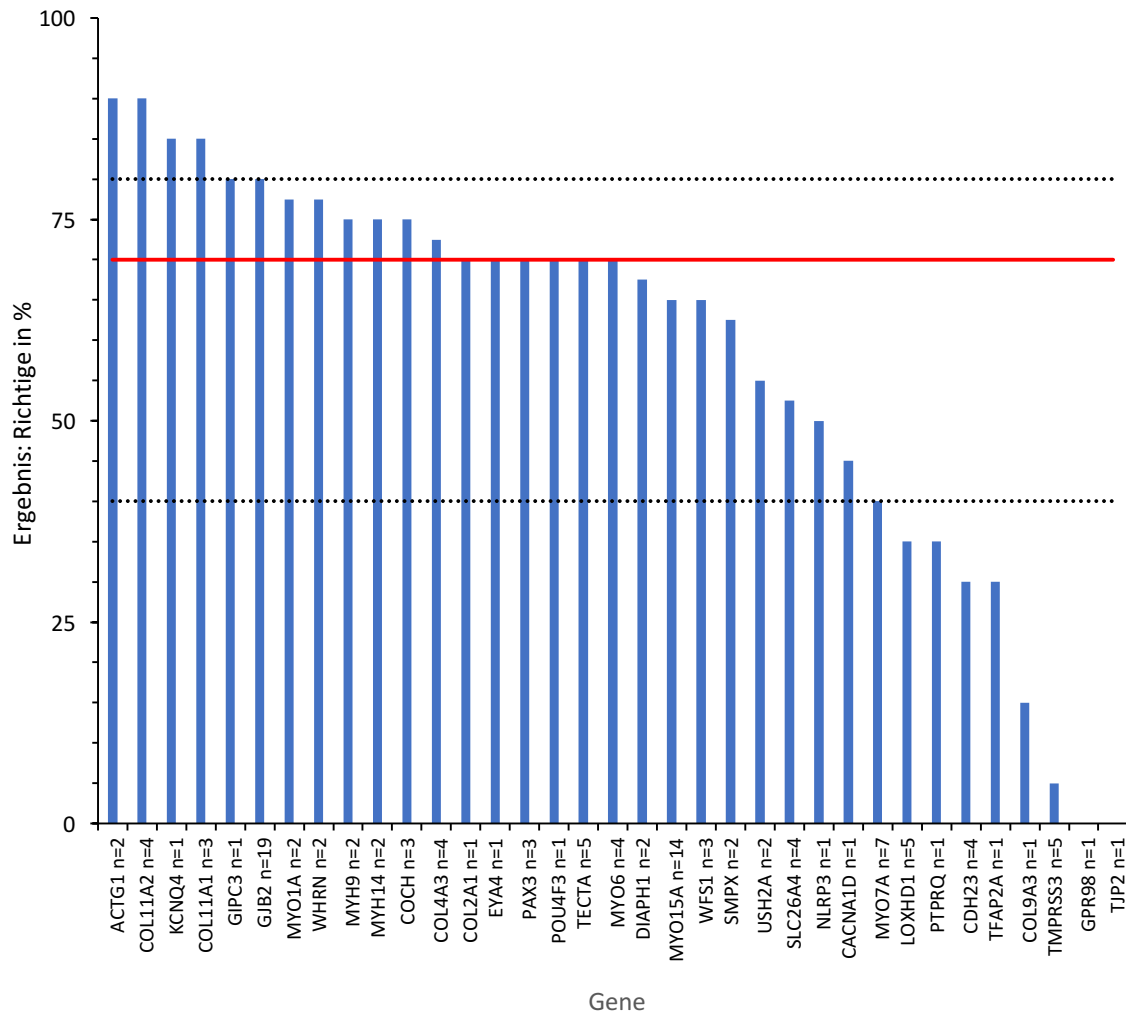
#### 3.2.2 CI-Performance: Resultate der einzelnen Gene

Da die Ergebnisse des Freiburger Einsilber Sprachtests bei 65 dB nicht normalverteilt vorlagen, wurde für Vergleiche der Median für die einzelnen Gene ausgewertet. Im Median wurden für alle Gene 70% Einsilberdiskrimination erreicht. Für über die Hälfte der Gene zeigten die Patientengruppen sehr gute Hörergebnisse. Der Median von *ACTG1*, *KCNQ4*, *GIPC3*, *GJB2*, *MYO1A*,

*WHRN, COL4A3, MHY9, MYH14, COL11A2, COL11A1* und *COCH* lag je über 70%. Besonders gute Ergebnisse zeigen Patienten mit Mutationen in den Genen *ACTG1, KCNQ4, GIPC3, GJB2, COL11A1* und *COL11A2* mit einem Median  $\geq 80\%$  und lagen damit auf bzw. über der oberen Quartile (80%).

Patienten mit betroffenem *DIAPH1, MYO15A, WFS1, SMPX, USH2A, SLC26A4, NLRP3, CACNA1D, MYO7A, LOXHD1, PTPRQ, CDH23, TFAP2A, COL9A3, TMPRSS3, ADGRV1* und *TJP2* erreichten ein Ergebnis unter 70% im Median. Die Werte von *MYO7A, LOXHD1, PTPRQ, CDH23, TFAP2A, COL9A3, TMPRSS3, ADGRV1* und *TJP2* rangierten unter der unteren Quartile (40%). Besonders fallen hierbei *TMPRSS3, TJP2* und *ADGRV1* auf. Patienten mit Veränderungen in diesen Genen hatten mit weniger als 10% Einsilberdiskrimination ein sehr schlechtes Hörresultat mit CI (Abbildung 16). Eine gesonderte Auswertung der Cochlea-Performance im Freiburger Sprachtest (Einsilber 65 dB) erfolgt bei der Beschreibung der einzelnen Gene.

## MEDIAN: FREIBURGER SPRACHTEST EINSILBER 65 dB



**Abbildung 16: Sprachverständlichkeit Freiburger Einsilber 65 dB für die einzelnen Gene.**

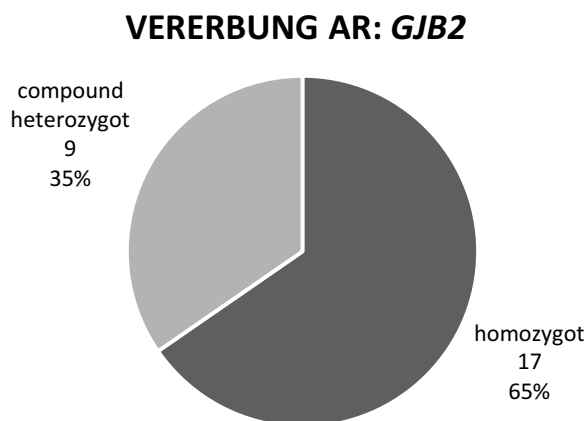
Ohren mit CI: N=115. Mediane der jeweils besten Ergebnisse in % Richtige (Freiburger Sprachverständnistest, Einsilber, 65 dB) nach ursächlichen Genen. Die rote durchgezogene Linie stellt den Median aller Patienten dar (70%). Die schwarzen Linien zeigen die obere (80%) bzw. untere Quartile (40%) aller Hörtestergebnisse.

### 3.3 Genotyp-Phänotyp-Korrelation der am häufigsten veränderten Gene

Für die fünf häufigsten Gene erfolgte eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Berücksichtigt wurden hierbei Beginn der Hörminderung sowie deren weiterer Verlauf bis zur Ertaubung (>90 dB HL), Alter bei CI-Implantation (sofern eine erfolgt ist) und deren Resultate in audiologischen Tests.

### 3.3.1 GJB2

17% aller Hörminderungen sind auf Mutationen in GJB2 zurückzuführen, welches für ein gap-junction-Protein kodiert. In Abbildung 17 sind die Vererbungsformen dargestellt. In allen 26 Fällen lag ein autosomal rezessiver Erbgang vor. Davon waren 17 (65%) homozygot und 9 (35%) compound heterozygot.



**Abbildung 17: Vererbung: GJB2.**

*Ausschließlich autosomal rezessive Vererbung. 25% folgen einem compound heterozygoten AR-Erbgang, 75% einem homozygoten AR-Erbgang.*

Die 10 detektierten Veränderungen sind in der Tabelle 14 aufgeführt, c.35delG ist dabei die häufigste Variante und konnte bei 20 Patienten detektiert werden. Sie kam bei 12 Patienten in homozygoter und bei 8 in compound heterozygoter Form vor. Damit war die frameshift-Mutation in 46% der Connexin-26-verursachten Schwerhörigkeit allein und in 30% mitverantwortlich. Bei 4 Patienten (15%) wurde die homozygote Mutation c.71G>A; p.W24X gefunden.

**Tabelle 14: Varianten: GJB2**

Varianten: GJB2	Erbgang	N (homozygot)	N (heterozygot)
c.-23+1G>A;p.?	AR		1
c.109G>A, p.V37I	AR	1	
c.139G>T;p.E47X	AR		2
c.167delT	AR		2
c.235delC;p.L79CfsX3	AR		1
c.269T>C; p.L90P	AR		1
c.313_326del14;p.K105GfsX5	AR		2
c.35delG, p.G12VfsX2	AR	12	8
c.380G>A;p.R127H	AR		1
c.71G>A; p.W24X	AR	4	



### 3.3.1.1 Verlauf

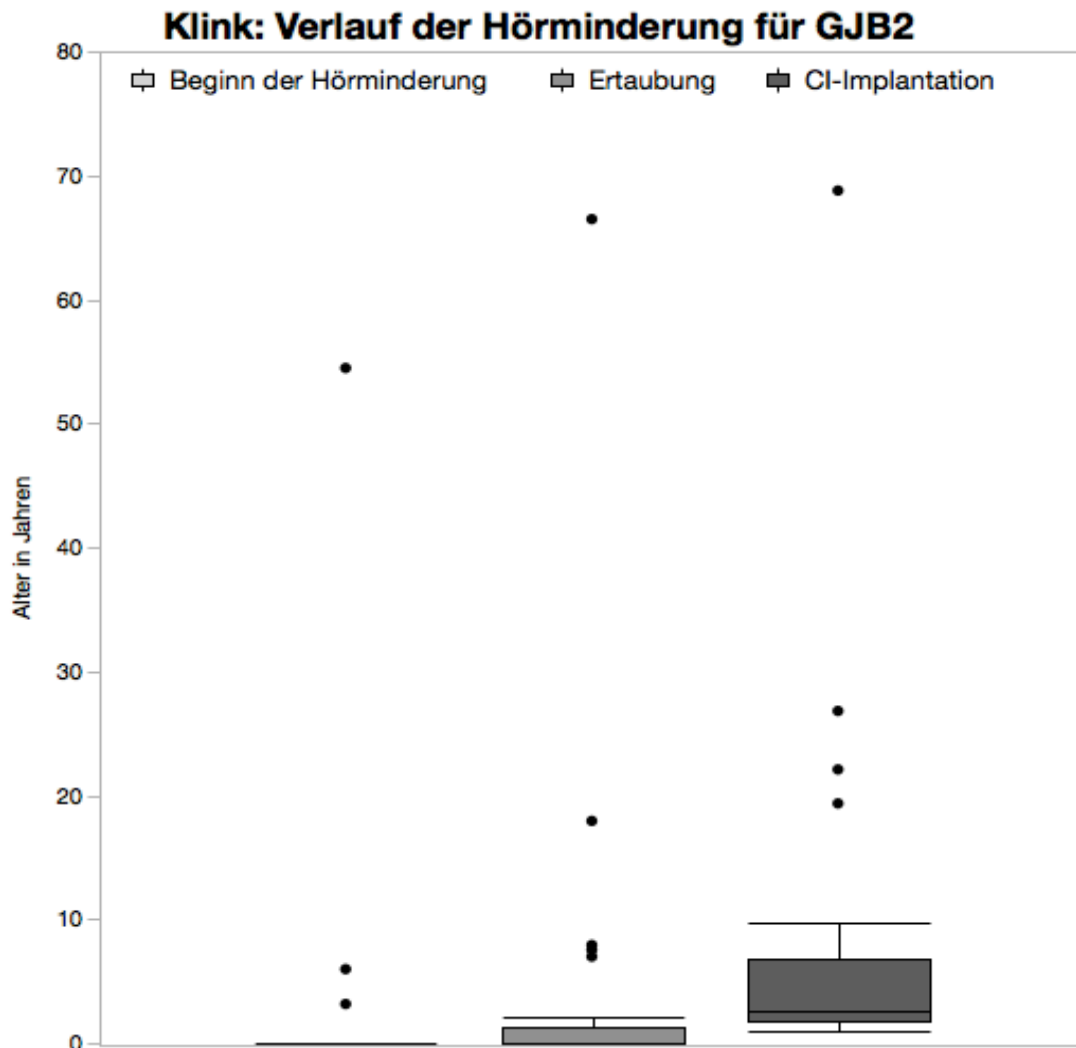


Abbildung 18: Darstellung des klinischen Verlaufs von GJB2.

Patientenalter bei a) Beginn der Hörminderung, b) Ertaubung und c) Cochlea-Implantation im Boxplot-Diagramm. Die Punkte stellen Ausreißer dar. Patienten n=26, erkrankte Ohren n=50 (davon 38 operiert).

Von 26 Patienten mit GJB2-Mutation erhielten 20 ein CI, davon wurden 2 Patienten unilateral versorgt. 38 implantierte Ohren gingen in die Untersuchung ein. Das Boxplot-Diagramm in Abbildung 18 zeigt die Auswertung zu der klinischen Erstmanifestation der Hörminderung, der Ertaubung (>90 dB HL) und zur CI-OP. Bei 25 Patienten setzte der Beginn der Hörminderung schon bei Geburt oder im sehr frühen Kleinkindsalter ein, sodass es zu keiner Sprachentwicklung kam (Median= 0 Jahre; arith. Mittelwert= 1,4 Jahre). Bei der Ertaubung waren die Kinder im Mittel 3 Jahre alt (Median= 0 Jahre). Die Implantation erfolgte früh, zwischen dem ersten und 26. Lebensjahr (Median= 2,5

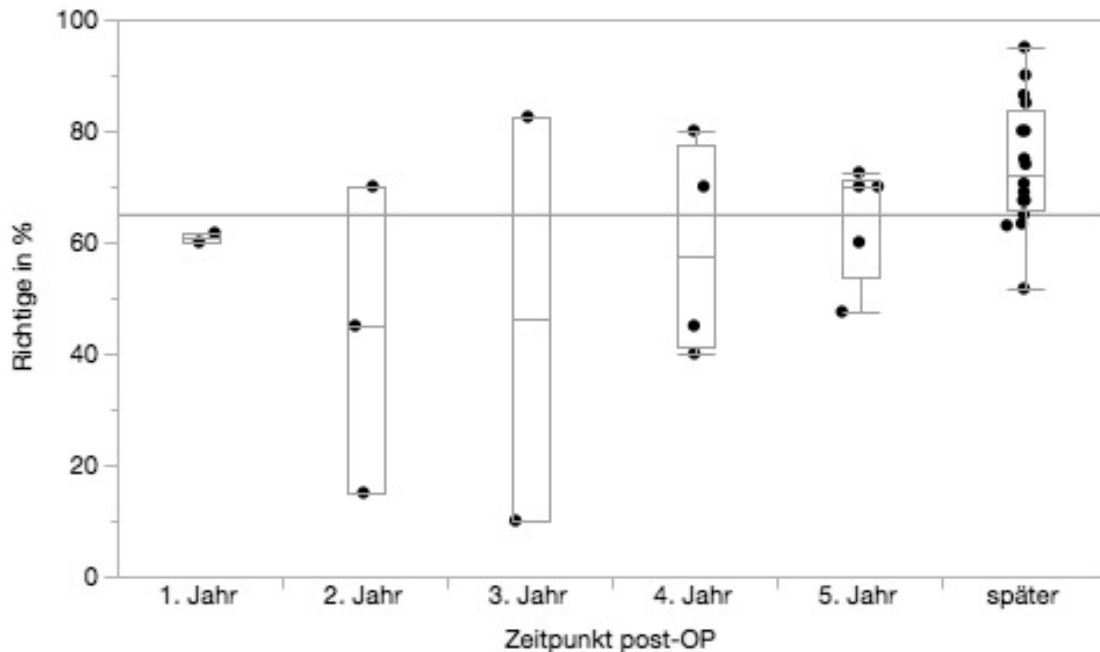
Jahre ;arith. Mittelwert= 6,6 Jahre). Einen spät einsetzenden Verlauf zeigte ein Patient ost-asiatischer Abstammung mit der homozygoten missense-Mutation c.109G>A;p.V37I . Die radiologischen Untersuchungen waren bei allen Patienten das Innenohr betreffend unauffällig und ohne Anhalt für Malformationen und Dysplasien. Zusammenfassend zeigte sich für *GJB2* (AR) eine bei Geburt einsetzende Hörminderung mit prälingualer Ertaubung.

### **3.3.1.2 Auswertung der CI-Performance anhand des Freiburger Sprachtests**

Für 19 der 38 implantierten Ohren lag ein Freiburger Sprachtest vor. Für die Auswertung wurden die erhobenen Messdaten (Richtige in %) aus den vorhandenen Sprachtests den jeweiligen Monaten post-OP zugeordnet. Bei mehreren Messungen pro Patient im definierten Zeitraum wurden die Werte gemittelt.

Da beinahe alle Patienten im Kleinkindsalter implantiert wurden, ließ sich der Verlauf über den Freiburger Sprachtest nicht durchgehend beschreiben. Bei diesen jungen Patienten wurde das Verständnis in den ersten Jahren nach OP zunächst in Mainzer und Göttinger Kindersprachtests geprüft, die aus Gründen der fehlenden Vergleichbarkeit nicht in die Auswertung eingingen. Dagegen lagen sehr viele Langzeithörresultate (>72 Monate) vor, da der Test in der Regel erst ab dem 6. Lebensjahr durchführbar ist. Die einzelnen Messungen im zeitlichen Verlauf sind in Abbildung 19 aufgetragen. Der Mittelwert für den Freiburger Sprachtest (Einsilber 65 dB) lag bei 64%, die Langzeitergebnisse (>72 Monate) noch besser bei 73% Verständnis.

## FREIBURGER SPRACHTEST IM ZEITLICHEN VERLAUF: GJB2



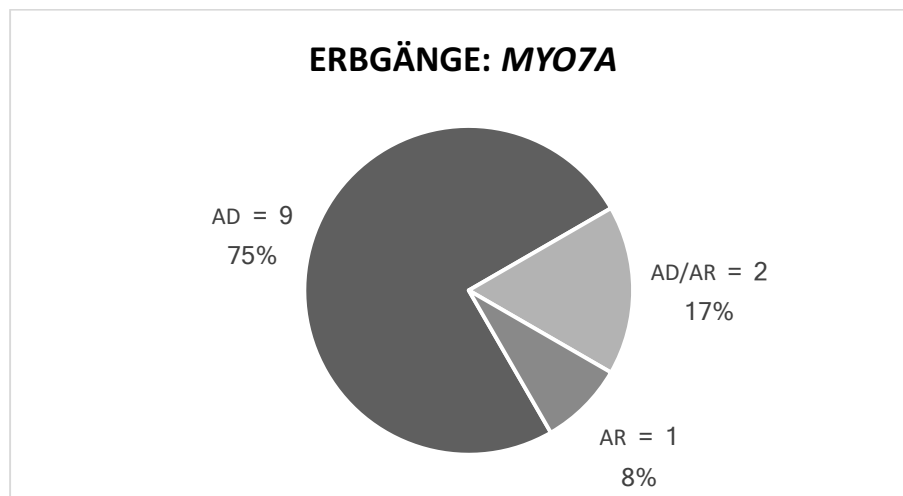
**Abbildung 19: Freiburger Sprachtest im zeitlichen Verlauf: GJB2.**

Die Messergebnisse aller 19 Ohren. (Patienten  $n=10$ ; Ohren  $n=19$ ) Abgetragen sind die Ergebnisse des Freiburger Sprachtests in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach CI-Operation. Verwertet wurden die Messungen der Einsilber bei 65 dB. Lagen mehrere Messungen pro Patient und Ohr vor, wurden diese gemittelt. Die durchgezogene Linie stellt den Mittelwert aller Tests dar.

### 3.3.2 MYO7A

8% der Patienten ( $n=12$ ) wiesen Mutationen in *MYO7A*, das für ein unkonventionelles Myosin kodiert, auf. In Abbildung 20 ist die Verteilung für AD und AR vererbte Schwerhörigkeit zu sehen. Die Vererbung folgte in 3/4 der Fälle einem AD Erbgang. Zwei Patienten konnten keinem Erbgang zugeordnet werden (AD/AR). Es konnte nicht abschließend bewertet werden, ob die bei Ihnen gefundenen Varianten zu einer AD oder AR Form der Schwerhörigkeit führen, also eine der Mutationen ursächlich war oder beide compound heterozygot vorlagen. Bei einem Patienten wurden 3, bei dem anderen 2 Mutationen diagnostiziert. Bei einem Patienten war ein AR Erbgang mit compound heterozygot vorliegenden Veränderungen anzunehmen. Der Patient litt unter kongenitaler Ertaubung. Ob die Ertaubung in syndromalem oder nicht-syndromalem Zusammenhang steht, ist fraglich. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war der Patient zu jung, um eine endgültige Zuordnung zu treffen. Die Abklärung, ob eine syndromale Schwerhörigkeit im Rahmen eines Usher Typ

1B mit Retinopathia pigmentosa und Gleichgewichtsstörungen vorliegt, kann erst ab dem 10. Lebensjahr abschließend geklärt werden.



**Abbildung 20: Vererbung: MYO7A.**

Verteilung der Erbgänge. Patienten n=12.

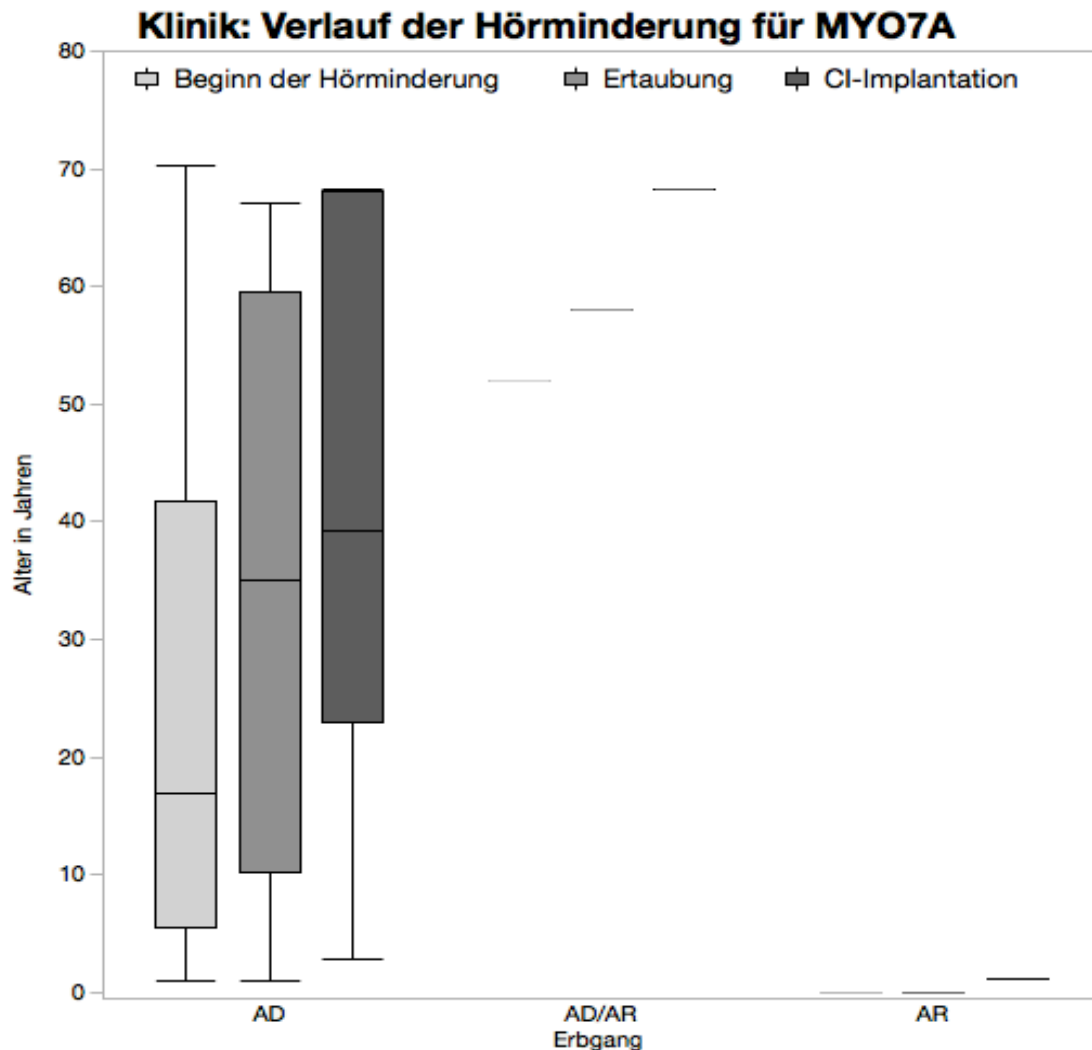
Die gefundenen 11 Varianten sind in der Tabelle 15 aufgeführt. Dabei ist es keine besondere Häufung zu verzeichnen.

**Tabelle 15: Varianten: MYO7A.**

Varianten: MYO7A	
AD	AR
c.5866G>A, p.V1956I	c.4264_4267dupATCA; p.T1423NfsX29
c.1211G>A, p.G404E	c.1021C>G;p.L341V
c.5900G>A; p.R1967Q	c.6445dupC;p.L2149PfsX44
c.3958A>G, p.M1320V	c.1144G>T;p.V382L
c.1792G>A; p.A598T	
c.5648G>A; p.R1883Q	
c.4625A>G; p.Y1542C	

Sortiert nach Erbgängen.

### 3.3.2.1 Verlauf



**Abbildung 21: Darstellung des klinischen Verlaufs von MYO7A.**

Patientenalter bei a) Beginn der Hörminderung, b) Ertaubung und c) Cochlea-Implantation im Boxplot-Diagramm sortiert nach Vererbungsmechanismus. Darunter die statistische Übersicht der Quantile und des Mittelwerts mit Standardabweichung. Patienten  $n=12$ , erkrankte Ohren  $n=19$  (davon CI  $n=9$ ).

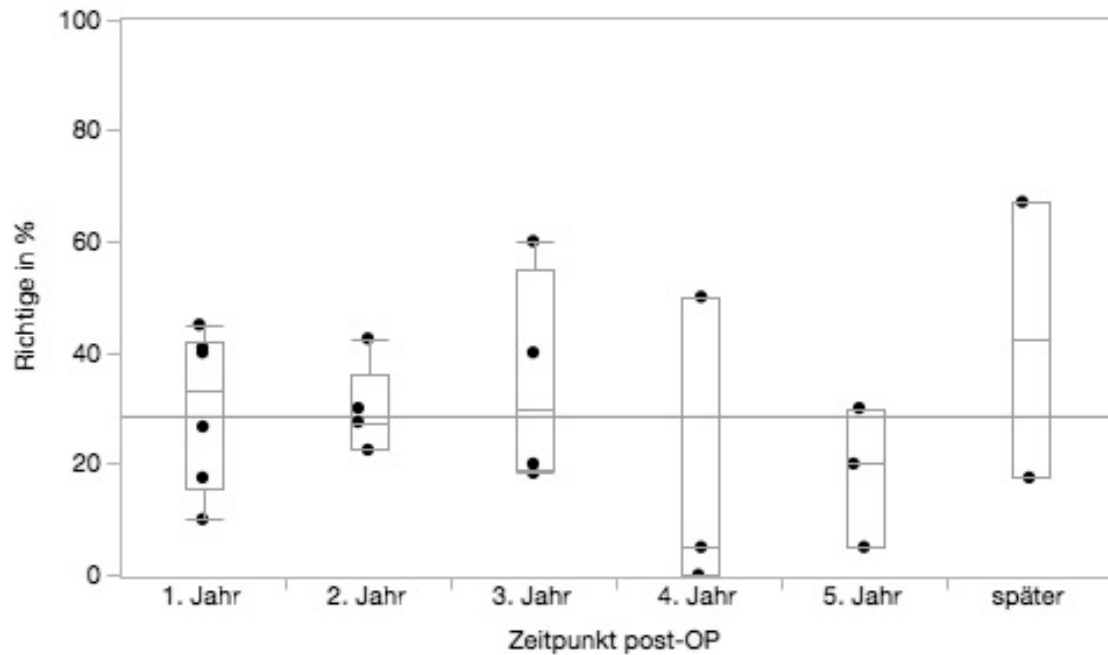
Die klinischen Verlaufsparemeter zeigten ein durchschnittlich mittleres Alter bei Einsetzen der Hörminderung von 24 Jahren (Median= 17 Jahre) und ein mittleres Alter bei OP von 41 Jahren (Median= 39 Jahre) für die autosomal dominante Form von MYO7A-bedingter Schwerhörigkeit (DFNA11). Dabei bestehen Schwankungen von bis zu 70 Jahren zwischen minimalem und maximalem Alter sowohl bei Beginn der Hörminderung bis hin zur OP. Eine Betrachtung aller Verläufe zeigt, dass der Patient mit autosomal rezessivem Defekt (c.6445dupC;p.L2149PfsX44; homozygot) bereits bei Geburt unter einer

beidseitigen Ertaubung, die keine Hörentwicklung zuließ, litt und bilateral mit einem Jahr operiert wurde. Daneben wiesen zwei Patienten mit AD-Erbgang (c.5900G>A;p.R1967Q bzw. c.5866G>A;p.V1956I) eine im Kleinkindalter einsetzende Hörminderung auf, die ebenfalls zur raschen Ertaubung führte. Für die anderen Patienten ergeben sich Verläufe mit Hörminderungen beginnend zwischen 12. und 50. Lebensjahr, die sich teilweise über Jahrzehnte bis hin zur Ertaubung entwickelten (Abbildung 21). Zwei Patienten wiesen radiologisch Flüssigkeit im Mastoidzellensystem auf, einer von ihnen zudem eine Ossikeldysplasie. Zusammenfassend zeigte sich für DFNA11 eine im Kindes- bis Jugendalter einsetzende Hörminderung mit Ertaubung im frühen bis mittleren Erwachsenenalter. Dagegen setzte bei Patienten mit der autosomal rezessiven Form bereits bei Geburt eine Hörminderung ein und sie ertaubten prä- bzw. perilingual.

### **3.3.2.2 Auswertung der CI-Performance anhand des Freiburger Sprachtests**

Von 12 Patienten wurden 7 mit einem CI versorgt, 5 Patienten unilateral und 2 bilateral. Für die 9 Ohren ergab sich ein mittleres OP-Alter von 35 Jahren (Median= 30 Jahre). Für 7 der 9 cochleaimplantierten Ohren lagen postoperative Freiburger Sprachtest-Ergebnisse vor. In Abbildung 22 sind die Hörresultate für alle Ohren im zeitlichen Verlauf aufgetragen. Die Hörergebnisse waren sehr variabel. Der Mittelwert für den Freiburger Sprachtest (Einsilber 65 dB) lag bei 27%. Die Langzeitergebnisse (>72 Monate) waren mit 38% Verständnis etwas besser.

## FREIBURGER SPRACHTEST IM ZEITLICHEN VERLAUF: MYO7A

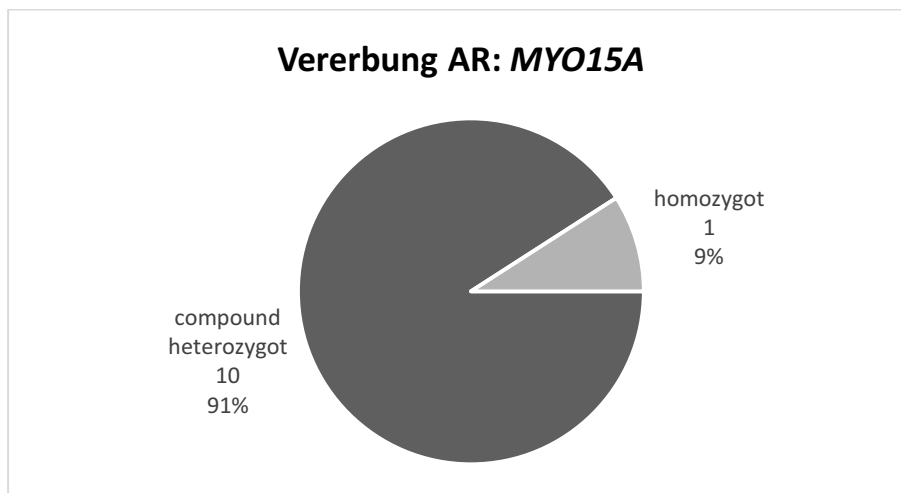


**Abbildung 22: Freiburger Sprachtest im zeitlichen Verlauf: MYO7A.**

Die Messergebnisse aller 7 Ohren. (Patienten  $n=6$ ; Ohren  $n=7$ ) Abgetragen sind die Ergebnisse des Freiburger Sprachtests in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach CI-Operation. Verwertet wurden die Messungen der Einsilber bei 65 dB. Lagen mehrere Messungen pro Patient und Ohr vor, wurden diese gemittelt. Die durchgezogene Linie stellt den Mittelwert aller Tests dar.

### 3.3.3 MYO15A

In 7% der Fälle ( $n=11$ ), ist das Gen *MYO15A*, das ebenfalls zu der Gruppe unkonventioneller Myosine gehört, von Mutationen betroffen. Es sind ausschließlich autosomal rezessive Erbgänge bekannt. Die hier vorliegenden Veränderungen sind in 91% compound heterozygot, in 9% homozygot, wie in Abbildung 23 veranschaulicht.



**Abbildung 23: Vererbung: MYO7A.**

*Ausschließlich autosomal rezessiven Vererbung. 91% folgen einem compound heterozygoten AR-Erbgang, 9% einem homozygoten AR-Erbgang.*

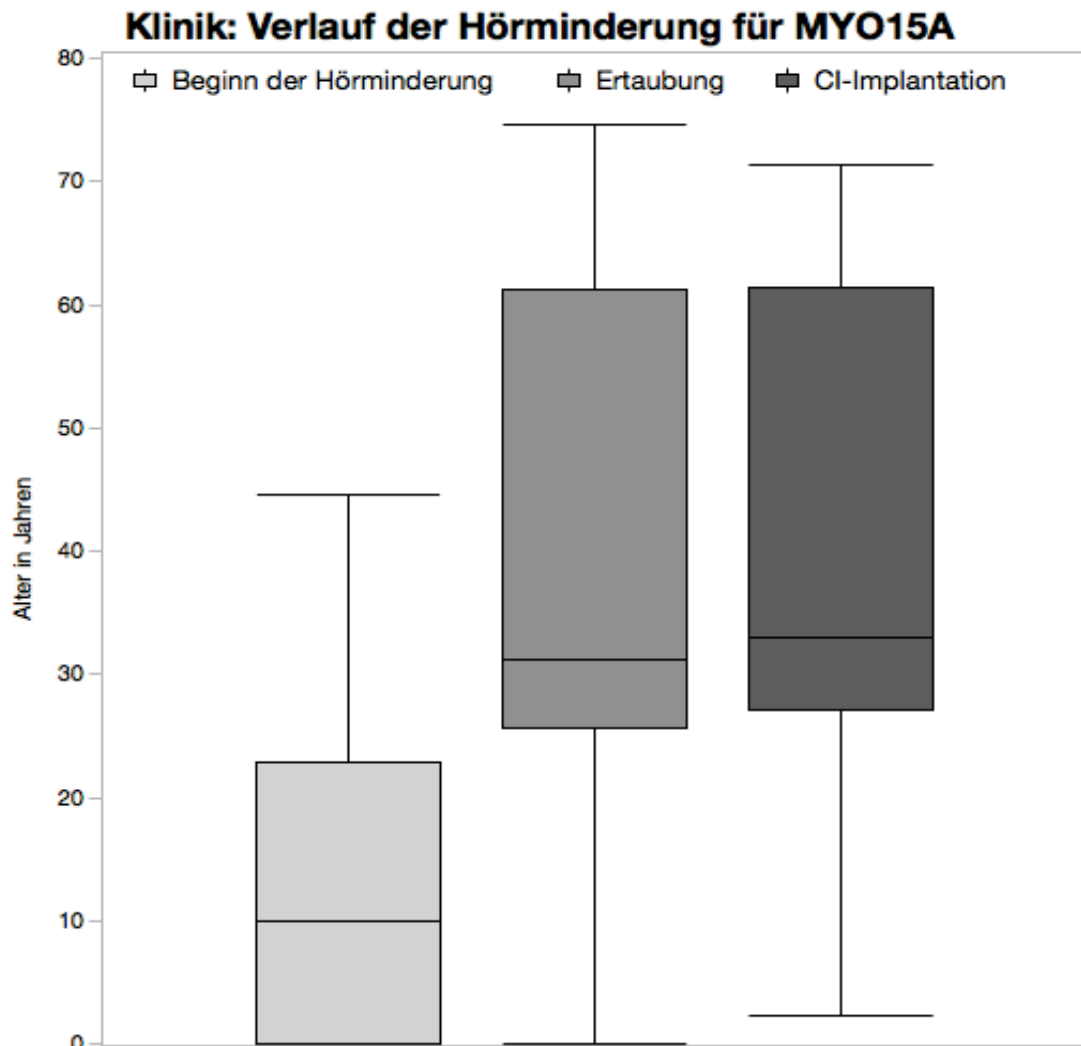
In der Tabelle 16 sind die gefundenen Varianten aufgeführt.

**Tabelle 16: Varianten: MYO15A**

<b>Varianten: MYO15A</b>
c.10393C>T; p.R3465W
c.1134delC;p.Y380MfsX64
c.1137delC; p.Y380MfsX64
c.1721G>C;p.R574P
c.2677C>T; p.R893X
c.3646C>T;p.R1216C
c.3845G>A;p.R1282Q
c.4039A>T;p.I1347F
c.5754T>G;p.I1918M
c.6356C>T; p.A2119V
c.6442T>A;p.W2148R
c.6580C>T; R2194W
c.6796G>A; p.V2266M
c.7550C>T;p.T2517I
c.8183G>A;p.R2728H
c.8261C>T, p.T2754M
c.9401G>A; p.R3134Q
c.9620G>T; p.R3207L
c.9754A>G;p.N3252D



### 3.3.3.1 Verlauf



**Abbildung 24: Darstellung des klinischen Verlaufs von MYO15A.**

Patientenalter bei a) Beginn der Hörminderung, b) Ertaubung und c) Cochlea-Implantation im Boxplot-Diagramm für MYO15A. Darunter die statistische Übersicht der Quantile und des Mittelwerts mit Standardabweichung. Patienten  $n=11$ , erkrankte Ohren  $n=18$  (davon CI  $n=14$ ).

Das Boxplot-Diagramm in Abbildung 24 zeigt ein mittleres Alter bei Einsetzen der Hörminderung von 14 Jahren (Median= 10 Jahre) und ein mittleres Alter bei OP von 40 Jahren (Median= 33 Jahre). Die Hörminderung setzte zwischen Geburt und 50. Lebensjahr ein. Danach zeigte sich ein langsam progredienter Verlauf zur Ertaubung über bis zu 3 Jahrzehnte.

Eine bei Geburt einsetzende beidseitige Ertaubung war lediglich bei zwei Patienten zu beobachten. Bei einem wurden zugleich 3 heterozygoten Veränderungen (c.1721G>C;p.R574P/ c.6442T>A;p.W2148R/

c.6580C>T;R2194W) diagnostiziert. Der zweite Patient trug die compound heterozygoten Varianten c.8183G>A; p.R2728H und c.10393C>T; p.R3465W. Alle anderen Patienten zeigten eine postlinguale Ertaubung, wenn auch die Hörminderung bei einigen bereits im Kindesalter einsetzte. Bei einem Patienten mit der homozygoten Veränderung c.9620G>T;p.R3207L fiel, neben einem frühen Beginn der Hörminderung, zudem ein erweiterter Meatus acusticus internus beidseits in den präoperativen radiologischen Bildern auf. Zusammenfassend stellte sich der klinische Verlauf bei *MYO15A*-Mutation (AR) als Hörminderung mit variablem Beginn zwischen Geburt und fortgeschrittenem Alter mit langsam progredientem Verlauf und Ertaubung im höheren Erwachsenenalter dar.

### **3.3.3.2 Auswertung der CI-Performance anhand des Freiburger Sprachtests**

Für alle Patienten lagen postoperative audiologische Messungen vor. Die Übersicht zeigte eine weite Streuung der Resultate des Freiburger Sprachtests bei den einzelnen Patienten. Einige von ihnen erreichten kaum Verständnis, andere wiesen überdurchschnittlich gute Ergebnisse auf. Bei vielen schwankten die Ergebnisse um den Mittelwert. Dabei ließ sich keine Tendenz hinsichtlich des Alters bei OP oder Hörminderung bzw. Ertaubung erkennen. Die Auswertung der Freiburger-Sprachtests zeigte im Mittelwert ein Verständnis von 42%. Die Langzeitergebnisse erschienen mit einem Mittelwert von über 50% gut (vgl. Abbildung 25).

## FREIBURGER SPRACHTEST IM ZEITLICHEN VERLAUF: *MYO15A*

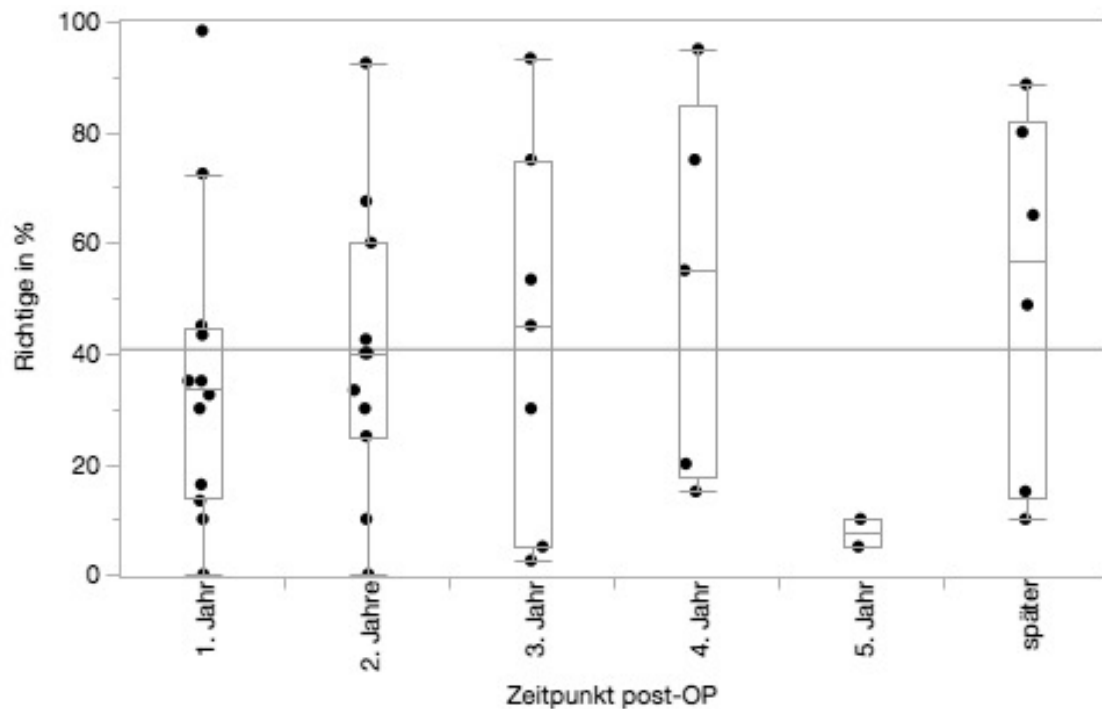
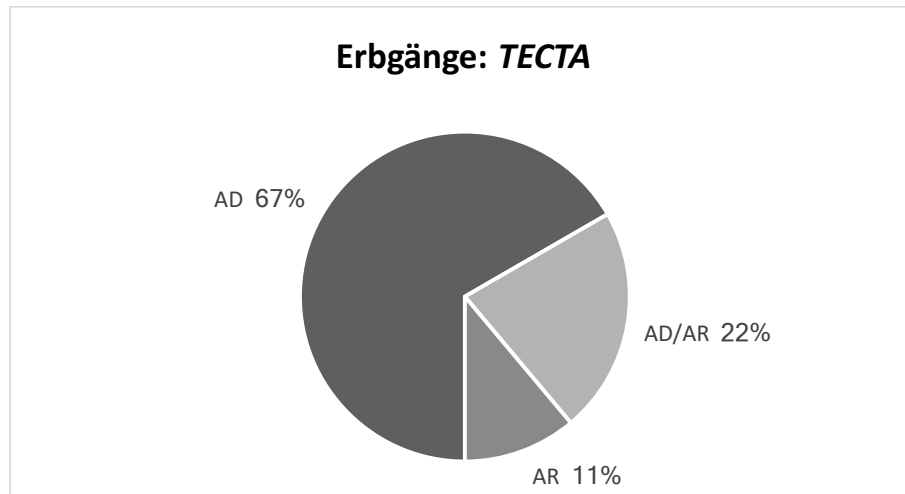


Abbildung 25: Freiburger Sprachtest im zeitlichen Verlauf: *MYO15A*.

Die Messergebnisse aller 14 Ohren. (Patienten  $n=8$ ; Ohren  $n=14$ ) Abgetragen sind die Ergebnisse des Freiburger Sprachtests in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach CI-Operation. Verwertet wurden die Messungen der Einsilber bei 65 dB. Lagen mehrere Messungen pro Patient und Ohr vor, wurden diese gemittelt. Die durchgezogene Linie stellt den Mittelwert aller Tests dar.

### 3.3.4 *TECTA*

6% der Patienten ( $n=9$ ) hatten ursächliche Mutationen im *TECTA*-Gen, das für den Aufbau der Tektorialmembran von Bedeutung ist. Wie das Schaubild in Abbildung 26 zeigt, ist der vorliegende Vererbungsmechanismus in 6 Fällen autosomal dominant, in einem Fall autosomal rezessiv. Bei zwei Patienten wurden jeweils zwei Mutationen gefunden, bei denen nicht abschließend geklärt werden kann, welchem Erbgang die Schwerhörigkeit folgt. Die Patienten sind Mutter und Tochter und jeweils beide Träger derselben missense-Mutationen (c.314A>G; p.N105S und c.2061C>G; p.N687K). Bei den genannten Patienten zeigte sich bei der Mutter ab dem 40. Lebensjahr langsam entwickelnde Presbyakusis. Bei der Tochter setzte jedoch schon ab dem 5. Lebensjahr eine Hörverschlechterung ein, sodass ein Ohr nach 53 Jahren mit einem CI versorgt wurde.



**Abbildung 26: Vererbung: *TECTA*.**

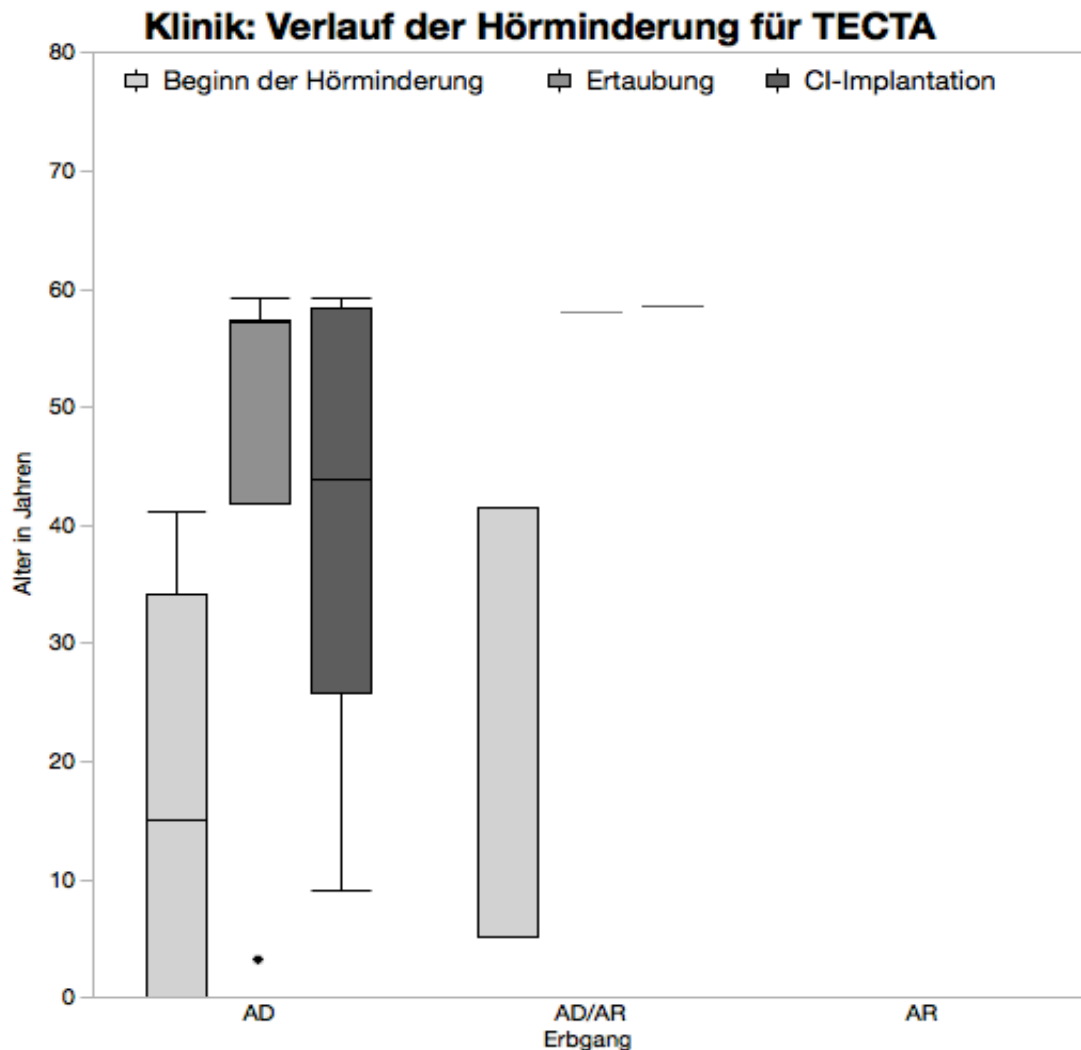
*Verteilung der Erbgänge.*

Die weiteren Varianten sind in Tabelle 17 aufgeführt.

**Tabelle 17: Varianten: *TECTA***

<b>Varianten: <i>TECTA</i></b>
c.5978G>A; p.R1993Q
c.3743C>T; p.P1248L
c.2061C>G; p.N687K
c.2359delG;p.Glu787Lysfs*4
c.668C>T; p.P223L
c.2279A>T;p.D760V
c.314A>G; p.N105S
c.1132G>A; p.V378M

### 3.3.4.1 Verlauf



**Abbildung 27: Darstellung des klinischen Verlaufs von TECTA.**

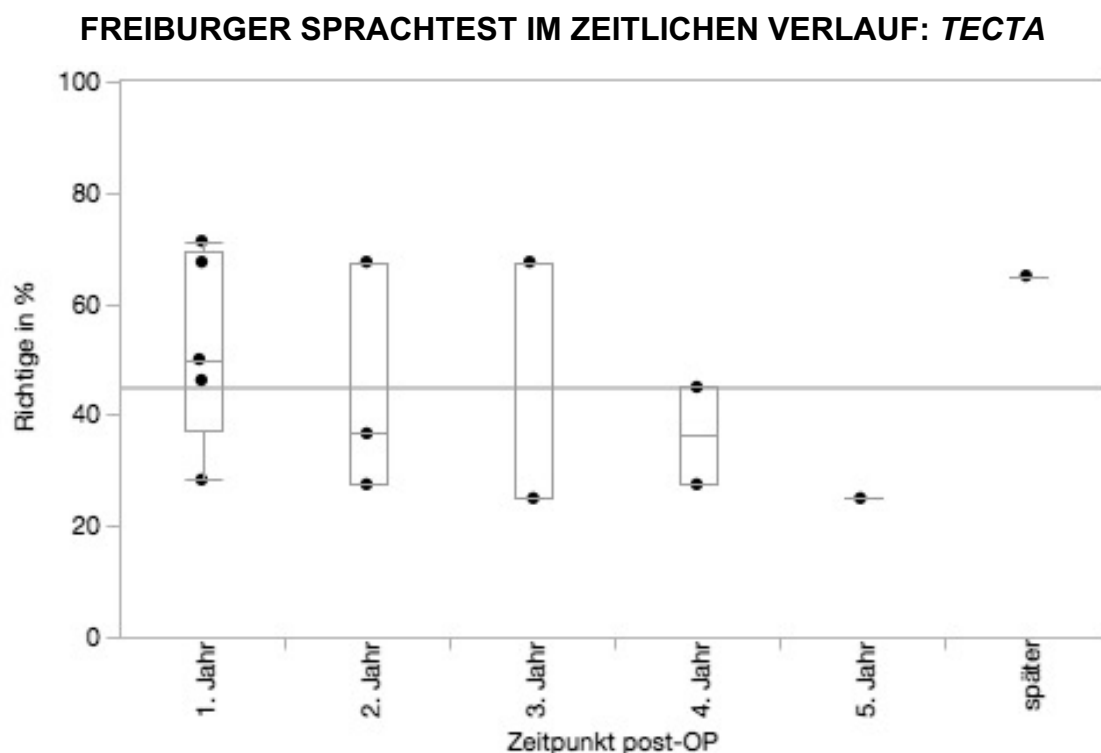
*Patientenalter bei A) Beginn der Hörminderung, B) Ertaubung und C) Cochlea-Implantation im Boxplot-Diagramm für TECTA sortiert nach Vererbungsmechanismus. Darunter die statistische Übersicht der Quantile und des Mittelwerts mit Standardabweichung. Patienten n=9, erkrankte Ohren n=12 (davon CI n=6).*

Abbildung 27 zeigt das Boxplot-Diagramm der wichtigen klinischen Parameter Einsetzen der HM, Ertaubung und Implantation. Im Mittel zeigte sich ein Beginn der Hörminderung im 21. Lebensjahr (Median= 21,5 Jahre) mit einer Spannweite von Geburt bis Anfang des 5. Lebensjahrzehnts. Das mittlere Alter bei Implantation lag bei 45 Jahren (Median= 50,7 Jahre), zwischen dem 9. und 60 Lebensjahr. Von Beginn der Hörminderung bis zur Ertaubung bzw. Implantation vergingen im Schnitt zwischen 20 bis 30 Jahre. Bei näherer Betrachtung der einzelnen Verläufe fiel ein Patient mit Verdacht auf eine Hyperplasie des

Hörnervs auf, dessen rascher Krankheitsverlauf mit Beginn bei Geburt und Ertaubung bzw. OP im Kindesalter von den anderen Patienten abweicht. In der Panel-Diagnostik wurde die missense-Mutation c.1132G>A; p.V378M detektiert. In Conclusio ergibt sich für *TECTA* (AD) eine Hörminderung mit variablem Beginn zwischen Geburt und fortgeschrittenem Alter mit langsam progredientem Verlauf und Ertaubung im höheren Erwachsenenalter.

### 3.3.4.2 Auswertung der Hörleistung nach CI-OP anhand des Freiburger Sprachtests

Für 5 von 6 implantierten Ohren lagen postoperative verwertbare Freiburger Sprachtests bei 65 dB vor. Die einzelnen Hörergebnisse im zeitlichen Verlauf befanden sich im mittelmäßigen Bereich und blieben für jeden Patienten über die Zeit konstant. Die Auswertung des Freiburger Sprachtests ergab ein durchschnittliches Ergebnis von 47% für diese Patientengruppe. Nur von einem Patienten waren Langzeitergebnisse vorhanden. Diese sind daher leider nicht aussagekräftig (Abbildung 28).



**Abbildung 28: Freiburger Sprachtest im zeitlichen Verlauf: TECTA.**

Die Messergebnisse aller 5 Ohren. (Patienten n=3; Ohren n=5) Abgetragen sind die Ergebnisse des Freiburger Sprachtests in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach CI-Operation. Verwertet wurden die Messungen der Einsilber bei 65 dB. Lagen mehrere Messungen pro Patient und Ohr vor, wurden diese gemittelt. Die durchgezogene Linie stellt den Mittelwert aller Tests dar.

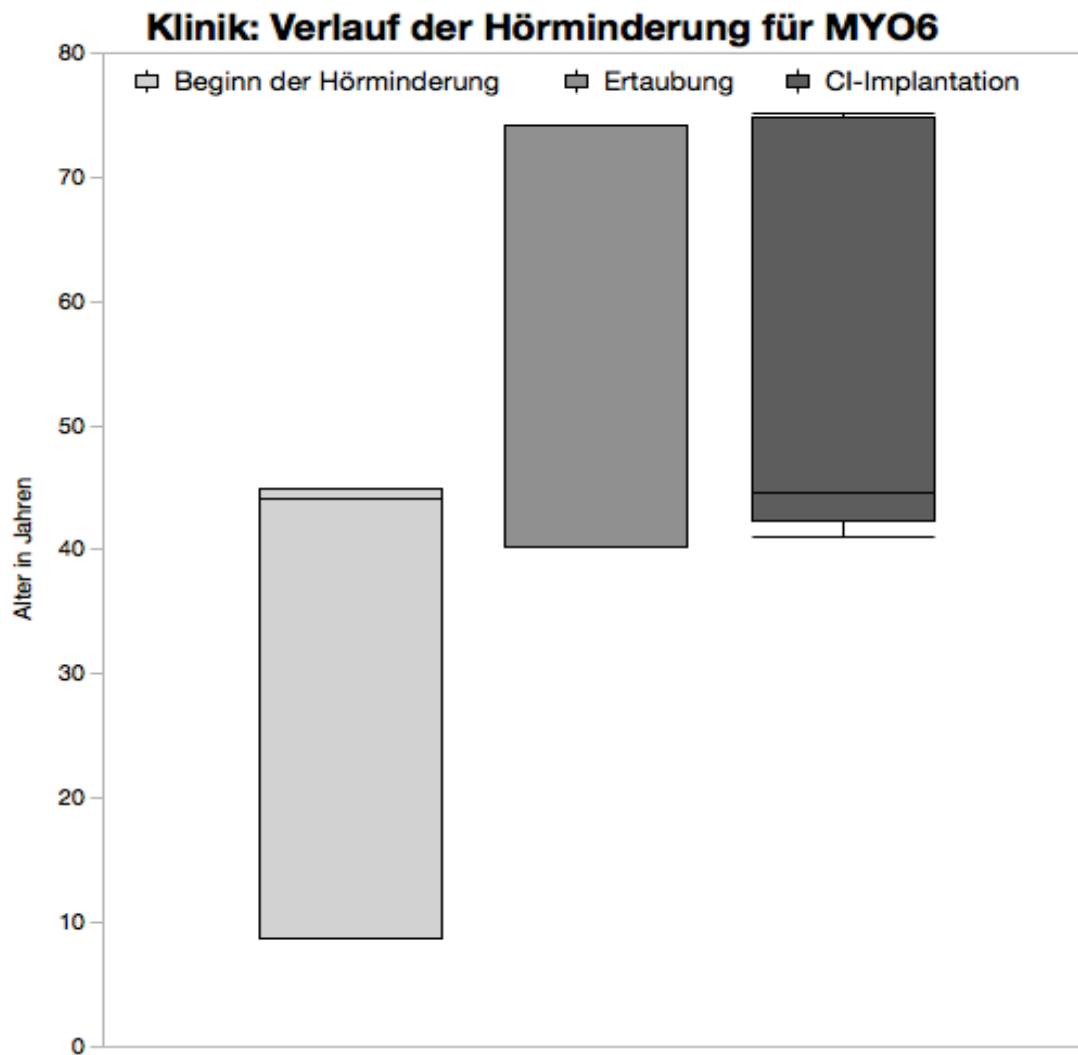
### 3.3.5 MYO6

3% (n=5) der ursächlichen Gene entfielen auf MYO6, ebenfalls aus der Gruppe unkonventioneller Myosine. Die untersuchten Patienten wiesen alle einen autosomal dominanten Erbgang auf, dabei wurden die in Tabelle 18 aufgelisteten Mutationen detektiert.

**Tabelle 18: Varianten: MYO6**

<b>Varianten: MYO6</b>
c.2397C>A; p.C799X
c.3518T>C; p.Ile1173Thr
c.3167>C; p.R1059T
c.835A>T; p.T279S
c.866_869delAACA;p.K289RfsX17

Die Klinik war durch eine postlingual im mittleren Lebensalter beginnende Hörminderung gekennzeichnet. Der Verlauf erstreckte sich über Jahre, das mittlere Alter bei Beginn der Hörminderung betrug 30 (Median= 44 Jahre), bei Implantation 56 Jahre (Median= 44,5 Jahre). Ein recht früher Beginn des Hörverlusts, vor dem 10. Lebensjahr, zeigte sich bei einem Patienten mit der Deletion c.866\_869delAACA;p.K289RfsX17. MYO6 (AD) zeigte gemäß dieser Auswertung eine Hörminderung mit Beginn im Jugend- bis fortgeschrittenem Erwachsenenalter mit langsam progredientem Verlauf und Ertaubung im höheren Erwachsenenalter. In Abbildung 29 ist der Verlauf im Boxplot-Diagramm dargestellt.



**Abbildung 29: Darstellung des klinischen Verlaufs von MYO6.**

Darstellung des Patientenalters bei a) Beginn der Hörminderung, b) Ertaubung und c) Cochlea-Implantation im Boxplot-Diagramm. Darunter die statistische Übersicht der Quantile und des Mittelwerts mit Standardabweichung. Patienten n=5, erkrankte Ohren n=7 (davon CI n=5).

Der Mittelwert für alle Freiburger Sprachtests ergab 40% richtig erkannte Einsilber. Die Werte der einzelnen Patienten zeigen sich im mittleren Verständnisbereich relativ konstant um den Mittelwert. Langzeitresultate nach 5 Jahren liegen keine vor (Abbildung 30).



## FREIBURGER SPRACHTEST IM ZEITLICHEN VERLAUF: MYO6

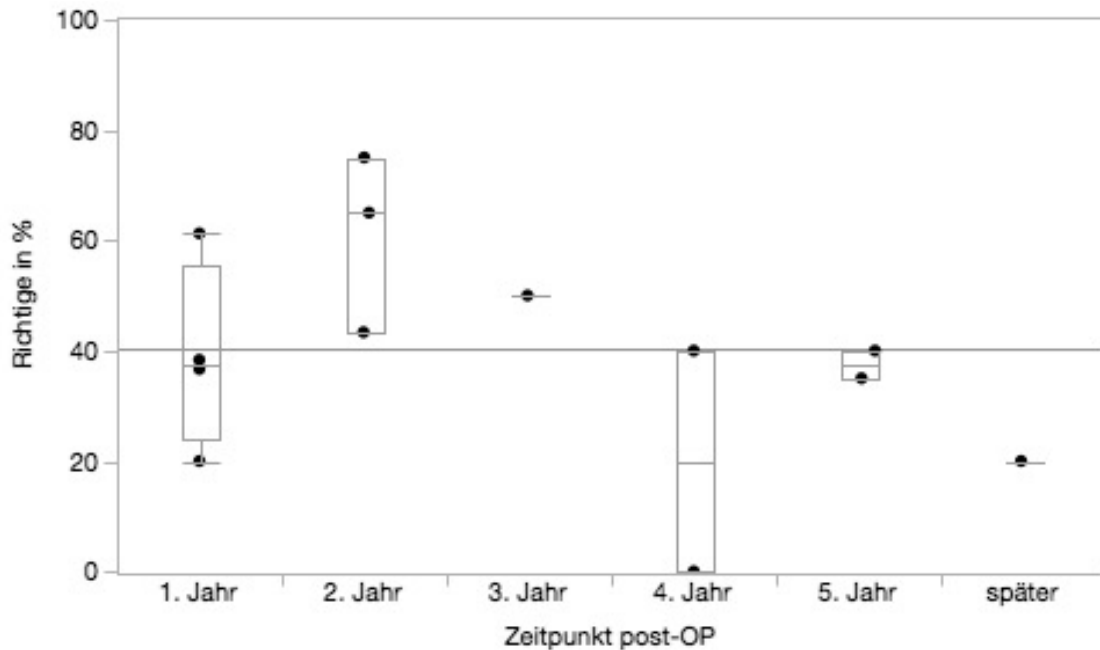


Abbildung 30: Freiburger Sprachtest im zeitlichen Verlauf: MYO6.

Die Messergebnisse aller 4 Ohren im zeitlichen Verlauf. (Patienten n=2; Ohren n=4) Abgetragen sind die Ergebnisse des Freiburger Sprachtests in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach CI-Operation. Verwertet wurden die Messungen der Einsilber bei 65 dB. Lagen mehrere Messungen pro Patient und Ohr vor, wurden diese gemittelt. Die durchgezogene Linie stellt den Mittelwert aller Tests dar.

### 3.4 Genotyp-Phänotyp-Korrelation für Gene mit schlechter CI-Performance

Im Folgenden werden die Gene mit schlechten postoperativen Resultaten im Freiburger Sprachtest näher betrachtet. Unterdurchschnittliche Ergebnisse mit einem Median  $\leq 40\%$  richtig erkannter Einsilber (untere Quartile) waren bei den Genen *MYO7A*, *LOXHD1*, *PTPRQ*, *CDH23*, *TFAP2A*, *COL9A3*, *TMPRSS3*, *ADGRV1* und *TJP2* zu verzeichnen. In Tabelle 19 sind die Expressionsorte dieser Gene aufgelistet. Am häufigsten sind Innere und Äußere Haarzellen von den Veränderungen betroffen. Für die Gene *TMPRSS3* und *CDH23* ist zudem beschrieben, dass sie im Spiralganglion exprimiert werden.

**Tabelle 19: Expressionsorte im Innenohr für Gene mit schlechter CI-Performance.**

GENE	Inner hair cell	Outer hair cell	Spiral ganglion	Pillar cells	Supporting cells	Hensen cells	Claudius cells	External sulcus cells	Spiral prominence	Spiral ligament	Stria vascularis	Reissner's membrane	Interdental cells	Tectorial membrane	Spiral limbus	Inner sulcus cells	Deiter's cells	Auditory nerve	maturation of neurons
<b>CDH23</b>	X	X	X*									X							
<b>COL9A3</b>									X				X	X					
<b>ADGRV1</b>	X	X																	
<b>LOXHD1</b>	X	X																	
<b>PTPRQ</b>	X	X																	
<b>TFAP2A</b>																			X
<b>TJP2</b>	X	X		X	X											X	X		
<b>TMPRSS3</b>	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X				X	X		

Entnommen der *Hereditary Hearing Loss-Hompage*. Sofern dort nicht aufgeführt Literaturrecherche. (Smith and Camp, 2017, Nishio et al., 2017, Kantarci et al., 2015, Usami et al., 2008, Walsh et al., 2010, Chen et al., 2016)

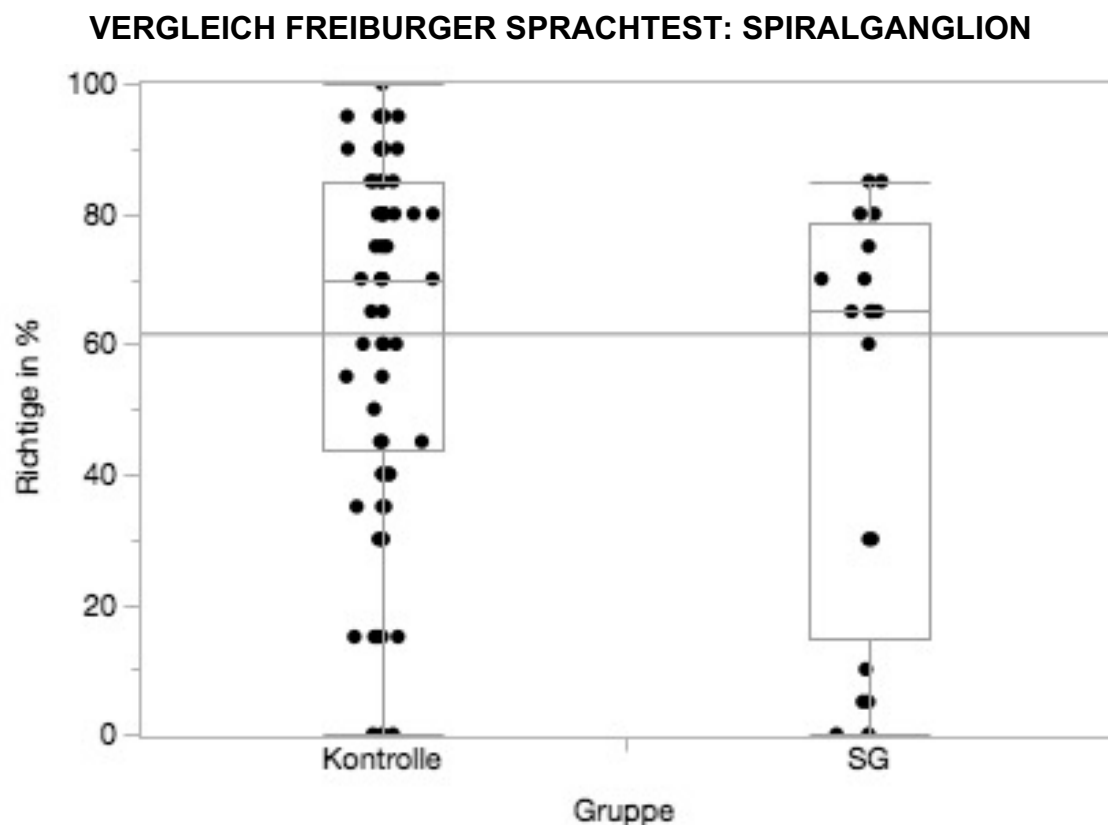
Hinsichtlich der CI-Performance zeigten Gene, die das Spiralganglion mitbetreffen, (vgl. Kapitel 1.3.3) außer für *TMPRSS3* und *CDH23* gute Ergebnisse (vgl. Tabelle 20).

**Tabelle 20: Postoperative Sprachtestergebnisse für Gene mit Expression im Spiralganglion oder Hörnerven.** Vgl. Tabelle 3

GENE	Median Freiburger Einsilber 65 dB	Anzahl n=Ohren	Zuordnung
<b>EYA4</b>	70	1	SG
<b>GIPC3</b>	80	1	SG
<b>KCNQ4</b>	85	1	SG
<b>MYH9</b>	75	2	SG
<b>PAX3</b>	70	3	SG
<b>SLC26A4</b>	52,5	4	SG
<b>TMPRSS3</b>	5	5	SG
<b>WFS1</b>	65	3	SG
<b>CDH23</b>	30	4	(SG)
<b>COL4A3</b>	72,5	4	(SG)
<b>USH2A</b>	55	2	(SG)
<b>WHRN</b>	77,5	2	(SG)
<b>NLRP3</b>	50	1	(SG)

SG= Spiralganglion, (SG)= Spiralganglion experimentel in der Mauscochlea (Smith and Camp, 2017, Nishio et al., 2017)

Für eine statistische Auswertung der Hörresultate wurde das Patientenkollektiv in Patienten mit Mutationen in Genen, die im Spiralganglion exprimiert werden (Gruppe: SG; Anzahl Ohren n=20), und Patienten mit anderen betroffenen Genen (Gruppe: Kontrolle; Anzahl Ohren n=82) unterteilt. Patienten mit Mutationen in den Genen *CDH23*, *COL4A3*, *USH2A*, *WHRN* und *NLRP3* wurden aufgrund der unklaren Datenlage ausgeschlossen. Verwertet wurden die jeweils besten Ergebnisse im Freiburger Sprachtest, Einsilber (65 dB) pro Patient. Eine Verteilung ist in Abbildung 31 dargestellt. Der Median in der Kontrollgruppe lag bei 70% Einsilberdiskrimination, in der SG-Gruppe 65%. Zwischen den beiden Gruppen ergab sich hinsichtlich der CI-Performance kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat(2) = 3,3019,  $p < .0692$ ). Unter der Einbeziehung der oben genannten Gene mit unklarer Datenlage (SG: n= 33; Kontrolle: n=82) ergab sich ein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat(2) = 4,3785,  $p < .0364$ )



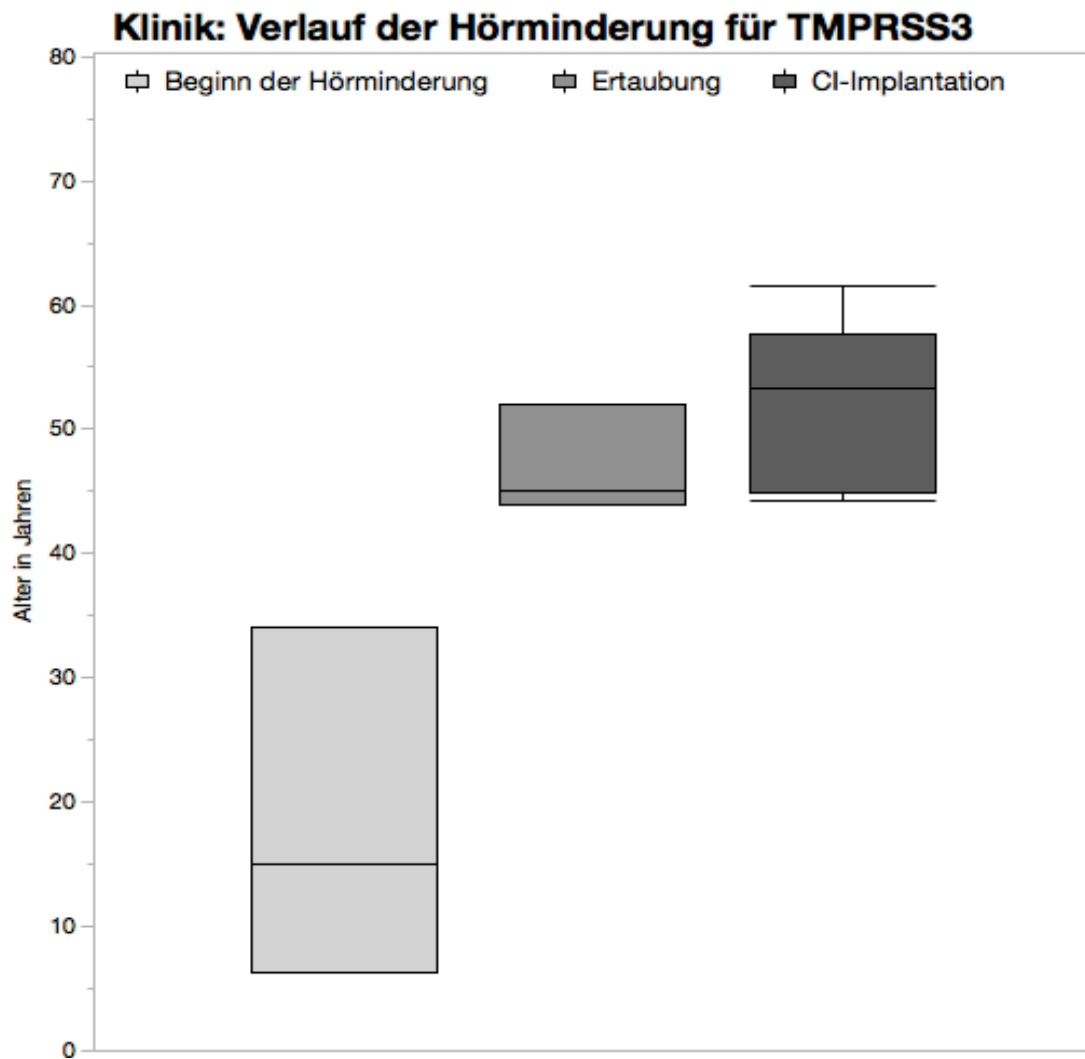
**Abbildung 31: Hörergebnisse für Spiralgangliogene und die Kontrollgruppe im Vergleich.**

Die Patienten wurden über die Gene einer Gruppe, bei der das Spiralganglion (SG) betroffen ist, und einer Kontrollgruppe zugeordnet. Der beste Freiburger Sprachtest der Einsilber bei 65 dB jedes Patienten wurde abgetragen. SG: n=20, Kontrolle: n=82

Für die Gene *TMPRSS3* und *CDH23* findet im Folgenden eine separate Darstellung des Phänotyps statt, da hier 5 bzw. 4 erkrankte Ohren vorlagen. Mutationen in *TFAP2A*, *COL9A3*, *ADGRV1* und *TJP2* wurden jeweils nur bei einem Patienten gefunden, sodass hier keine Beschreibung des Phänotyps erfolgt.

#### **3.4.1 *TMPRSS3***

Bei den 3 Patienten, darunter ein Geschwisterpaar, lagen jeweils autosomal rezessiv vererbte, compound heterozygote Mutationen vor. Detektiert wurden c.208delC; p.H70TfsX19, c.413C>A; p.A138E, und c.965C>A; p.P322H. Es zeigte sich ein langsam progressiver klinischer Verlauf über 20-30 Jahre mit einem mittleren Alter von 19 Jahren (Median= 15 Jahre) beim Einsetzen der Hörminderung und von 51 Jahren (Median= 53 Jahre) bei Implantation (vgl. Abbildung 32). *TMPRSS3*-Mutationen führten folglich zu einer beidseits synchron verlaufenden Hörminderung mit Beginn im Jugendalter mit langsam progredientem Verlauf und Ertaubung im höheren Erwachsenenalter.

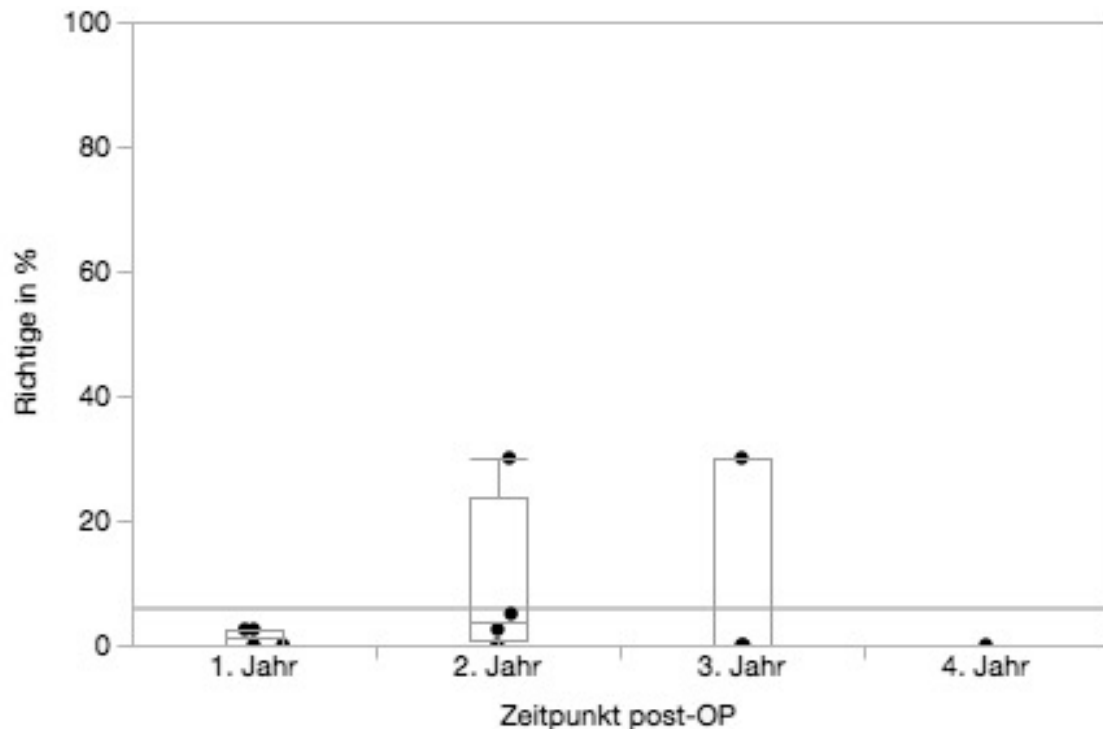


**Abbildung 32: Darstellung des klinischen Verlaufs von TMPRSS3.**

*Patientenalter bei a) Beginn der Hörminderung, b) Ertaubung und c) Cochlea-Implantation im Boxplot-Diagramm. Darunter die statistische Übersicht der Quantile und des Mittelwerts mit Standardabweichung. Patienten n=3, erkrankte Ohren n=5 (davon CI n=5).*

Mit einem medianen Sprachverstehen von 5% nach OP und einem maximalen Wert von 30%, zeigte sich bei diesen Patienten eine schlechte CI-Performance. Im zeitlichen Verlauf trat keine Verbesserung des Hörverständnisses ein (vgl. Abbildung 33).

### FREIBURGER SPRACHTEST IM ZEITLICHEN VERLAUF: *TMPRSS3*



**Abbildung 33: Freiburger Sprachtest im zeitlichen Verlauf: *TMPRSS3*.**

Die Messergebnisse aller 5 Ohren im zeitlichen Verlauf. (Patienten  $n=3$ ; Ohren  $n=5$ ) Abgetragen sind die Ergebnisse des Freiburger Sprachtests in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach CI-Operation. Verwertet wurden die Messungen der Einsilber bei 65 dB. Lagen mehrere Messungen pro Patient und Ohr vor, wurden deren Werte gemittelt. Die durchgezogene Linie stellt den Mittelwert aller Tests dar.

#### 3.4.2 *CDH23*

Bei den Patienten lagen ausschließlich autosomal rezessive Erbgänge vor, in den beschriebenen Fällen bei einem Patienten homozygot und bei einem compound heterozygot. Die Varianten sind in Tabelle 21 aufgeführt.

**Tabelle 21: Varianten: *CDH23***

##### **Varianten: *CDH23***

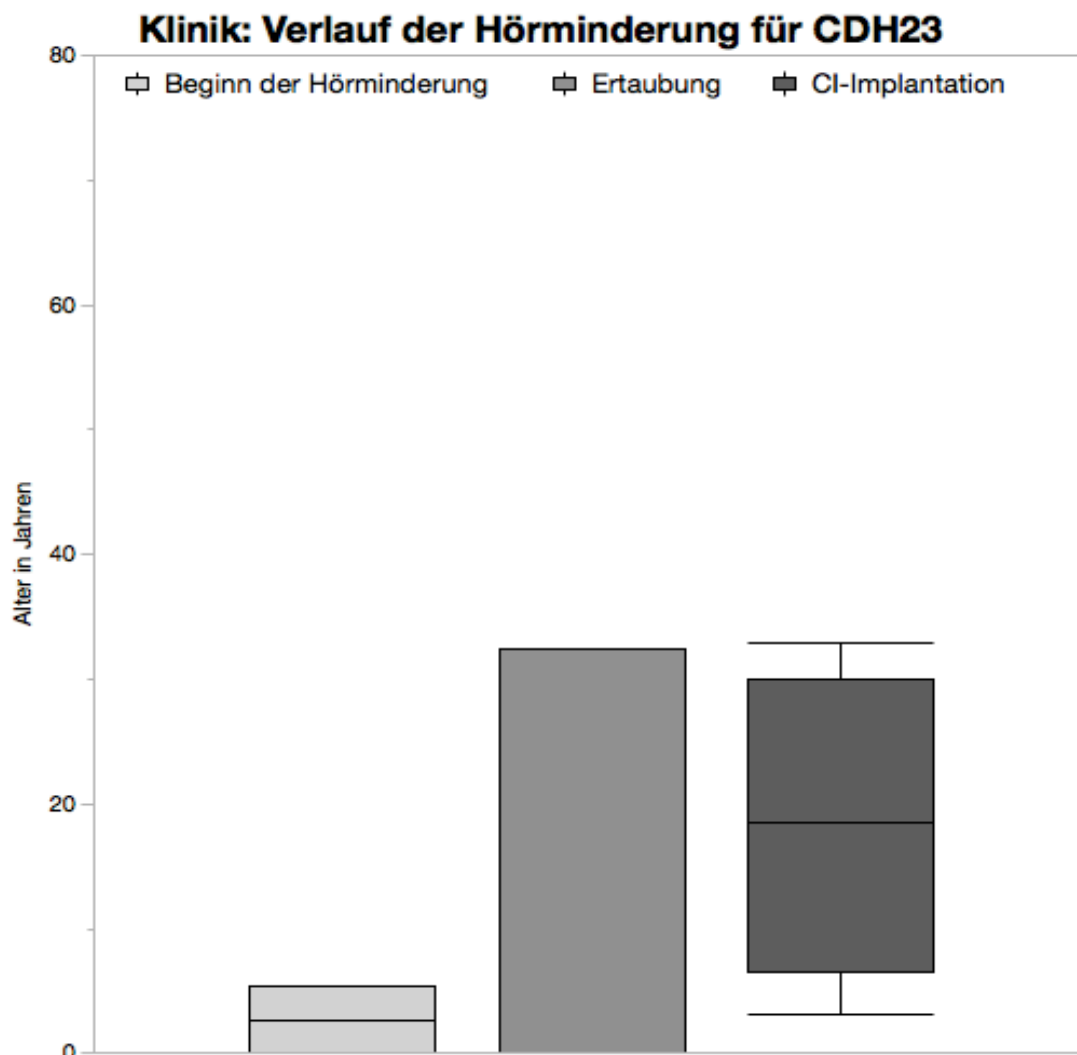
c.3230C>A; p.A1077D

c.3308A>G; p.N1103S

c.1117G>A; p.A373T

Gekennzeichnet war der Verlauf der klinischen Parameter durch eine früh einsetzende progressive Schwerhörigkeit mit Implantation um die Volljährigkeit. Im Mittel setzte die Hörminderung mit 2,7 Jahren (Median= 3 Jahre) ein. Zur Ertaubung kam es im Schnitt postlingual mit 10 Jahren (Median= 0 Jahre). Die

Implantation erfolgte bei allen Patienten zwischen dem 4. und 32. Lebensjahr (Mittelwert= 18,5 Jahre; Median= 18,5 Jahre). Der Verlauf der Hörminderung für *CDH23* begann bei Geburt und zeigte einen progredienten Verlauf mit postlingualem Ertaubung (vgl. Abbildung 34).

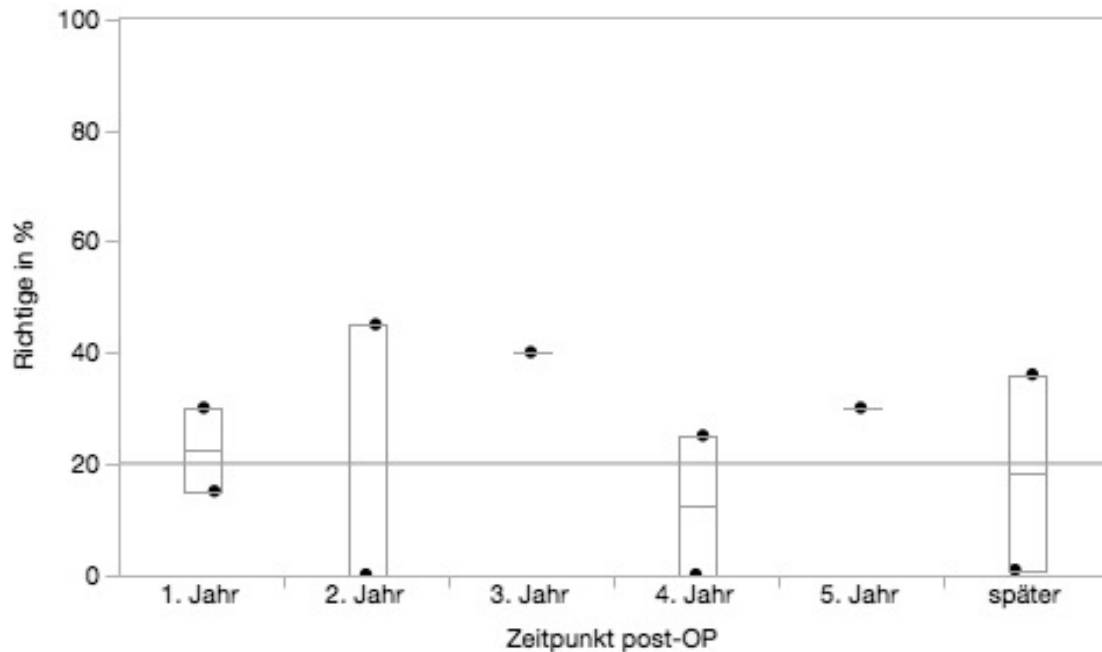


**Abbildung 34: Darstellung des klinischen Verlaufs von *CDH23*.**

*Patientenalter bei a) Beginn der Hörminderung, b) Ertaubung und c) Cochlea-Implantation im Boxplot-Diagramm. Darunter die statistische Übersicht der Quantile und des Mittelwerts mit Standardabweichung. Patienten n=2, erkrankte Ohren n=4 (davon CI n=4).*

In Abbildung 35 sind die Messergebnisse der einzelnen Patienten im Verlauf aufgetragen. Bei einem durchschnittlichen Sprachverständnis von 21% lag das beste Testergebnis im Freiburger Sprachtest Einsilber bei 45%.

## FREIBURGER SPRACHTEST IM ZEITLICHEN VERLAUF: *CDH23*



**Abbildung 35: Freiburger Sprachtest im zeitlichen Verlauf: *CDH23*.**

Die Messergebnisse aller 4 Ohren im zeitlichen Verlauf. (Patienten  $n=2$ ; Ohren  $n=4$ ) Abgetragen sind die Ergebnisse des Freiburger Sprachtests in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach CI-Operation. Verwertet wurden die Messungen der Einsilber bei 65 dB. Lagen mehrere Messungen pro Patient und Ohr vor, wurden deren Werte gemittelt. Die durchgezogene Linie stellt den Mittelwert aller Tests dar.

### 3.5 Vergleich der Resultate der ausgewerteten Gene

#### 3.5.1 Klinischer Verlauf

Für die autosomal rezessiven Erbgänge von *GJB2* (DFNB1A), *MYO7A* (DFNB2) und *CDH23* (DFNB12) zeigte sich eine prälinguale Ertaubung. Patienten mit *MYO15A*-Mutation (DFNB3) zeigten einen variablen Beginn der Hörminderung mit progredientem Verlauf. Bei Patienten mit Mutationen in *TMPRSS3* (DFNB8/10) lag ein postlingualer Beginn der Hörminderung mit langsam progressivem Verlauf und später Ertaubung vor. Der klinische Verlauf der autosomal dominanten Erbgänge *MYO7A* (DFNA11), *TECTA* (DFNA8/DFNA12) und *MYO6* (DFNA22) zeigte einen späteren Beginn der Schwerhörigkeit und Gehörlosigkeit. In Tabelle 22 sind die Mittelwerte und Mediane für das Alter bei Beginn der Hörminderung, Ertaubung und Implantation verzeichnet.

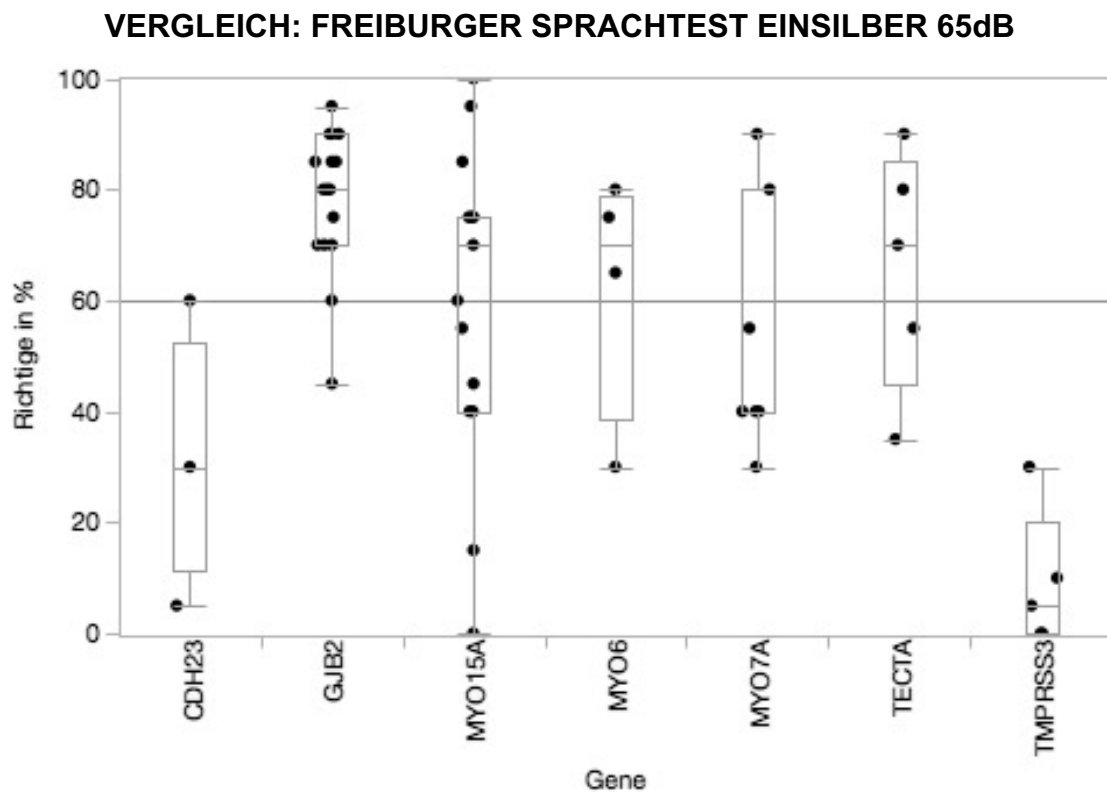


**Tabelle 22: Gegenüberstellung des klinischen Verlaufes der näherbetrachteten Gene.**

Gene	Phänotyp	LEBENSALTER BEI					
		Beginn der Hörminderung		Ertaubung		CI-Operation	
		Median	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	Mittelwert
<b>GJB2</b>	DFNB1A	0	1,4	0	3	2,5	6,6
<b>MYO7A</b>	DFNA11	17	24	35	35	39	41
	DFNB2	0	0	0	0	1	1
<b>MYO15A</b>	DFNB3	10	14	31	37	33	40,5
<b>TECTA</b>	DFNA8/12	21,5	21,5	57	47	51	45
<b>MYO6</b>	DFNA22	44	30	74	62	44,5	56
<b>TMPRSS3</b>	DFNB8/10	15	19	45	47	54	52
<b>CDH23</b>	DFNB12	3	3	0	10	18,5	18,5

### 3.5.2 CI-Performance

Die Sprachtest-Ergebnisse für *GJB2*, *MYO7A*, *TECTA*, *TMPRSS3*, *MYO15A* und *CDH23* stellten sich in Normalquantile und Shapiro-Wilk-W-Test nicht normalverteilt dar, lediglich die Werte für *MYO6*. Daher wurden auch hier Tests für mehrere unverbundene nicht normalverteilte Gruppen verwendet. In Abbildung 36 sind die Resultate in den einzelnen Gengruppen gegenübergestellt.



**Abbildung 36: Gegenüberstellung der Ergebnisse für die näherbetrachteten Gene.**

Abgetragen sind die besten Resultate des Freiburger Sprachtests jedes Patienten. Verwertet wurden Einsilber bei 65 dB. Die durchgezogene Linie stellt den Mittelwert aller Tests dar.

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der CI-Performance bei Patienten mit Mutationen in den einzelnen Genen ( $\text{Chi-Quadrat}(2) = 25,7521, p < .0002$ ). Nach dem anschließend durchgeführten direkten Vergleich wiesen Patienten mit *GJB2*-verursachter Schwerhörigkeit nach Implantation signifikant bessere Hörergebnisse auf als Patienten mit Mutationen in *CDH23* und *TMPRSS3*. (*GJB2-CDH23*:  $z = 3,17666, p < .0313$ ; *TMPRSS3-GJB2*:  $z = -4,34834, p < .0002$ ). Zwischen *GJB2*, *MYO15A*, *MYO7A*, *MYO6* und *TECTA* ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen, auch zwischen *MYO15A*, *MYO7A*, *MYO6*, *TECTA*, *CDH23* und *TMPRSS3* gab es keine signifikanten Unterschiede.

### **3.6 Betrachtung aller „unklarer“ Gendiagnostikergebnisse**

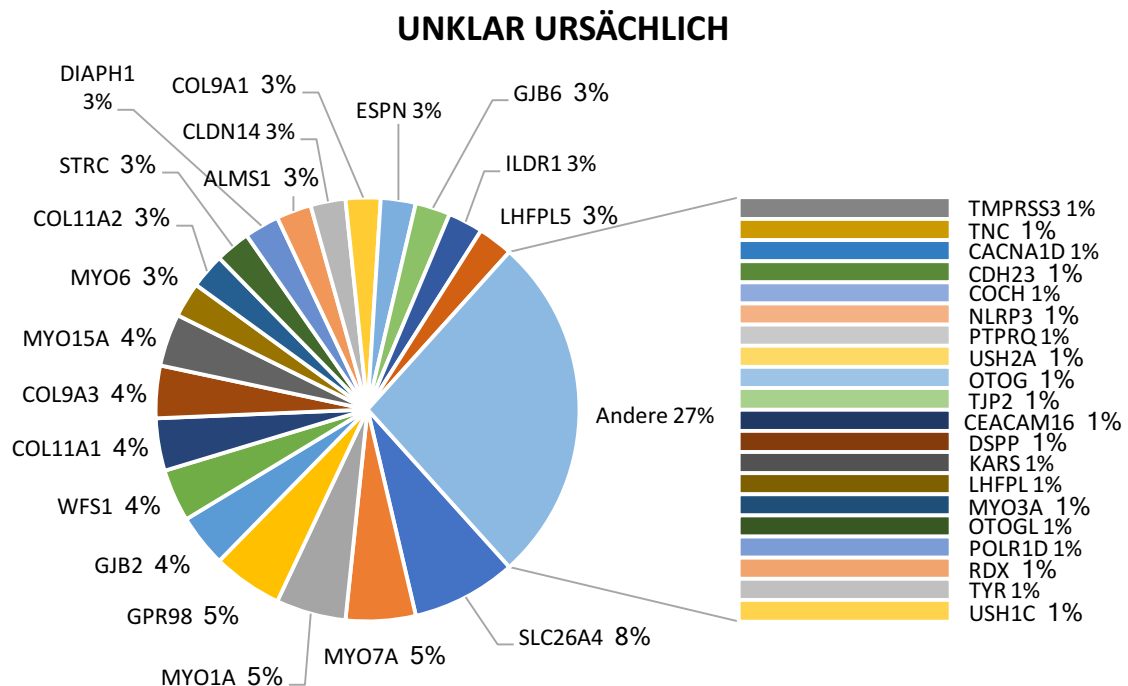
In 27% aller Fälle war die Bedeutung der detektierten Mutationen für die Schwerhörigkeit unklar. Dies lag zum einen daran, dass die Veränderungen noch nicht beschrieben sind beziehungsweise noch keine weiteren Informationen zu diesen Veränderungen vorliegen. Zum anderen konnten bei Patienten mit vielen Mutationen in unterschiedlichen Genen keine eindeutig ausgeschlossen oder eine einzige als ursächlich identifiziert werden. Bei diesen Patienten fanden sich häufig heterozygote Veränderungen, die alleine nicht als ursächlich angenommen werden konnten. Auch *MYO1A*, das in der Diskussion steht, Schwerhörigkeit zu verursachen, gehört zu dieser Kategorie.

#### **3.6.1 Unklare genetische Diagnose**

#### **3.6.2 Unklare Varianten: Verteilung**

In 81 Genen wurden Varianten in Schwerhörigkeitsgenen gefunden. Einen Überblick über die detektierten unklaren Varianten, die am ehesten für die Erkrankung in Frage kommen, gibt Abbildung 37. Hierfür wurden die Gene, die am ehesten in Frage kommen, ausgewählt. Am häufigsten wurden Varianten der Gene *SLC26A4* (8%), *MYO7A* (5%), *MYO1A* (5%) und *ADGRV1* (5%) dieser Kategorie zugeordnet. Außerdem fanden sich viele seltene Veränderungen, bei

denen jeweils nur ein Patient Träger einer Mutation war. Durch das seltene Auftreten dieser Varianten waren Schlussfolgerungen zur Krankheitsursächlichkeit kaum möglich, da sich keine Patienten zum Vergleich des Phänotyps fanden. Eine Abschätzung konnte nur rein theoretisch, über den Effekt der Mutation auf das kodierte Protein und wiederum die Auswirkung der Strukturänderung auf die Funktion des Proteins, getroffen werden.



**Abbildung 37: Darstellung der Verteilung für „unklare“ Befunde.**

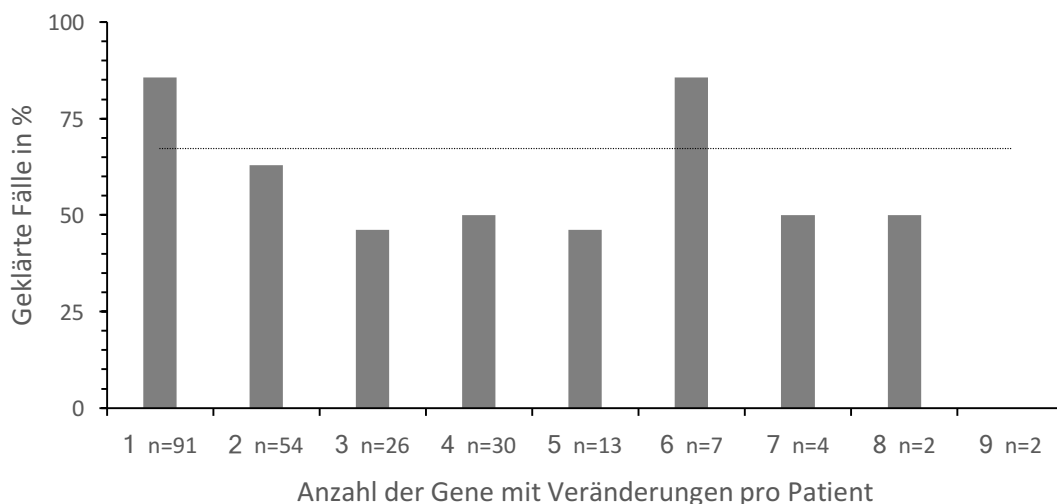
Übersicht über die unklaren genetischen Veränderungen (jeweils die „wahrscheinlichste“).

### 3.6.3 Mehrere Mutationen in verschiedenen Genen – digenische/polygenische Ertaubung?

Abbildung 38 zeigt eine Übersicht, wie viele Gene, die mit Schwerhörigkeit in Verbindung stehen, pro Patient Veränderungen aufweisen und bei wie vielen Patienten die Krankheitsursache geklärt ist. Die „höchstwahrscheinlich nicht ursächlichen“ Untersuchungen wurden ausgeschlossen, als geklärt gelten „eher ursächliche“ und „höchstwahrscheinlich ursächliche“ Befunde. Im Schnitt waren in 2,47 Genen pro Patient Veränderungen vorhanden, bei unklaren eingestuftem Patienten im Schnitt in 3,14 Genen pro Patient. Insgesamt liegt die

Aufklärungsrate mit Hochdurchsatzsequenzierung bei 67,3%. Liegen Veränderungen nur in einem Gen oder 2 Genen vor, beträgt die Aufklärungsrate bis zu 86%. Bei 3,4,5,7,8 und 9 Mutationen in unterschiedlichen Genen ist über die Hälfte nicht einer von einem Gen verursachten genetischen Schwerhörigkeit zuzuordnen. Von den 7 Patienten mit Mutationen in 6 verschiedenen Genen konnte erstaunlicherweise das ursächliche Gen bei 6 aufgeklärt werden, da entweder benigne Varianten und Polymorphismen ausgeschlossen werden konnten oder bereits als pathogen beschriebene Mutationen eindeutig nachgewiesen wurden. Dennoch scheint es offensichtlich, dass die Aufklärungsquote mit Zunahme der Anzahl betroffener Gene sinkt, da keines als eindeutig ursächlich identifiziert werden kann.

### AUFKLÄRUNGSQUOTE NACH ANZAHL VERÄNDERTER GENE



**Abbildung 38: Alle Mutationen: Übersicht über die Anzahl der betroffenen Gene pro Patient.**

Anteil der geklärten Fälle („eher ursächlich“ und „höchstwahrscheinlich ursächlich“) an Patienten mit Varianten in Schwerhörigkeitsgenen („unklar“, „eher ursächlich“ und „höchstwahrscheinlich ursächlich“) sortiert nach Anzahl der davon betroffenen Gene. Die perforierte Linie beschreibt die Aufklärungsrate insgesamt (67,3%). N=229.

#### 4 DISKUSSION

Die Ergebnisse zeigten für 54% der 284 untersuchten Patienten eine hereditäre Form der Schwerhörigkeit („eher wahrscheinlich“, „höchstwahrscheinlich wahrscheinlich“). Beteiligt waren nach Hochdurchsatzsequenzierung 49 verschiedene Gene, davon waren die häufigsten *GJB2* (17%), *MYO7A* (8%), *MYO15A* (7%), *TECTA* (6%) und *MYO6* (3%). Für diese Gene, *TMPRSS3* und *CDH23* wurde die genetische Diagnose mit klinischem Verlauf, mit den audiologischen Befunden und der CI-Performance korreliert. Für die autosomal rezessiven Erbgänge von *GJB2* (DFNB1A), *MYO7A* (DFNB2) und *CDH23* (DFNB12) zeigte sich eine prälinguale Ertaubung. Patienten mit *MYO15A*-Mutation (DFNB3) zeigten einen variablen Beginn der Hörminderung mit progredientem Verlauf. Bei Patienten mit Mutationen in *TMPRSS3* (DFNB8/10) lag ein postlingualer Beginn der Hörminderung mit langsam progressivem Verlauf und später Ertaubung vor. Der klinische Verlauf der autosomal dominanten Erbgänge *MYO7A* (DFNA11), *TECTA* (DFNA8/DFNA12) und *MYO6* (DFNA22) zeigte einen späteren Beginn der Schwerhörigkeit und Gehörlosigkeit.

Für Patienten mit Mutationen in Genen, die einen autosomal dominanten Erbgang aufweisen, konnte ein statistisch signifikant höheres Ertaubungsalter nachgewiesen werden. Unterschiede in der postoperativen Performance in der Sprachwahrnehmung bestehen zwischen autosomal dominanter und autosomal rezessiver Schwerhörigkeit nicht.

Alle mit einem Cochlea-Implantat versorgten Patienten mit hereditärer Schwerhörigkeit zeigten im Median 70% richtig verstandene Einsilber. CI-Patienten mit *GJB2*-Mutation wiesen bessere Hörergebnisse (Median= 80%) auf als Patienten mit Mutationen in den anderen betrachteten Genen. Bei Patienten mit Mutation von *MYO15A*, *TECTA* und *MYO6* betrug das Sprachverstehen im Median 70%. Für Patienten mit verändertem *MYO7A*-Gen ergaben sich nur unterdurchschnittliche 40% im Median. Patienten mit Mutationen in diesem Gen sowie *LOXHD1*, *PTPRQ*, *CDH23*, *TFAP2A*, *COL9A3*, *TMPRSS3*, *ADGRV1* und *TJP2* lagen im Sprachverständnis unter der unteren Quartile (40%). Davon werden nur *TMPRSS3* und *CDH23* im Spiralganglion exprimiert. Patienten mit

Mutationen in Genen, die das Spiralganglion betreffen, zeigen nur minimal schlechtere Hörergebnisse.

#### **4.1 Die CI-Datenbank**

Für die optimale Betreuung von CI-Patienten ist ein Überblick über Anamnese und vielfältige Diagnostikergebnisse nötig. Mit herkömmlichen Klinikdatenbanken ist dies aufgrund der Verteilung der Diagnostikergebnisse auf verschiedene nicht kompatible Computerprogramme nicht gegeben. Daher ist es für den klinischen Alltag nützlich, alle patientenbezogenen Informationen auf einen Blick erfassen zu können. In anderen Kliniken sind bereits CI-spezifische Datenbanken (Zhou et al., 2004, Ray and Gray, 2000) mit anderen Ansätzen vorhanden. 2002-2004 wurde in den USA eine große nationale Datenbank für 200 Kinder mit CI (Fink et al., 2007) angelegt. Im Zuge der Follow-Up-Studie wurden bisher durch das CDACI Investigative Team 18 Arbeiten veröffentlicht (Pubmed-Schlagwort-Suche am 19.12.2017: CDACI Investigative Team). Dabei handelt es sich um ein festes Kollektiv, die Datenbank ist nicht für die Fortführung und klinische Nutzung vorgesehen. Die CI-Datenbank am UKT dagegen kann stetig mit neuen Daten erweitert werden, die klinisch und für Auswertungen zu unterschiedlichen Fragestellungen genutzt wird. Die Datenpflege erfordert allerdings einen hohen Aufwand, da die ACCESS-Datenbank nicht mit anderen Kliniksystemen kompatibel ist. Die Eingabe muss daher nachträglich händisch erfolgen. Im Gegensatz hierzu pflegte die Universitäts-HNO-Klinik Heidelberg ein CI-Modul in ihre Datenbank von ENTstatistics der Fa. Innoforce Est. (Balzers, Liechtenstein) (Herisanu et al., 2016) v.a. zur Qualitätssicherung und Ergebniskontrolle ein. Diese wird jedoch nicht zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei genetischer Schwerhörigkeit genutzt.

Einen anderen Ansatz verfolgt die Arbeitsgruppe CIHC (Stieger and Bodmer, 2016a, Stieger and Bodmer, 2016b, Brand et al., 2014) in der Schweiz. Lückenlos werden hier seit 1977 von allen CI-Zentren in der Schweiz demographische Angaben, Informationen zur Implantation und zum Implantat, Ertaubungsalter sowie über subjektive und objektive Resultate nach erfolgter Prozessoranpassung in einer erweiterten SQL-Datenbank gesammelt. In

Jahresberichten werden die Auswertungen veröffentlicht. Daten mit Bezug auf genetische Schwerhörigkeit werden dort ebenfalls nicht erfasst. Da solche Ansätze in Deutschland nicht vorhanden sind, stellt die hier erstellte Datenbank eine übersichtliche, standardisierte Lösung für das Patientenaufkommen in einem CI-Zentrum dar und eignet sich zur statistischen Aufbereitung.

## **4.2 Genetische Ätiologie: Verteilung und Phänotyp**

### **4.2.1 Erbgänge: Verteilung und klinischer Verlauf**

Die Verteilung der Erbgänge zeigte einen mit 43% hohen Anteil an autosomal dominanter Schwerhörigkeit (DFNA). Damit lag der Anteil höher als der von autosomal rezessiver Schwerhörigkeit (DFNB). Bisher wird bei prälingualem Hörverlust eine Verteilung deutlich zugunsten DFNB angenommen. In nur 19% (Smith et al., 2005) wurden hier AD-Erbgänge als ursächlich nachgewiesen. Obwohl für postlinguale Ertaubung keine vergleichbaren Studien vorhanden sind, werden hier vor allem autosomal dominante Erbgänge angenommen (Shearer et al., 2017b). Dafür spricht auch die Annahme, dass 50% der altersbedingten Schwerhörigkeit genetische Komponenten hat (Van Eyken et al., 2007). Betrachtete man hier nur die „höchstwahrscheinlich ursächlichen“ Mutationen, war der Anteil von DFNA geringer (34%), da viele autosomal dominante Varianten noch nicht in der Literatur beschrieben sind. Bei prälingual ertaubten Patienten zeigte sich eine Dominanz von DFNB (72%). DFNA lag nur bei 28% der Schwerhörigkeit vor. Bei postlingual ertaubten Patienten dagegen folgte die Schwerhörigkeit in 56% autosomal dominanten, in 40% autosomal rezessiven und in 3% x-chromosomalen Vererbungsmechanismen. Im Umkehrschluss zeigen Patienten mit DFNA einen späteren Krankheitsverlauf.

Der insgesamt hohe Anteil autosomal dominanter Schwerhörigkeit ist dadurch zu erklären, dass die Diagnostik bei Patienten aller Altersklassen vorgenommen wurde. Zudem ist die Tatsache durch den demografischen Wandel und damit zunehmend ältere Patienten erklärbar. Des Weiteren sind konsanguine Verbindungen, die autosomal rezessive Vererbung begünstigen, in Deutschland eher unüblich.

Das signifikant spätere Einsetzen der Ertaubung bei autosomal dominanten Erbgängen bestätigt den postlingualen Verlauf bei betroffenen autosomal dominanten Genen. Shearer et al. analysierten für 99 Gene, sortiert nach DFNA und DFNB, die bereits beschriebenen Phänotypen (Shearer et al., 2017b). Bislang ist für 29 Formen von DFNA eine postlinguale Hörminderung und Ertaubung beschrieben. Ausnahmen zeigen sich bei *GJB6*, *GJB2*, *SIX1*, *TECTA*, *WFS1*. Bei 26 dieser Gene ist ein progressiver Verlauf zu verzeichnen, während Mutationen in autosomal rezessiven Genen zumeist zu einem stabilen Hörverlust ohne Progression führen. AR-Erbgänge zeigen eine prälinguale Hörminderung. Für die Gene *BDP1*, *EPS8L2*, *ESRRB* ergeben sich Abweichungen. Sie verursachen eine postlinguale Schwerhörigkeit. Für die Gene *MYO7A*, *SLC26A4*, *TMPRSS3* sind jeweils früh und spät einsetzende Verläufe beschrieben.

Hier konnte gezeigt werden, dass der Vererbungsmechanismus und damit verbunden das Alter bei Implantation keinen relevanten Einfluss auf das spätere Sprachverstehen mit CI hat. Ob ein AR oder AD- Erbgang vorliegt, spielt demnach keine prädiktive Rolle für das postoperative Ergebnis. Ältere Patienten mit genetischem nicht-syndromalem Hörverlust profitieren von Cochlea-Implantaten genauso, wie junge Patienten. Die Hörresultate zwischen den einzelnen Genen dagegen zeigen eine große Variabilität. Ein weiterer prognostischer Faktor ist die Zeitspanne zwischen Ertaubung und Implantation. Sie lag im Schnitt bei 6 (AD), 7 (AR) und 13 (X) Jahren. Diese weist interpersonell eine große Streubreite auf, weshalb sich aus den Mittelwerten keine Schlüsse ergeben. Außerdem unterlag die Erhebung des subjektiven Ertaubungszeitpunktes durch das retrospektive Studiendesign der Recall-Bias, weshalb Verzerrung durch falsche Erinnerung und Angaben der Patienten möglich sind.

#### **4.2.2 Genverteilung**

Am häufigsten in hier erstellten Auswertung vertreten waren die Gene *GJB2* (17%), *MYO7A* (8%), *MYO15A* (7%), *TECTA* (6%) und *MYO6* (3%) bzw. *POU4F3* (3%). In Tabelle 23 sind die Ergebnisse aus 9 Studien zur Häufigkeitsverteilung der Gene bei genetisch bedingtem Hörverlust



gegenübergestellt. Deutlich am häufigsten ist in allen Auswertungen *GJB2* vertreten. Diesem Gen kommt große Bedeutung bei kongenitaler hereditärer Schwerhörigkeit zu und der Anteil macht bis zu 50% (Denoyelle et al., 1999) bei kongenitaler Ertaubung aus. Der Anteil in der hier untersuchten Patientengruppe von 17% wirkt dagegen relativ gering. Eine nähere Betrachtung dieser Tatsache findet später statt.

Außerdem ist *MYO15A* in allen 9 Häufigkeitsverteilungen vertreten, *MYO7A* in 6 der 9 Auswertungen. *MYO6* und *TECTA* werden nur einmal bzw. zweimal zu den häufigsten Genen gezählt. *POU4F3* wird in keiner Studie genannt. Die sonst häufig vorkommenden Gene *OTOF* und *CDH23* wurden hier lediglich in 1%, *SLC26A4* in 2% der Fälle detektiert.

Tabelle 23: Veröffentlichungen zur Häufigkeitsverteilung der Gene bei genetischer Schwerhörigkeit.

Autor	Land	Patienten	GJB2	MYO15A	SLC26A4	MYO7A	CDH23	OTOF	TMPRSS3	USH2A	TMC1	MYO6	TECTA	STRC	COL11A2	COL4A5	GPR98
(Sloan-Heggen et al., 2016)	USA	N= 1119 (440 HHL)	1. (21,6%)	5. (4,8%)	3. (6,6%)	6. (4,5%)	8. (4,1%)			7. (4,3%)			4. (5,2%)	2. (16,1%)			
(Miyagawa et al., 2016)	Japan	N= 92 (prälingual)	1. (40,8%)	6. (4,2%*)	2. (12,7%*)	5. (5,6%*)	3. (9,8%*)	4. (7,0%*)									
		N= 81 (postlingual)	2. (10,8%*)	5. (5,4%*)	1. (24,3%*)	2. (10,8%*)		2. (10,8%*)									
(Bademci et al., 2016)	Türkei, Iran, Mexico, Ecuador, Puerto Rico	N= 160 Familien	-	1. (13%)	3. (10%)	2. (11%)			4. (9%)		5. (8%)						
(Yan et al., 2016)	Südafrika, Nigeria, Tunesien, Türkei, Iran, Indien, Guatemala, USA	N= 342 (GJB2-negativ)	-	1. (13%)	2. (9%)	4. (8%)				2. (9%)		5. (6%)					
(Sommen et al., 2016)	Belgien, Deutschland	N= 131 (prälingual)	1. (30%)	2. (3,1%)		2. (3,1%)					2. (3,1%)						
(Nishio and Usami, 2015)	Japan	NSHL: N= 1120 Kontrolle: N= 269	1. (**)	4. (**)	3. (**)	6. (**)	2. (**)	7. (**)							5. (**)		
(Moteki et al., 2015a)	Japan	N= 194	1. (**)	2. (11,3%)	4. (7,5%)		3. (9,4%)										
(Miyagawa et al., 2013a)	Japan	N= 216	1. (**)	5. (**)	2. (**)	6. (**)				3. (**)						4. (**)	6. (**)
(Hilgert et al., 2009)	Literature search		1.	3.	2.		5.	4.	7.		6.						
CCIC Tübingen	Deutschland	N= 154	1. (17%)	3. (7%)		2. (8%)						5. (3%)			4. (6%)		

Nach: (Sloan-Heggen et al., 2016, Miyagawa et al., 2016, Bademci et al., 2016, Yan et al., 2016, Sommen et al., 2016, Nishio and Usami, 2015, Moteki et al., 2015a, Miyagawa et al., 2013a, Hilgert et al., 2009), \*nicht genetische Ursachen der Schwerhörigkeit wurden herausgerechnet, \*\* keine Prozentwerte vorhanden.

Das *SLC26A4*-Gen, welches für den Anionentransporter Pendrin kodiert, verursacht bei Mutation das Pendred-Syndrom und eine autosomal rezessive Schwerhörigkeit mit erweitertem Aquaeduct (DFNB4) (OMIM®, MIM 605646). Es wird immerhin in 8 von 10 Veröffentlichungen zu den häufigsten betroffenen Genen bei Hörverlust gezählt.

Betrachtet man in der vorliegenden Auswertung nur die „höchstwahrscheinlich ursächlichen“ und „eher ursächlichen“ Mutationen getrennt, ergab sich für die Genverteilung ein leicht verändertes Bild: *GJB2* (35%), *MYO7A* (10%), *MYO15A* (6%), *COL4A3* (4%), *MYH14* (4%) und *SLC26A4* (4%) bzw. *TECTA* (9%), *MYO15A* (8%), *MYO7A* (6%), *MYH9* (5%), *MYO1A* (5%) und *WFS1* (5%). Bei den „höchstwahrscheinlich ursächlichen“ Varianten lagen die Gene *COL4A3*, *MYH14* und *SLC26A4* in der Prävalenz vor *TECTA* und *MYO6* bzw. *POU4F3*. Mutationen in *GJB2* waren weitestgehend als pathogen bekannt, weshalb der Anteil bei den „eher ursächlichen“ Genen gering ist. Da es von großer Bedeutung bei genetischer Schwerhörigkeit ist, ist es im Gegensatz zu den anderen Genen bereits in viele Studien untersucht. Bei 4 Patienten wurde außerdem *MYO1A* zunächst als „eher ursächlich“ eingestuft, da die gefundene Variante in einer Familie mit der Schwerhörigkeit und dem für *MYO1A*-bedingte Schwerhörigkeit beschriebenen klinischen Verlauf segregierte. Dessen Bedeutung für genetische Schwerhörigkeit stand bereits zur Diskussion (Donaudy et al., 2003, Eisenberger et al., 2014) und wurde durch spätere Erhebungen endgültig widerlegt. Somit ist dem keine Bedeutung mehr beizumessen, dennoch ging es in die primäre Auswertung mit ein.

#### **4.2.3 Beschriebene Gene**

Durch die hohe Patientenzahl war hier eine gute Auswertung bezüglich des CI-Outcomes möglich. Allerdings war eine Fallzahlplanung, wie in anderen klinischen Studien, im Voraus aufgrund der Heterogenie bei Schwerhörigkeit nicht praktikabel. Durch die genetische Heterogenität ergaben sich 50

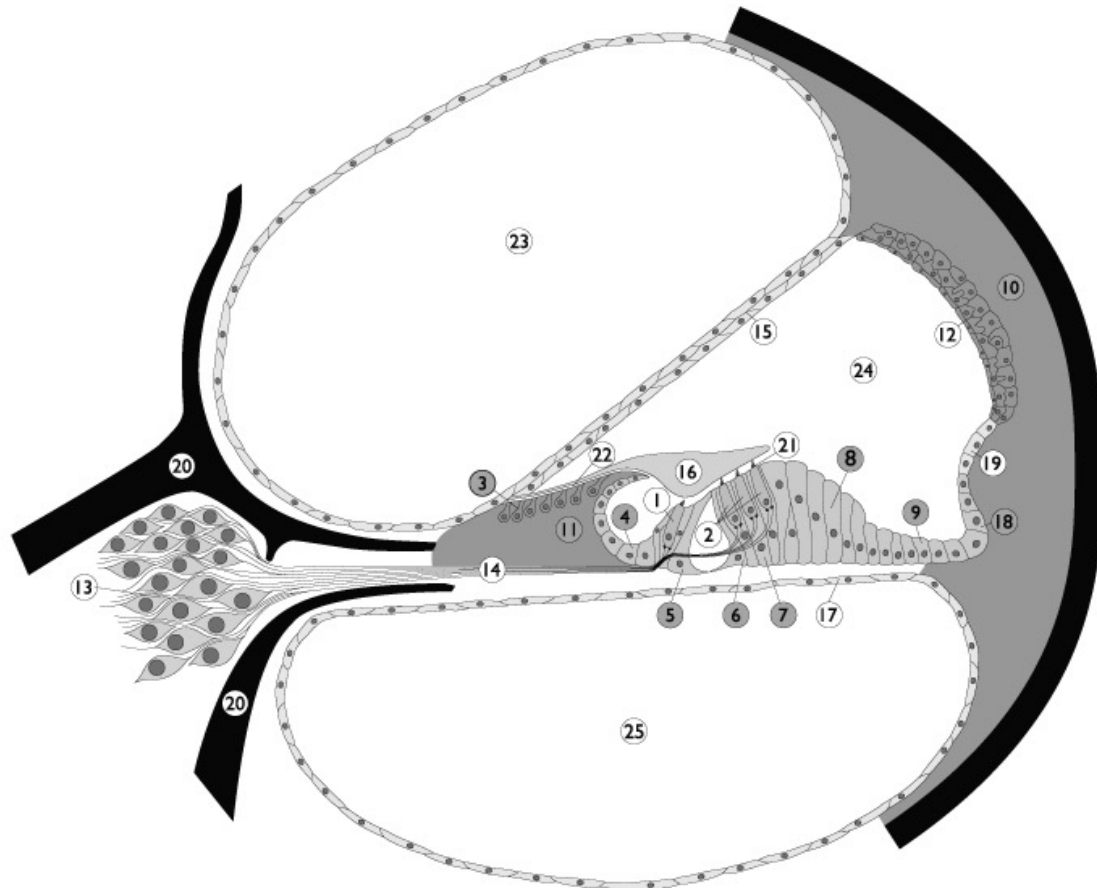
Patientengruppen unterschiedlicher Größe. Die näher beschriebenen Patientengruppen bestanden in der vorliegenden Studie aus mindestens 5 Patienten und mindestens 4 implantierten Ohren mit postoperativen audiologischen Messungen. Bei *TMPRSS3* und *CDH23*, Genen mit schlechten Hörergebnissen mit CI, waren 3 bzw. 2 Patienten betroffen. Die ausgewerteten Verläufe und Ergebnisse der CI-Performance sind daher als Übersichtsarbeit zu werten.

Trotz sorgfältiger Beurteilung der genetischen Befunde sind, aufgrund fehlender Vergleichsmöglichkeiten, Fehleinschätzungen möglich. Dies betrifft die als „eher ursächlich“ beurteilten nicht in der Literatur beschriebenen Mutationen. Vor allem bei autosomal dominanten Erbgängen mit nur einer ursächlichen Mutation, wenn klinische Aspekte eine hereditäre Ursache nahelegen, kann dies zur falschen Zuordnung führen. In der Diskussion wird daher nochmals besonders auf die Beurteilung der Varianten durch Programme zur Bewertung genetischer Varianten eingegangen.

#### **4.2.3.1 GJB2**

Das *GJB2*-Gen (OMIM®, MIM 121011) kodiert für das gap junction beta 2 Protein (Connexin 26), das in gap junctions zum Transport von K<sup>+</sup>-Ionen und anderen kleinen Molekülen vorkommt. Es wird unter anderem in den Interdentalzellen, inneren und äußeren Sulcuszellen, inneren und äußeren Pfeilerzellen, Spiralsaum und –ligament sowie Deiters, Hensen und Claudius-Zellen exprimiert. (vgl. Abbildung 39) Lokalisiert auf Chromosom 13 (13q12.11) wird es im Zusammenhang mit dem DFNA3A (AD), DFNB1A (AR bzw. DD), Bart-Pumphrey-Syndrom (AD), Vohwinkel-Syndrom (AD), Hystrix-like-Ichthyosis-Taubheit-Syndrom (AD), Keratitis-Ichthyosis-Taubheit-Syndrom (AD) und palmoplantarem Keratoderm mit Taubheit (AD) beschrieben.

## EXPRESSIONSORTE: *GJB2*



- |                         |                    |                         |
|-------------------------|--------------------|-------------------------|
| 3. Interdentalzellen    | 7. Deiter's Zellen | 10. Spiralligament      |
| 4. Innere Sulcuszellen  | 8. Hensenzellen    | 11. Spirallimbus        |
| 5. Innere Pfeilerzellen | 9. Claudius Zellen | 18. Äußere Sulcuszellen |
| 6. Äußere Pfeilerzellen |                    |                         |

**Abbildung 39: Schematischer Querschnitt einer Cochleawindung: Expressionsorte von *GJB2* im Innenohr.**

Die Expressionsorte von *GJB2* sind dunkel eingefärbt und beschriftet. (Smith and Camp, 2017)

*GJB2* ist das am häufigsten veränderte Schwerhörigkeitsgen und in 50% (Denoyelle et al., 1999) der Fälle mit kongenitaler/prälingualer Ertaubung von Mutationen betroffen. In verschiedenen neueren Veröffentlichungen schwanken die Angaben zwischen 10% bei postlingualer Ertaubung und 40% bei prälingualer Ertaubung (vgl. Tabelle 23). 3% der Weltbevölkerung (Chan and Chang, 2014) sind Träger homozygoter oder heterozygoter pathogener Varianten. Allerdings korreliert die Prävalenz mit der ethnischen Zugehörigkeit und liegt z.B. bei

Patienten mit afrikanischen Vorfahren deutlich niedriger (Sloan-Heggen et al., 2016, Rudman et al., 2017).

DFNB1A ist durch eine prälinguale Hörminderung mit mildem oder schwerem Verlauf gekennzeichnet. Die am stärksten ausgeprägte Form stellt die kongenitale Ertaubung dar (Smith and Van Camp, 1993). Es wird angenommen, dass die Ausprägung des Genotyps unvollständiger Penetranz unterliegt (Pollak et al., 2007). Neben der kongenitalen Ertaubung sind auch mildere Verlaufsformen mit langsamem Verlauf und späterer Ertaubung beschrieben (Dahl et al., 2006). Zum Beispiel ist die Variante c.109G>A;p.V37I (Huang et al., 2015, Huculak et al., 2006) für einen milderen Phänotyp verantwortlich. In unserer Auswertung fiel die späte Ertaubung eines Patienten ostasiatischer Abstammung mit 67 Jahren auf. Bei ihm lag eben diese autosomal rezessive homozygote missense-Mutation vor.

Nach einer Studie werden 96% (Seeman et al., 2004) der *GJB2*-verursachten Schwerhörigkeit durch die drei Mutationen c.71G>A;p.W24X, c.35delG;p.G12VfsX2 und c.313\_326del14; p.K105GfsX5 verursacht. Alleine in 70% (Snoeckx et al., 2005) ist die Mutation c.35delG;p.G12VfsX2 verantwortlich. Auch im vorliegenden Patientenkollektiv war c.35delG;p.G12VfsX2 die häufigste Mutation und in 46% homozygot und in 30% compound heterozygot ursächlich. Weitere 15% entfallen auf c.71G>A;p.W24X. Die übrigen detektierten Varianten sind in Tabelle 24 gelistet.

**Tabelle 24: Bedeutung der detektierten Varianten in *GJB2*: NM\_004004**

Variante	Konsequenz	Bedeutung	PMID
c.-23+1G>A;p.?	splice donor	Pathogen	11935342, 20301449, 18414213, 16650079, 20086291, 20201936, 17406097, 19814620, 24651602, 21776002, 14985372, 10218527, 20301607, 21122151, 15954104, 11493200, 20022641, 16712961, 25741868, 11313763, 24033266
c.109G>A, p.V37I	missense	Pathogen	24945352, 25087612, 9529365, 25262649, 25262649
c.139G>T;p.E47X	stop gained	Pathogen	20301449, 15967879, 10982180, 15146474, 17553572, 17357124, 22429511, 19587431, 24651602, 15964725, 11556849, 9336442, 12910486, 24033266, 18414213, 11073548, 23757202, 17253936, 15070423, 11896458, 10905664,

			20650534, 16076412, 20301607, 21465647
c.167delT;p.L56RfsX26	frameshift	Pathogen	9285800, 20739944, 21465647, 22975760, 25262649
c.235delC;p.L79CfsX3	frameshift	Pathogen	22747691, 22975760, 23469187, 24945352, 25262649
c.269T>C; p.L90P	missense	Pathogen	18414213, 20301449, 22281373, 24651602, 12505163, 23757202, 19941053, 14985372, 10218527, 20301607, 22037723, 11313763, 24033266, 25087612, 25214170, 22975760
c.313_326del14;p.K105GfsX5		Unbekannt	
c.380G>A;p.R127H	missense	Benigne	
c.71G>A; p.W24X	stop gained	Pathogen	18414213, 20301449, 24651602, 12833397, 9139825, 15146474, 18941476, 15113126, 20301607, 15070423, 16088916, 24123366, 18294064, 24033266, 22975760
c.35delG;p.G12VfsX2	frameshift	Pathogen	20815033, 21465647, 22975760, 23489192, 25262649

(Lek et al., 2016, Stenson et al., 2014, Landrum et al., 2016, The University of Iowa, 2018)

Die Patienten mit *GJB2*-verursachter Schwerhörigkeit wiesen nach Implantation bessere Hörergebnisse auf als Patienten mit Mutationen in den anderen häufig betroffenen Genen *MYO7A*, *TECTA*, *MYO6* und *MYO15A*. Die Resultate waren statistisch signifikant besser als die von Patienten mit Mutationen in *TMPRSS3*- und *CDH23*. In der Literatur ist bereits eine gute CI-Performance beschrieben (Vivero et al., 2010, Wu et al., 2015, Yan et al., 2013, Varga et al., 2014, Popov et al., 2014). Insgesamt sind 35 Veröffentlichungen (Nishio and Usami, 2017) zu diesem Thema erschienen, die alle eine gutes Hörverstehen bei Patienten mit CI und *GJB2*-Mutation belegen.

#### 4.2.3.2 MYO7A

Das *MYO7A*-Gen (OMIM®, MIM 276903) kodiert für das Myosin 7A, ein unkonventionelles Myosin-Molekül. Dieses kommt im Organismus für den Transport von Molekülen innerhalb der Zelle vor. Außerdem interagiert es mit Aktin, welches für Zellbewegung und –form notwendig ist. *MYO7A* wird in den inneren und äußeren Haarzellen exprimiert, wo es insbesondere in den Stereozilien von Bedeutung für die Umwandlung von Schallwellen in elektrische Impulse und für die Hörwahrnehmung ist (vgl. Abbildung 40). Lokalisiert auf





heterozygot für die Beeinträchtigung verantwortlich sind, ließ sich nicht klären. Der klinische Verlauf entsprach eher dem von DFNA11.

DFNB2 ist gekennzeichnet durch einen früheren Beginn, oft mit prälingualer Ertaubung. Fallberichte (Guilford et al., 1994, Hildebrand et al., 2010) zeigen Ertaubung zwischen Geburt und 16. Lebensjahr. Für das autosomal rezessiv vererbte Usher-Syndrom Typ 1B hingegen wird in 90% (Holland et al., 1972) eine kongenitale Ertaubung angenommen. Im vorliegenden Fall zeigte sich eine kongenitale Ertaubung, sodass der Patient mit einem Jahr bilateral mit einem CI versorgt wurde. Tabelle 25 stellt eine Übersicht der detektierten Mutationen in *MYO7A* und deren klinische Bedeutung heraus.

**Tabelle 25: Bedeutung der detektierten Varianten in *MYO7A*: NM\_001127180**

Variante	Erbgang	Bedeutung	Konsequenz	Zitat/ Bemerkung
c.1021C>G;p.L341V	AD/AR	Unbekannt		
c.1144G>T;p.V382L	AD/AR	Unklar (pathogen)	missense	
c.1211G>A, p.G404E	AD	Unklar (pathogen)	missense	
c.1792G>A; p.A598T	AD	Wahrscheinlich pathogen	missense	
c.3958A>G, p.M1320V	AD	Unbekannt		
c.4264_4267dupATCA; p.T1423NfsX29	AR	Unbekannt		
c.4625A>G; p.Y1542C	AD	Unbekannt		
c.5648G>A; p.R1883Q	AD	Wahrscheinlich pathogen	missense	(Ouyang et al., 2005)
c.5866G>A, p.V1956I	AD	Wahrscheinlich pathogen	missense	
c.5900G>A; p.R1967Q	AD	Wahrscheinlich pathogen	missense	
c.6445dupC; p.L2149PfsX44	AR	Unbekannt		

(Lek et al., 2016, Stenson et al., 2014, Landrum et al., 2016, The University of Iowa, 2018)

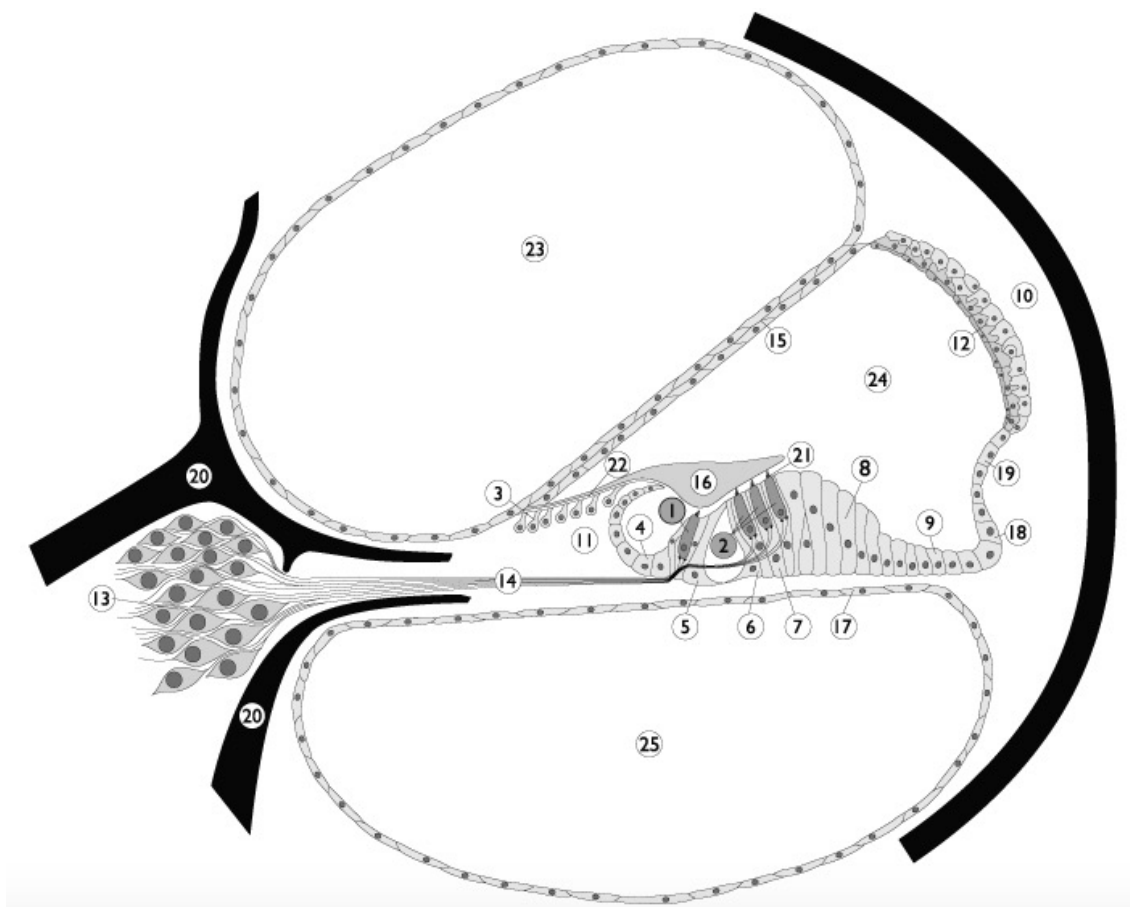
Die Hörergebnisse der *MYO7A*-Patienten nach Implantation lagen auf der unteren Quartile des Freiburger Sprachtests bei genetischer Schwerhörigkeit. Vergleichbare Studien liegen keine vor.

#### 4.2.3.3 *MYO15A*

Wie *MYO7A* kodiert *MYO15A* (OMIM®, MIM 602666) für ein unkonventionelles Myosin-Molekül, das jedoch der konservierten Motordomäne vorangestellt eine N-terminale Verlängerung aufweist. Es ist notwendig für die Aktin-Organisation

in den Haarzellen und interagiert mit Whirlin (*WHRN*) und dem epidermal-growth-factor-receptor-pathway-substrate 8 (*EPS8*) an den Tip-links der Stereozilien. Im Innenohr kommt es sowohl in inneren als auch äußeren Haarzellen vor (vgl. Abbildung 41). Lokalisiert auf Chromosom 17 (17p11.2), in der Region des Smith-Magenis-Syndrom, ist es verantwortlich für DFNB3 (AR).

### EXPRESSIONSORTE: *MYO15A*



1. Innere Haarzellen                      2. Äußere Haarzellen

**Abbildung 41: Schematischer Querschnitt einer Cochleawindung: Expressionsorte von *MYO15A* im Innenohr**

*Die Expressionsorte von MYO15A sind dunkel eingefärbt und beschriftet. (Smith and Camp, 2017)*

Weltweit gehört *MYO15A* zu den häufigsten betroffenen Genen für nicht-syndromalen Hörverlust (vgl. Tabelle 23). Erstbeschrieben wurde für *MYO15A* eine kongenitale Ertaubung bei homozygot autosomal rezessiven Vererbungsmechanismen in Indonesien (Friedman et al., 1995). Kongenitale Hörminderung durch *MYO15A* wurden ebenfalls für konsanguine Familien in

Pakistan, Indien und der Türkei (Wang et al., 1998, Liburd et al., 2001, Nal et al., 2007) berichtet. In einer großen brasilianischen konsanguinen Kohorte (Lezirovitz et al., 2008) wiesen Patienten mit compound heterozygoten oder homozygoten Veränderungen prälinguale Ertaubung auf.

In der vorliegenden Auswertung fanden sich bis auf eine Ausnahme nur compound heterozygote Mutationen. Das klinische Bild zeigte eine Hörminderung mit variablem Beginn zwischen Geburt und fortgeschrittenem Alter und langsam progredientem Verlauf mit Ertaubung im mittleren Erwachsenenalter. In einem Fall lag eine kongenitale Ertaubung vor. Bereits zuvor beschrieben diverse Autoren (Nal et al., 2007, Cengiz et al., 2010, Bashir et al., 2012, Naz et al., 2017, Rehman et al., 2016, Li et al., 2016) einen milderen Phänotyp bei Mutationen in Exon 2 (N-terminale Verlängerung) des 66 Exone (71kb) umfassenden *MYO15A*-Genes, während Mutationen in Motor-, FERM- and MyTH4- Domänen zu einem kongenitalen völligen Gehörverlust führen. Auch bei Patienten in Japan (Miyagawa et al., 2015a) wurde ein schwerer Hörverlust mit Beginn der Hörminderung zwischen Geburt und Jugendalter (0-14 Jahre), teilweise mit Progredienz, ermittelt. Die hier vorliegenden Ergebnisse bestätigen die bereits beschriebene Heterogenität im klinischen Erscheinungsbild von DFNB3. Allerdings nimmt bei Patienten mit Ertaubung im höheren Alter zusätzlich der Einfluss exogener Faktoren wie Lärmbelastung, Infektionen oder andere Schadstoffe zu.

Die detektierten Mutationen im *MYO15A*-Gen waren hauptsächlich missense-Mutationen mit unklarer Bedeutung. Tabelle 26 zeigt eine Übersicht zu den einzelnen Varianten und deren Bedeutung aus der genetischen Datenbank EXAC und Literatur, sofern vorhanden.

**Tabelle 26: Bedeutung der detektierten Varianten in MYO15A: NM\_016239**

Variante	Bedeutung	Konsequenz	Zitat/Bemerkung
c.10393C>T; p.R3465W	Unklar (benigne)	missense	
c.1134delC;p.Y380MfsX64	Wahrscheinlich pathogen	frameshift	(Schrauwen et al., 2013)
c.1137delC; p.Y380MfsX64	Pathogen	frameshift	(Vona et al., 2014)
c.1721G>C;p.R574P	Unklar (pathogen)	missense	
c.2677C>T; p.R893X	Wahrscheinlich pathogen	stop gained	
c.3646C>T;p.R1216C	Unklar	missense	
c.3845G>A;p.R1282Q	Unklar (benigne)	missense	
c.4039A>T;p.I1347F	Unklar (pathogen)	missense	
c.5754T>G;p.I1918M	Unklar (benigne)	missense	
c.6356C>T; p.A2119V	Unklar (benigne)	missense	
c.6442T>A;p.W2148R	Unbekannt	missense	(Reisi et al., 2016)
c.6580C>T; R2194W	Unklar (benigne)	missense	
c.6796G>A; p.V2266M	Unklar (benigne)	missense	(Yano et al., 2013)
c.7550C>T;p.T2517I	Unklar (benigne)	missense	
c.8183G>A;p.R2728H	Pathogen	missense	(Brownstein et al., 2011)
c.8261C>T, p.T2754M	Unklar	missense	
c.9401G>A; p.R3134Q	Unklar	missense	
c.9620G>T; p.R3207L	Unklar (pathogen)	missense	
c.9754A>G;p.N3252D	Unklar	missense	

(Lek et al., 2016, Stenson et al., 2014, Landrum et al., 2016, The University of Iowa, 2018)

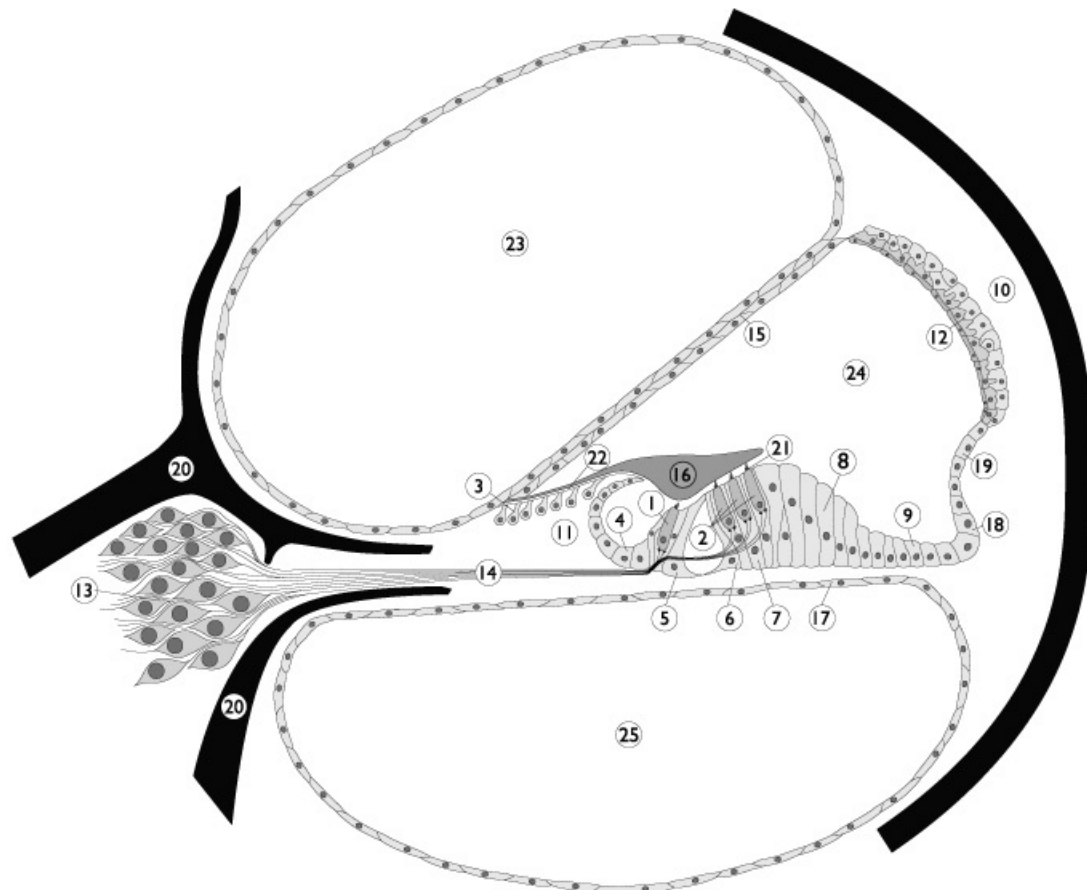
Die Hörergebnisse nach Cochlea-Implantation zeigten gute, jedoch sehr variable Resultate zwischen 0-100% Sprachverstehen im Freiburger Sprachtest für Einsilber bei 65 dB. Die Resultate sind unabhängig vom Alter der Ertaubung und bei Implantation. Für bilaterale Implantation bei kongenitaler Ertaubung sind bereits gute Ergebnisse verzeichnet (Miyagawa et al., 2015a). Für im Jugend- und Erwachsenenalter implantierte Ohren liegen keine vergleichbaren Studien in anderen Kliniken zur CI-Performance vor. Bereits 2016 zeigte eine Studie in Tübingen (Braun et al., 2016) gute Ergebnisse.

#### 4.2.3.4 TECTA

*TECTA* (OMIM®, MIM 602574) kodiert für alpha-Tektorin, das über verschiedene Domänen mit anderen Proteinen interagiert und für die Funktion und Formation der Tektorialmembran von Bedeutung ist. Ebendort befindet sich auch der einzige Expressionsort von *TECTA*. Es stellt die wichtigste Nicht-Kollagenkomponente im Innenohr (vgl. Abbildung 42). Lokalisiert auf

Chromosom 11 (11p23.3), sind DFNB21 (AR), DFNA8 (AD) und DFNA12 (AD) als mögliche Folgen einer Fehlfunktion beschrieben.

### EXPRESSIONSORTE: *TECTA*



16. Tektorialmembran

**Abbildung 42: Schematischer Querschnitt einer Cochleawindung: Expressionsorte von *TECTA* im Innenohr**

Die Expressionsorte von *TECTA* sind dunkel eingefärbt und beschriftet. (Smith and Camp, 2017)

Die autosomal dominant vererbte Schwerhörigkeit durch Mutationen in *TECTA* kennzeichnete sich in dieser Studie durch eine Hörminderung mit variablem Beginn zwischen Geburt und fortgeschrittenem Alter mit langsam progredientem Verlauf und Ertaubung im höheren Erwachsenenalter. Unabhängig wurde für DFNA8 und DFNA12 (Kirschhofer et al., 1998, Verhoeven et al., 1997) zunächst ein prälingualer moderater bis schwerer Hörverlust v.a. im mittleren Frequenzbereich ohne Progredienz beschrieben. Dabei handelt es sich um dieselbe Form autosomal dominanter Schwerhörigkeit (Mustapha et al., 1999).

Andere Familien zeigten einen schweren Verlauf mit postlingualem Beginn (9.-30. Lebensjahr) und Progredienz bis hin zur Ertaubung um das 50. Lebensjahr (Balciuniene et al., 1999, Moreno-Pelayo et al., 2001). Die Varianten und deren klinische Bedeutung sind in Tabelle 27 einzeln aufgeführt.

**Tabelle 27: Bedeutung der detektierten Varianten in TECTA: NM\_005422**

Variante	Bedeutung	Konsequenz	Zitat/ Bemerkung
c.1132G>A; p.V378M	Wahrscheinlich pathogen	Missense	
c.2061C>G; p.N687K	Wahrscheinlich pathogen	Missense	(Duzkale et al., 2013)
c.2279A>T;p.D760V	Unklar	Missense	
c.2359delG;p.Glu787Lys*4	Unklar	frameshift -> stop gained	
c.314A>G; p.N105S	Wahrscheinlich pathogen	Missense	
c.3743C>T; p.P1248L	Unklar (benigne)	Missense	(Kim et al., 2015)
c.5978G>A; p.R1993Q	Wahrscheinlich pathogen	Missense	
c.668C>T; p.P223L	Unklar (pathogen)	Missense	

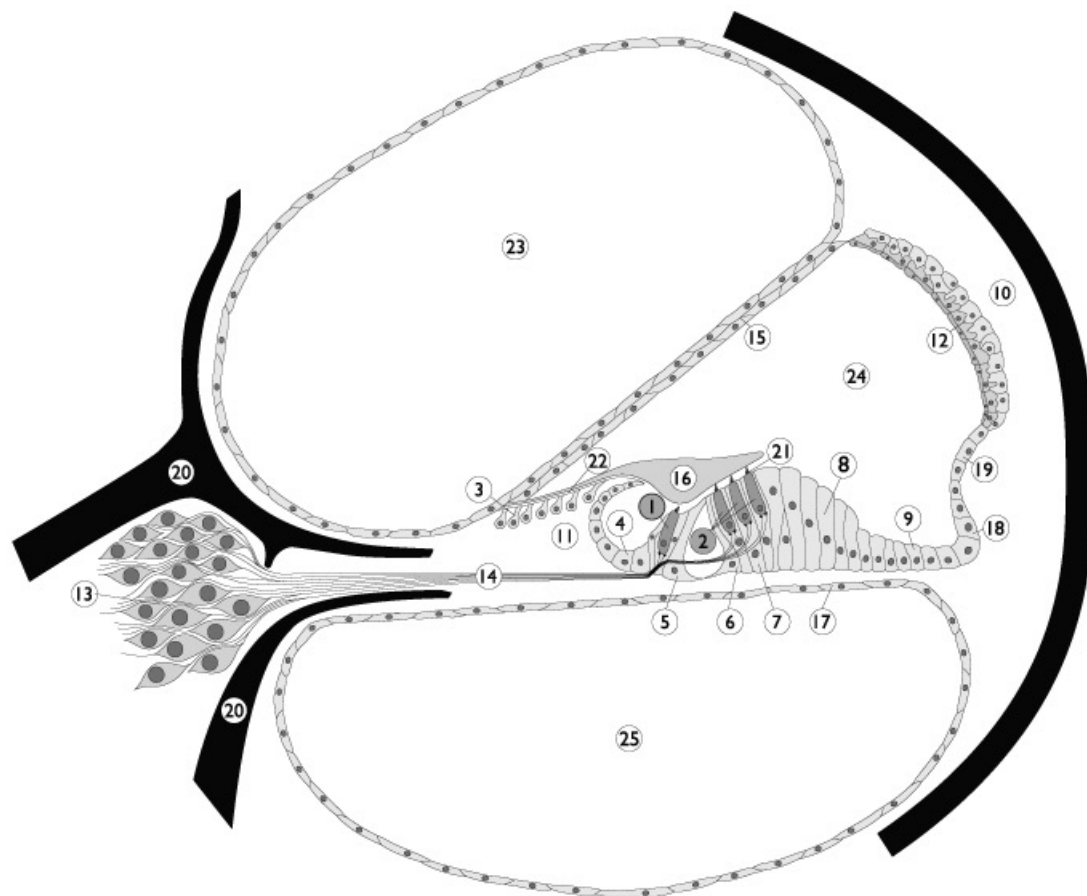
(Lek et al., 2016, Stenson et al., 2014, Landrum et al., 2016, The University of Iowa, 2018)

Das Outcome nach Cochlea-Implantation zeigte im Vergleich aller Gene ein durchschnittliches, gutes Ergebnis. Vergleichbare Studien liegen keine vor. Alpha-Tektorin wird nicht in sensorischen Zellen exprimiert. Dies lässt die Annahme zu, dass intakte sensorische Zellen mit einer positiven Prognose einhergehen.

#### 4.2.3.5 MYO6

MYO6 (OMIM®, MIM 600970) kodiert für ein rückwärts gerichtetes Motorprotein mit ATP- und Aktinbindungsstelle, das für den intrazellulären Organellen- und Vesikeltransport mitverantwortlich ist. Es existieren mehrere durch alternatives Splicing und verschiedene Transkripte bedingte Isoformen. Im Innenohr wird es in den inneren und äußeren Haarzellen exprimiert (vgl. Abbildung 43). Lokalisiert auf Chromosom 6 (6q14.1) führt es zu DFNA22, mit oder ohne hypertrophe Kardiomyopathie (AD) oder DFNB37 (AR).

## EXPRESSIONSORTE: *MYO6*



1. Innere Haarzellen

2. Äußere Haarzellen

**Abbildung 43: Schematischer Querschnitt einer Cochleawindung: Expressionsorte von *MYO6* im Innenohr**

Die Expressionsorte von *TECTA* sind dunkel eingefärbt und beschriftet. (Smith and Camp, 2017)

Für DFNA22 ist ein postlingualer progressiver Hörverlust beschrieben. Studien zum klinischen Verlauf (Melchionda et al., 2001, Hilgert et al., 2008) zeigen einen Beginn der Hörminderung zwischen dem 8. und 30. Lebensjahr mit Ertaubung im Alter um das 6. Lebensjahrzehnt. Die Varianten und deren Bewertung in der Literatur und Bedeutung für die Klinik sind aus Tabelle 26 ersichtlich.

**Tabelle 28: Bedeutung der detektierten Varianten in MYO6: NM\_004999**

Variante	Bedeutung	Konsequenz	Zitat/Bemerkung
c.2397C>A; p.C799X	Unklar	Stop gained	
c.3518T>C; p.I1173T	Unklar (pathogen)	Missense	
c.3167>C; p.R1059T	Unklar	Missense	
c.835A>T, p.T279S	Unklar	Missense	
c.866_869delAACA;p.K289RfsX17	Unklar	Frameshift	

(Lek et al., 2016, Stenson et al., 2014, Landrum et al., 2016, The University of Iowa, 2018)

Postoperativ zeigen die Patienten eine durchschnittliche CI-Performance. Dies belegt das bereits beschriebene gute Outcome (Volk et al., 2013) bei Patienten mit MYO6-Mutation.

#### 4.2.3.6 TMPRSS3

*TMPRSS3* (OMIM®, MIM 605511) kodiert für die transmembrane Protease Serin 3. Diese wird im Innenohr an vielen Stellen, darunter die Stria vascularis, Stützzellen und das Spiralganglion, exprimiert. Außerdem ist die Protease ein Faktor für das Überleben von Haarzellen. Lokalisiert auf Chromosom 21 (21q22.3) wird es im Zusammenhang mit DFNB8 (postlingual) und 10 (prälingual) gesehen.

In kaukasischen Bevölkerungsgruppen gilt *TMPRSS3* als ein seltenes Schwerhörigkeitsgen, das in weniger als 0,5% der hereditären Fälle (Wattenhofer et al., 2002) als Ursache angenommen wird. Andere Auswertungen zeigen, dass dieses Gen in bis zu 9% (Bademci et al., 2016) bei hereditärer Schwerhörigkeit betroffen ist. In den vorliegenden Ergebnissen war *TMPRSS3* bei 2% aller Patienten mit genetischer Schwerhörigkeit und bei 4% mit postlingualer Schwerhörigkeit ursächlich.

1996 wurden in 2 großen konsanguinen pakistanischen Familien (Veske et al., 1996, Bonne-Tamir et al., 1996) mit Ertaubung im Kindesalter (DFNB8) und bei Geburt (DFNB10) auf Chromosom 21 Veränderungen gefunden. Diese konnten später beide *TMPRSS3* (Scott et al., 2001) zugeordnet werden. Die Genotyp-Phänotyp-Korrelation ergab, dass verschiedene Mutationen zu unterschiedlichen klinischen Verläufen mit variablem Alter bei Beginn der Hörminderung und Ertaubung führen. Allen gemein ist ein bilaterale progressiver Hörverlust (Weegerink et al., 2011, Lee et al., 2003). Unsere 3 Patienten zeigen eine



Hörminderung mit Beginn im Jugendalter mit langsam progredientem Verlauf und Ertaubung im höheren Alter (Median= 45 Jahre, Mittelwert= 47 Jahre), was für eine Schwerhörigkeit vom Typ DFNB8 spricht. Die Mutationen sind in Tabelle 29 aufgeführt.

**Tabelle 29: Bedeutung der detektierten Varianten in *TMPRSS3*: NM\_024022**

<b>TMPRSS3</b>	<b>Bedeutung</b>	<b>Konsequenz</b>	<b>PMID</b>
c.208delC; p.H70TfsX19	Pathogen	Frameshift	21786053, 19170735, 11907649, 15447792, 20301607, 21534946, 24033266
c.413C>A; p.A138E	Pathogen	Missense	16283880, 22975204
c.965C>A; p.P322H	Unklar (pathogen)	Missense	

(Lek et al., 2016, Stenson et al., 2014, Landrum et al., 2016, The University of Iowa, 2018)

Die ausgewerteten Hörtestungen dieser Patientengruppe ergaben ein sehr schlechtes postoperatives Sprachverstehen bei Patienten mit CI. Die Werte lagen im Schnitt bei nur 5% Sprachverstehen im Freiburger Sprachtest. Andere Studien zeigen unterschiedliche Ausgänge nach Implantation. Während einige Autoren günstige Ergebnisse berichten (Battelino et al., 2016, Elbracht et al., 2007), zeigen andere Untersuchungen schlechte (Eppsteiner et al., 2012) oder widersprüchliche Resultate (Weegerink et al., 2011). Für die elektrisch-akustische Stimulation (EAS) sind gute Ergebnisse (Miyagawa et al., 2013b, Miyagawa et al., 2015c) ermittelt worden. Da in dieser Studie lediglich postlingual ertaubte Patienten beurteilt werden konnten, bleibt zu klären ob der Zeitpunkt der Ertaubung eine Rolle für die CI-Performance spielt.

#### **4.2.3.7 CDH23**

Otocadherin 23, für das *CDH3* (OMIM®, MIM 605516) kodiert, ist als integrales Membranglykoprotein verantwortlich für die calciumabhängige Zelladhäsion. Es wird in den Sterozilien von Inneren und Äußeren Haarzellen sowie in der Reissner-Membran exprimiert. Lokalisiert auf Chromosom 10 (10q22.1) führt es zu DFNB12 (AR) und Usher-Syndrom 1D/F (AR, DR).

Erstmals wurde *CDH23* bei einer syrischen konsanguine Familie mit schwerem prälingualem Hörverlust (Chaib et al., 1996, Bork et al., 2001) als ursächlich identifiziert. In 5 japanischen Familien zeigte sich ein moderater bis schwerer

progressiver Hörverlust (Wagatsuma et al., 2007) für nicht syndromale Mutationen in *CDH23*. Bei den 3 hier beschriebenen Patienten setzte die Hörminderung bei Geburt ein und verlief progredient bis zur postlingualen Ertaubung im Jugend- bis Erwachsenenalter. Die Bewertung der detektierten Varianten zeigt Tabelle 30.

**Tabelle 30: Bedeutung der detektierten Varianten in *CDH23*: NM\_022124**

CDH23	Bedeutung	Konsequenz	Zitat/ Bemerkung
c.1117G>A; p.A373T	Wahrscheinlich pathogen	Missense	
c.3230C>A; p.A1077D	Unklar	Missense	(Duzkale et al., 2013)
c.3308A>G; p.N1103S	Unbekannt		

(Lek et al., 2016, Stenson et al., 2014, Landrum et al., 2016, The University of Iowa, 2018)

Hier zeigten die Patienten mit CI kein gutes Hörverstehen. Mit einem Maximalwert von 45% den Freiburger Einsilbern bei 65 dB und einem Median von 20% der besten Ergebnisse für jedes Ohr gehörte diese Patientengruppe zu denen, die wenig von der Implantation profitierten. Vergleichbare Studien gibt es keine, lediglich zu Patienten mit Usher 1D (Nishio and Usami, 2017). Die Ergebnisse für EAS sind positiv (Usami et al., 2012) beschrieben.

### 4.3 CI-Performance: Resultate

Im vorliegenden Vergleich der Gene bezüglich des postoperativen Sprachtests zeigten sich für die Gene *ACTG1*, *KCNQ4*, *GIPC3* und *GJB2* sehr gute (oberhalb der oberen Quartile), für die Gene *MYO7A*, *LOXHD1*, *PTPRQ*, *CDH23*, *TFAP2A*, *COL9A3*, *TMPRSS3*, *ADGRV1* und *TJP2* dagegen eher schlechte postoperative Hörresultate (unterhalb der unteren Quartile). Für viele Gene konnten keine vergleichbaren Auswertungen zum Sprachverstehen mit CI gefunden werden. (Pubmed-Suche: „(Gen)“, „chochlear implantation“, Zugriff: 09.11.2017), dazu gehören *MYO7A*, *TECTA*, *KCNQ4*, *GIPC3*, *WHRN*, *MYO1A*, *COL4A3*, *MYH14*, *COL11A2*, *COL11A1*, *COL2A1*, *EYA4*, *PAX3*, *DIAPH1*, *WFS1*, *SMPX*, *NLRP3*, *CACNA1D*, *PTPRQ*, *TFAP2*, *COL9A3*, *ADGRV1* und *TJP2*. Dies betrifft auch die hier näher beschriebenen, weil recht häufigen Gene *MYO7A* und *TECTA*. Für die anderen in dieser Arbeit näher beschriebenen Gene, sind wie bereits zuvor

erläutert (vgl. Kapitel 4.2.3.1-4.2.3.7), gute Ergebnisse in der Literatur beschrieben. Nur bei *TMPRSS3* liegen widersprüchliche Ergebnisse vor.

Bestätigt werden konnten sehr gute postoperative Sprachtestungen bei Patienten mit Mutationen in *COCH* (Vermeire et al., 2006, Parzefall et al., 2017), die hier über dem Median lagen. Für *ACTG1* waren bereits gute Resultate mit EAS (Miyagawa et al., 2015b) bekannt. Nur mit CI erreichte diese Patientengruppe auch ein gutes Hörverstehen. Für einige Gene ist bereits eine gute Hörleistung mit Implantat bekannt. Dazu gehören die Gene *LOXHD1* (Eppsteiner et al., 2012), *SCL26A4* (van Nierop et al., 2016, Mey et al., 2016, Fahy et al., 2001, Wu et al., 2011, Wu et al., 2015, Yan et al., 2013) und *USH2A* (Hartel et al., 2017). Die vorliegende Arbeit zeigte jedoch mittelmäßige bis schlechte Resultate. *LOXHD1* zählte sogar zu den Gruppen mit dem schlechtesten Outcome. Bei anderen Patientengruppen, für die bisher kein großer Nutzen durch CIs zu verzeichnen ist, lagen hier sehr vielversprechende Ergebnisse vor. So zeigten Studien für Patienten mit *POU3F4* - (Moteki et al., 2015b, Stankovic et al., 2010) kaum und für MYH9 – Mutation (Pecci et al., 2014, Hildebrand et al., 2006) nur bedingt ein gutes Hörverständnis. Hier ergaben die Freiburger Einsilber 65 dB jedoch  $\geq 70\%$  im Median und waren damit sehr gut.

#### **4.3.1 Statistischer Vergleich der näher betrachteten Gene**

Die statistische Auswertung zeigte eine signifikant bessere CI-Performance bei Patienten mit *GJB2*- bedingter Schwerhörigkeit als für Patienten mit betroffenem *CDH23* oder *TMPRSS3*. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse (Abdurehim et al., 2017) von 18 Studien bestätigte zwar ein signifikant besseres postoperatives Abschneiden von Patienten mit *GJB2*-Mutation in Sprach- und Satztests bezüglich anderen, umweltbedingten Ursachen. Gegenüber anderen genetischen Formen von Schwerhörigkeit sei jedoch keine bessere Prognose anzunehmen. Vergleiche zwischen den Ergebnissen von Patientengruppen *SCL26A4* und *GJB2* wiesen jedoch einen Vorteil zu Gunsten der *GJB2*-Gruppe auf (Yan et al., 2013). Im konkreten Vergleich einzelner Gengruppen sind demnach Unterschiede in der postoperativen Hörwahrnehmung ersichtlich. Aufgrund der kleinen Gruppengrößen ließen sich statistisch keine weiteren

signifikanten Unterschiede ermitteln. Bei Patienten mit mutiertem *MYO15A*, *MYO7A*, *MYO6* und *TECTA* lag die Sprachverständlichkeit mit Implantat um den Median. Hier ließen sich keine eindeutigen Unterschiede erkennen. Diese Patienten schnitten in den Sprachtests besser ab als Patienten mit betroffenem *CDH23* und *TMPRSS3*-Gen.

#### **4.3.2 Spiralganglion-Hypothese**

Die von Eppsteiner et al. (Eppsteiner et al., 2012) postulierte Spiralganglion-Hypothese besagt, dass Mutationen von im Spiralganglion exprimierten Genen bei den Patienten zu schlechteren Hörergebnissen führen als Mutationen die z.B. Haarzellen betreffen (vgl. Kapitel 1.3.3). So waren für *TMPRSS3* auch in dieser Arbeit schlechte Resultate zu verzeichnen. Betrachtet man die 8 Gene, deren Träger ein schlechtes medianes Hörverstehen (<40%) erzielen, werden nur zwei im Spiralganglion exprimiert (*TMPRSS2*, *CDH23*). Für die Gene *EYA4*, *GIPC3*, *KCNQ4*, *MYH9*, *PAX3*, *SLC26A4*, *WFS1* und *NLRP3*, die ebenfalls das Spiralganglion betreffen (Smith and Camp, 2017, Nishio et al., 2015), zeigten Patienten gute Ergebnisse (>50% im Median). Die Gene *GIPC3* und *KCNQ4* gehörten sogar zu den besten Patientengruppen. *MYH9* zeigt nur eine geringe Expression im Spiralganglion (Mhatre et al., 2006). Für *KCNQ4* ist zudem eine Expression in der aufsteigenden Hörbahn beschrieben, sodass eine zentrale Komponente (Kharkovets et al., 2000) angenommen werden kann. Auch für *GIPC3* (Charizopoulou et al., 2011), *SLC26A4* (Yoshino et al., 2006), *WFS1* (Cryns et al., 2003) und *TMPRSS3* (Guipponi et al., 2002) ist die Expression im Spiralganglion bekannt. Bei *NLRP3* ist eine besonders starke Expression im Spiralganglion (Chen et al., 2016) gezeigt worden. Außerdem beschrieben Nishio et al (Nishio et al., 2017) für Gene urächlich für syndromale Hörstörungen (*CDH23*, *CLPP*, *HARS2*, *HSD17B4*, *LARS2*, *POLR1C*, *POLR1A*, *NDP*, *KAL*, *EDN3*, *SNAI2*, *COL4A3*, *SEMA3E*, *COL9A1*, *CIB2*, *CLRN1*, *PCDH15*, *USH1C*, *USH2A*, *WHRN*, *WFS1*) eine starke Expression im Spiralganglion von Mäusen. Doch auch für die Gene *COL4A3*, *USH2A* und *WHRN* zeigten die Patienten gute Resultate (*COL4A3* 72,5%, *USH2A* 55% und *WHRN* 77,5%).

Für *USH2A* (Hartel et al., 2017) und *SCL26A4* (Wu et al., 2011, Wu et al., 2015, Yan et al., 2013, van Nierop et al., 2016, Mey et al., 2016, Fahy et al., 2001) sind außerdem in der Literatur gute Hörergebnisse mit CI beschrieben. Bei mutiertem *TMPRSS3* (Battelino et al., 2016, Miyagawa et al., 2015c, Miyagawa et al., 2013b, Eppsteiner et al., 2012, Weegerink et al., 2011, Elbracht et al., 2007) oder *MYO9* (Pecci et al., 2014, Hildebrand et al., 2006) liegen widersprüchliche Auswertungen vor.

Dass ein intaktes Spiralganglion ein Prädiktionsfaktor für das CI-Outcome (McClellan et al., 2014) ist, wurde in Studien gezeigt. Auch die Relevanz entsprechender Gene für das postoperative Hörresultat bei postlingual ertaubten und im Erwachsenenalter mit CI versorgten Patienten (Shearer et al., 2017a) konnte kürzlich nachgewiesen werden. Beim Vergleich der Kontrollgruppe (Median= 70%) und SG-Gruppe nach (Smith and Camp, 2017, Nishio et al., 2015) (Median= 65%) ergab sich hinsichtlich der CI-Performance kein signifikanter Unterschied ( $\text{Chi-Quadrat}(2) = 3,3019, p < .0692$ ). Unter der Einbeziehung der Gene aus dem Mausversuch (Nishio et al., 2017) ergab sich ein signifikanter Unterschied ( $\text{Chi-Quadrat}(2) = 4,3785, p < .0364$ ). Betrachtet man allerdings die Verteilung der Werte, ist dieses Ergebnis vermutlich auf die häufig vertretenen Gene *CDH23* und *TMPRSS3* zurückzuführen. Deren Einfluss war mit 28% Anteil sehr hoch. Die schlechten Ergebnisse bei Patienten mit Mutationen in diesen Genen, beeinflussen die Verwertbarkeit des Ergebnisses negativ. Die Verallgemeinerung, dass Mutationen in Gene die das Spiralganglion betreffen bei den Patienten zu einer schlechten CI-Performance führen ergab sich hier nicht. Es ist anzunehmen, dass das jeweilig mutierte Gen einen größeren Einfluss auf das individuelle Ergebnis der Patienten hat und somit ein wichtigerer prognostischer Faktor ist als alleinig die Expression im Spiralganglion.

#### **4.4 Die unklare genetische Diagnose**

Für Patienten mit vielen Mutationen in unterschiedlichen Genen stellt sich die Frage, ob die Ertaubung einen di- oder polygenischen Ursprung hat, also die verschiedenen Defekte im Zusammenspiel zur Ertaubung führen. Für die

Diagnostikerggebnisse von 229 Patienten („unklar“, „eher ursächlich“ und „höchstwahrscheinlich ursächlich“) betrug die Aufklärungsrate im Schnitt 67,3%. Bei nur einem betroffenen Gen lag sie mit 85,7% deutlich höher. Die Aufklärungsrate bei Patienten mit mehr als 3 betroffenen Genen lag hier weitgehend unter 50%. Meist betraf dies heterozygote Veränderungen für autosomal dominante vererbte Schwerhörigkeit, die „unklar“ blieb, und heterozygote Veränderungen in autosomal rezessiven Erbgängen. Alleine konnte jede einzelne i.d.R. nicht ursächlich sein. Ob sich mehrere Mutationen gegenseitig negativ beeinflussen, ist nicht klar. Es wurden bereits digenische Vererbungsmechanismen (Liu et al., 2009) beschrieben. Auch polygenische Vererbungsmechanismen stehen zur Diskussion. So wurde bei einem Geschwisterpaar mit Pendred-Syndrom die Beteiligung von 4 heterozygot betroffenen Genen, *SLC26A4*, *GJB2*, *SCARB2* und *DUOX2* (Chow et al., 2017) gezeigt. Außerdem wird für altersbedingten Hörverlust eine große Bedeutung polygenischer Mechanismen unter Beteiligung eher seltenerer Schwerhörigkeitsgene (Fransen et al., 2015) angenommen. In der vorliegenden Auswertung kann somit unter den unklar bewerteten Fällen di- und polygenische Vererbung und daher ein höherer Anteil an genetischer Schwerhörigkeit unter den Probanden angenommen werden.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Inzwischen sind über 150 Gene im Zusammenhang mit hereditärer Schwerhörigkeit beschrieben. Die Ausprägung des Phänotyps genetischer Schwerhörigkeit (Hörvermögen, Beginn, Progredienz, assoziierte Symptome) ist in Abhängigkeit vom Genotyp sehr heterogen. Auch die Sprachverständlichkeit mit Cochlea Implantat (CI) ist für die einzelnen Gene unterschiedlich. Ob die Expressionsorte der Gene, wie zum Beispiel das Spiralganglion und der Hörnerv, einen Einfluss darauf haben, wird diskutiert. Die Hochdurchsatzsequenzierung lässt die genetische Diagnostik in sogenannten Panel-Untersuchungen zu.

In dieser Arbeit wurde eine Datenbank zur Phänotyp-Genotyp-Korrelation und zum klinischen Gebrauch entworfen. Für die optimale Betreuung von Patienten mit Cochlea-Implantat ist ein Überblick über die Anamnese, Implantation und Diagnostikergebnisse nötig. Die Datenbank wurde aus 24 einzelnen Tabellen aufgebaut, die über den Primärschlüssel „Patientennummer“ untereinander verknüpft sind. In Abfragen und Auswertungen können alle Datensätze losgekoppelt von persönlichen Patientendaten über die Patientennummer betrachtet werden und somit anonymisiert ausgewertet werden. Das Formularblatt stellt eine benutzerfreundliche Eingabemaske für den klinischen Gebrauch dar. Die Auswertung erfolgte in Excel13 und JMP13. Da die Inhalte weiterhin verknüpft bleiben, werden die Daten mit jeder Änderung in der Datenbank aktualisiert. Auch Auswertungen zu anderen Fragestellungen sind möglich.

Im Weiteren wurde ein Kollektiv von 284 schwerhörigen Patienten für die retrospektive Analyse auf genetische Schwerhörigkeit ausgewählt. Bei über 80% der Patienten fanden sich Mutationen, die mit Schwerhörigkeit in Verbindung stehen. Davon litten 54% unter einer hereditären Form der Schwerhörigkeit. Beteiligt waren 50 verschiedene Gene. Die genetischen Befunde wurden nach Häufigkeit ausgewertet und die häufigsten Gene (*GJB2* 17%, *MYO7A* 8%, *MYO15A* 7%, *TECTA* 6% und *MYO6* 3%) mit klinischem Verlauf, mit den audiologischen Befunden und der CI-Performance korreliert. Im klinischen Verlauf zeigte sich für die autosomal rezessiven Erbgänge von *GJB2* (DFNB1A) und *MYO7A* (DFNB2) eine bei Geburt einsetzende Hörminderung mit

prälingualer Ertaubung, bei Patienten mit *MYO15A*-Mutation (DFNB3) ein variabler Beginn mit langsam progredientem Verlauf. Der klinische Verlauf von den autosomal dominanten Erbgängen *MYO7A* (DFNA11), *TECTA* (DFNA8/DFNA12) und *MYO6* (DFNA22) zeigte einen späteren Beginn der Hörminderung und ein höheres Alter bei Ertaubung. Für Patienten mit Mutationen in Genen mit autosomal dominantem Erbgang konnte ein statistisch signifikant höheres Ertaubungsalter nachgewiesen werden, Unterschiede in der Sprachverständlichkeit mit CI bestanden zwischen den verschiedenen Vererbungsmechanismen nicht.

Für die statistische Auswertung der Hörleistung wurden Einsilber des Freiburger Sprachverständlichkeitstests bei 65 dB verwendet. Alle CI-Patienten mit hereditärer Schwerhörigkeit zeigten im Median 70% Einsilberdiskrimination. Besonders gute Sprachverständlichkeit mit CI zeigen Patienten mit Mutationen in den Genen *ACTG1*, *KCNQ4*, *GIPC3*, *GJB2*, *COL11A1* und *COL11A2* (Median  $\geq 80\%$ ). Sie lagen damit bei bzw. über der oberen Quartile (80%). Bei Patienten mit Mutation von *MYO15A*, *TECTA* und *MYO6* lag die Sprachverständlichkeit um den Median. Patienten mit Mutationen in *MYO7A*, *LOXHD1*, *PTPRQ*, *CDH23*, *TFAP2A*, *COL9A3*, *TMPRSS3*, *ADGRV1* und *TJP2* lagen bei der Sprachverständlichkeit unter der unteren Quartile (40%). Davon werden *TMPRSS3* und *CDH23* im Spiralganglion exprimiert. Patienten mit Mutationen in Genen, die das Spiralganglion oder den Hörnerven betreffen, zeigten im Vergleich schlechtere Sprachverständlichkeit für Einsilber. Dies ergab sich vor allem aus dem hohen Anteil von *TMPRSS3* und *CDH23* (28%). Andere im Spiralganglion exprimierte Gene ließen nicht den Schluss für eine negative Auswirkung auf den Behandlungserfolg mit CIs zu und die Patienten wiesen gute Ergebnisse in der Sprachverständlichkeit mit CI auf.

Zusammenfassend zeigte die Versorgung mit CI für die häufigsten Gene *GJB2*, *MYO15A*, *TECTA*, und *MYO6* gute Ergebnisse. Bei *MYO7A*-Patienten hingegen war die CI-Performance unterdurchschnittlich. Des Weiteren weisen die Ergebnisse daraufhin, dass der Expressionsort alleine nicht auf die CI-Performance schließen lässt, sondern jedes Gen einen eigenen prognostischen Faktor für die Implantation darstellt.



## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- ABDUREHIM, Y., LEHMANN, A. & ZEITOUNI, A. G. 2017. Predictive Value of GJB2 Mutation Status for Hearing Outcomes of Pediatric Cochlear Implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 157, 16-24.
- ADVANCED BIONICS-HOMEPAGE. 2017. *What is a Cochlear Implant?* [Online]. <https://www.advancedbionics.com/content/advancedbionics/com/en/home/about-cochlear-implants/what-is-a-cochlear-implant-system.html>. [Accessed 03.09. 2017].
- AHMED, H., SHUBINA-OLEINIK, O. & HOLT, J. R. 2017. Emerging Gene Therapies for Genetic Hearing Loss. *J Assoc Res Otolaryngol*.
- ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN (AWMF). 2012. *S2k-Leitlinie: Cochlea-Implantat Versorgung und zentral-auditorische Implantate* [Online]. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-071l\\_S2k\\_Cochlea\\_Implant\\_Versorgung\\_2012-05\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-071l_S2k_Cochlea_Implant_Versorgung_2012-05_01.pdf). [Accessed 07.03. 2017].
- BADEMCI, G., FOSTER, J., 2ND, MAHDIEH, N., BONYADI, M., DUMAN, D., CENGIZ, F. B., MENENDEZ, I., DIAZ-HORTA, O., SHIRKAVAND, A., ZEINALI, S., SUBASIOGLU, A., TOKGOZ-YILMAZ, S., HUESCA-HERNANDEZ, F., DE LA LUZ ARENAS-SORDO, M., DOMINGUEZ-ABURTO, J., HERNANDEZ-ZAMORA, E., MONTENEGRO, P., PAREDES, R., MORETA, G., VINUEZA, R., VILLEGAS, F., MENDOZA-BENITEZ, S., GUO, S., BOZAN, N., TOS, T., INCESULU, A., SENNAROGLU, G., BLANTON, S. H., OZTURKMEN-AKAY, H., YILDIRIM-BAYLAN, M. & TEKIN, M. 2016. Comprehensive analysis via exome sequencing uncovers genetic etiology in autosomal recessive nonsyndromic deafness in a large multiethnic cohort. *Genet Med*, 18, 364-71.
- BALCIUNIENE, J., DAHL, N., BORG, E., SAMUELSSON, E., KOISTI, M. J., PETTERSSON, U. & JAZIN, E. E. 1998. Evidence for digenic inheritance of nonsyndromic hereditary hearing loss in a Swedish family. *Am J Hum Genet*, 63, 786-93.
- BALCIUNIENE, J., DAHL, N., JALONEN, P., VERHOEVEN, K., VAN CAMP, G., BORG, E., PETTERSSON, U. & JAZIN, E. E. 1999. Alpha-tectorin involvement in hearing disabilities: one gene--two phenotypes. *Hum Genet*, 105, 211-6.
- BASHIR, R., FATIMA, A. & NAZ, S. 2012. Prioritized sequencing of the second exon of MYO15A reveals a new mutation segregating in a Pakistani family with moderate to severe hearing loss. *Eur J Med Genet*, 55, 99-102.
- BATTELINO, S., KLANCAR, G., KOVAC, J., BATTELINO, T. & TREBUSAK PODKRAJSEK, K. 2016. TMPRSS3 mutations in autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 273, 1151-4.
- BISKUP, S. 2010. Next generation sequencing in genetic diagnostics. *LaboratoriumsMedizin*, 34, -.
- BÖHME, G. & WELZL-MÜLLER, K. 1998. *Audiometrie : Hörprüfungen im Erwachsenen- und Kindesalter; ein Lehrbuch*, Bern [u.a.], Huber.

- BONNE-TAMIR, B., DESTEFANO, A. L., BRIGGS, C. E., ADAIR, R., FRANKLYN, B., WEISS, S., KOROSTISHEVSKY, M., FRYDMAN, M., BALDWIN, C. T. & FARRER, L. A. 1996. Linkage of congenital recessive deafness (gene DFNB10) to chromosome 21q22.3. *Am J Hum Genet*, 58, 1254-9.
- BORK, J. M., PETERS, L. M., RIAZUDDIN, S., BERNSTEIN, S. L., AHMED, Z. M., NESS, S. L., POLOMENO, R., RAMESH, A., SCHLOSS, M., SRISAILPATHY, C. R., WAYNE, S., BELLMAN, S., DESMUKH, D., AHMED, Z., KHAN, S. N., KALOUSTIAN, V. M., LI, X. C., LALWANI, A., RIAZUDDIN, S., BITNER-GLINDZICZ, M., NANCE, W. E., LIU, X. Z., WISTOW, G., SMITH, R. J., GRIFFITH, A. J., WILCOX, E. R., FRIEDMAN, T. B. & MORELL, R. J. 2001. Usher syndrome 1D and nonsyndromic autosomal recessive deafness DFNB12 are caused by allelic mutations of the novel cadherin-like gene CDH23. *Am J Hum Genet*, 68, 26-37.
- BRAND, Y., SENN, P., KOMPIS, M., DILLIER, N. & ALLUM, J. H. 2014. Cochlear implantation in children and adults in Switzerland. *Swiss Med Wkly*, 144, w13909.
- BRAUN, K., FRIESE, N., DOFEK, S., FEHR, S., BISKUP, S. & TROPITZSCH, A. 2016. Molekulargenetische Diagnostik im MYO15A Gen - Phänotyp-Genotyp Korrelation und Ergebnisse nach Cochlea Implantation. *GMS Current Posters in Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*, 12.
- BROWNSTEIN, Z., FRIEDMAN, L. M., SHAHIN, H., ORON-KARNI, V., KOL, N., ABU RAYYAN, A., PARZEFALL, T., LEV, D., SHALEV, S., FRYDMAN, M., DAVIDOV, B., SHOHAT, M., RAHILE, M., LIEBERMAN, S., LEVY-LAHAD, E., LEE, M. K., SHOMRON, N., KING, M. C., WALSH, T., KANAAN, M. & AVRAHAM, K. B. 2011. Targeted genomic capture and massively parallel sequencing to identify genes for hereditary hearing loss in Middle Eastern families. *Genome Biol*, 12, R89.
- CAPORASO, J. G., LAUBER, C. L., WALTERS, W. A., BERG-LYONS, D., HUNTLEY, J., FIERER, N., OWENS, S. M., BETLEY, J., FRASER, L., BAUER, M., GORMLEY, N., GILBERT, J. A., SMITH, G. & KNIGHT, R. 2012. Ultra-high-throughput microbial community analysis on the Illumina HiSeq and MiSeq platforms. *ISME J*, 6, 1621-4.
- CEGAT-HOME PAGE. 2017. *CeGaT-Panel für Schwerhörigkeit* [Online]. <http://www.cegat.de/diagnostik/panel-diagnostik/schwerhoerigkeit/>. [Accessed 03.09.2017 2017].
- CENGİZ, F. B., DUMAN, D., SIRMACI, A., TOKGOZ-YILMAZ, S., ERBEK, S., OZTURKMEN-AKAY, H., INCESULU, A., EDWARDS, Y. J., OZDAG, H., LIU, X. Z. & TEKIN, M. 2010. Recurrent and private MYO15A mutations are associated with deafness in the Turkish population. *Genet Test Mol Biomarkers*, 14, 543-50.
- CHAIB, H., PLACE, C., SALEM, N., DODE, C., CHARDENOUX, S., WEISSENBACH, J., EL ZIR, E., LOISELET, J. & PETIT, C. 1996. Mapping of DFNB12, a gene for a non-syndromal autosomal recessive deafness, to chromosome 10q21-22. *Hum Mol Genet*, 5, 1061-4.
- CHAN, D. K. & CHANG, K. W. 2014. GJB2-associated hearing loss: systematic review of worldwide prevalence, genotype, and auditory phenotype. *Laryngoscope*, 124, E34-53.

- CHARIZOPOULOU, N., LELLI, A., SCHRADERS, M., RAY, K., HILDEBRAND, M. S., RAMESH, A., SRISAILAPATHY, C. R., OOSTRIK, J., ADMIRAAL, R. J., NEELY, H. R., LATOCHE, J. R., SMITH, R. J., NORTHUP, J. K., KREMER, H., HOLT, J. R. & NOBEN-TRAUTH, K. 2011. Gipc3 mutations associated with audiogenic seizures and sensorineural hearing loss in mouse and human. *Nat Commun*, 2, 201.
- CHEN, P., HE, L., PANG, X., WANG, X., YANG, T. & WU, H. 2016. NLRP3 Is Expressed in the Spiral Ganglion Neurons and Associated with Both Syndromic and Nonsyndromic Sensorineural Deafness. *Neural Plast*, 2016, 3018132.
- CHOW, Y. P., ABDUL MURAD, N. A., MOHD RANI, Z., KHOO, J. S., CHONG, P. S., WU, L. L. & JAMAL, R. 2017. Exome sequencing identifies SLC26A4, GJB2, SCARB2 and DUOX2 mutations in 2 siblings with Pendred syndrome in a Malaysian family. *Orphanet J Rare Dis*, 12, 40.
- CLARK, G. M. 2013. The multichannel cochlear implant for severe-to-profound hearing loss. *Nat Med*, 19, 1236-9.
- COCHLEAR-HOMEPAGE. 2017. *Wie es funktioniert* [Online]. <http://www.cochlear.com/wps/wcm/connect/de/startseite/unsere-produkte/cochlea-implantate/wie-es-funktioniert>. [Accessed 03.09. 2017].
- COLLINS, F. S., GREEN, E. D., GUTTMACHER, A. E., GUYER, M. S. & INSTITUTE, U. S. N. H. G. R. 2003. A vision for the future of genomics research. *Nature*, 422, 835-47.
- CRYNS, K., THYS, S., VAN LAER, L., OKA, Y., PFISTER, M., VAN NASSAUW, L., SMITH, R. J., TIMMERMANS, J. P. & VAN CAMP, G. 2003. The WFS1 gene, responsible for low frequency sensorineural hearing loss and Wolfram syndrome, is expressed in a variety of inner ear cells. *Histochem Cell Biol*, 119, 247-56.
- DAHL, H. H., TOBIN, S. E., POULAKIS, Z., RICKARDS, F. W., XU, X., GILLAM, L., WILLIAMS, J., SAUNDERS, K., CONE-WESSON, B. & WAKE, M. 2006. The contribution of GJB2 mutations to slight or mild hearing loss in Australian elementary school children. *J Med Genet*, 43, 850-5.
- DENOYELLE, F., MARLIN, S., WEIL, D., MOATTI, L., CHAUVIN, P., GARABEDIAN, E. N. & PETIT, C. 1999. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling. *Lancet*, 353, 1298-303.
- DONAUDY, F., FERRARA, A., ESPOSITO, L., HERTZANO, R., BEN-DAVID, O., BELL, R. E., MELCHIONDA, S., ZELANTE, L., AVRAHAM, K. B. & GASPARINI, P. 2003. Multiple mutations of MYO1A, a cochlear-expressed gene, in sensorineural hearing loss. *Am J Hum Genet*, 72, 1571-7.
- DUZKALE, H., SHEN, J., MCLAUGHLIN, H., ALFARES, A., KELLY, M. A., PUGH, T. J., FUNKE, B. H., REHM, H. L. & LEBO, M. S. 2013. A systematic approach to assessing the clinical significance of genetic variants. *Clin Genet*, 84, 453-63.
- EISENBERGER, T., DI DONATO, N., BAIG, S. M., NEUHAUS, C., BEYER, A., DECKER, E., MURBE, D., DECKER, C., BERGMANN, C. & BOLZ, H. J. 2014. Targeted and genomewide NGS data disqualify mutations in

- MYO1A, the "DFNA48 gene", as a cause of deafness. *Hum Mutat*, 35, 565-70.
- ELBRACHT, M., SENDEREK, J., EGGERMANN, T., THURMER, C., PARK, J., WESTHOFEN, M. & ZERRES, K. 2007. Autosomal recessive postlingual hearing loss (DFNB8): compound heterozygosity for two novel TMPRSS3 mutations in German siblings. *J Med Genet*, 44, e81.
- EPPSTEINER, R. W., SHEARER, A. E., HILDEBRAND, M. S., DELUCA, A. P., JI, H., DUNN, C. C., BLACK-ZIEGELBEIN, E. A., CASAVANT, T. L., BRAUN, T. A., SCHEETZ, T. E., SCHERER, S. E., HANSEN, M. R., GANTZ, B. J. & SMITH, R. J. 2012. Prediction of cochlear implant performance by genetic mutation: the spiral ganglion hypothesis. *Hear Res*, 292, 51-8.
- ESHRAHGI, A. A., NAZARIAN, R., TELISCHI, F. F., RAJGURU, S. M., TRUY, E. & GUPTA, C. 2012. The cochlear implant: historical aspects and future prospects. *Anat Rec (Hoboken)*, 295, 1967-80.
- FAHY, C. P., CARNEY, A. S., NIKOLOPOULOS, T. P., LUDMAN, C. N. & GIBBIN, K. P. 2001. Cochlear implantation in children with large vestibular aqueduct syndrome and a review of the syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 59, 207-15.
- FINK, N. E., WANG, N. Y., VISAYA, J., NIPARKO, J. K., QUITTNER, A., EISENBERG, L. S., TOBEY, E. A. & TEAM, C. I. 2007. Childhood Development after Cochlear Implantation (CDaCI) study: design and baseline characteristics. *Cochlear Implants Int*, 8, 92-116.
- FRANSEN, E., BONNEUX, S., CORNEVEAUX, J. J., SCHRAUWEN, I., DI BERARDINO, F., WHITE, C. H., OHMEN, J. D., VAN DE HEYNING, P., AMBROSETTI, U., HUENTELMAN, M. J., VAN CAMP, G. & FRIEDMAN, R. A. 2015. Genome-wide association analysis demonstrates the highly polygenic character of age-related hearing impairment. *Eur J Hum Genet*, 23, 110-5.
- FRIEDMAN, T. B., LIANG, Y., WEBER, J. L., HINNANT, J. T., BARBER, T. D., WINATA, S., ARHYA, I. N. & ASHER, J. H., JR. 1995. A gene for congenital, recessive deafness DFNB3 maps to the pericentromeric region of chromosome 17. *Nat Genet*, 9, 86-91.
- FRIESE, N., BRAUN, K., MULLER, M. & TROPITZSCH, A. 2015. [Personalized medicine in otology. The role of genetic diagnostics in patients with hearing impairment]. *HNO*, 63, 428-33.
- GROSS, M., FINCKH-KRAMER, U. & SPORMANN-LAGODZINSKI, M. 2000. [Congenital hearing disorders in children. 1: Acquired hearing disorders]. *HNO*, 48, 879-86.
- GUILFORD, P., AYADI, H., BLANCHARD, S., CHAIB, H., LE PASLIER, D., WEISSENBACH, J., DRIRA, M. & PETIT, C. 1994. A human gene responsible for neurosensory, non-syndromic recessive deafness is a candidate homologue of the mouse sh-1 gene. *Hum Mol Genet*, 3, 989-93.
- GUIPPONI, M., VUAGNIAUX, G., WATTENHOFER, M., SHIBUYA, K., VAZQUEZ, M., DOUGHERTY, L., SCAMUFFA, N., GUIDA, E., OKUI, M., ROSSIER, C., HANCOCK, M., BUCHET, K., REYMOND, A., HUMMLER, E., MARZELLA, P. L., KUDOH, J., SHIMIZU, N., SCOTT, H. S.,

- ANTONARAKIS, S. E. & ROSSIER, B. C. 2002. The transmembrane serine protease (TMPRSS3) mutated in deafness DFNB8/10 activates the epithelial sodium channel (ENaC) in vitro. *Hum Mol Genet*, 11, 2829-36.
- HAHLBROCK, K.-H. 1957. *Sprachaudiometrie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- HARTEL, B. P., VAN NIEROP, J. W. I., HUINCK, W. J., ROTTEVEEL, L. J. C., MYLANUS, E. A. M., SNIK, A. F., KUNST, H. P. M. & PENNING, R. J. E. 2017. Cochlear Implantation in Patients With Usher Syndrome Type IIa Increases Performance and Quality of Life. *Otol Neurotol*, 38, e120-e127.
- HERISANU, I. T., HOTH, S. & PRAETORIUS, M. 2016. [The Heidelberg CI database module : Quality control in hearing restoration with cochlear implants]. *HNO*, 64, 891-896.
- HILDEBRAND, M. S., DE SILVA, M. G., GARDNER, R. J., ROSE, E., DE GRAAF, C. A., BAHLO, M. & DAHL, H. H. 2006. Cochlear implants for DFNA17 deafness. *Laryngoscope*, 116, 2211-5.
- HILDEBRAND, M. S., THORNE, N. P., BROMHEAD, C. J., KAHRIZI, K., WEBSTER, J. A., FATTAHI, Z., BATAEJAD, M., KIMBERLING, W. J., STEPHAN, D., NAJMABADI, H., BAHLO, M. & SMITH, R. J. 2010. Variable hearing impairment in a DFNB2 family with a novel MYO7A missense mutation. *Clin Genet*, 77, 563-71.
- HILGERT, N., SMITH, R. J. & VAN CAMP, G. 2009. Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: which ones should be analyzed in DNA diagnostics? *Mutat Res*, 681, 189-96.
- HILGERT, N., TOPSAKAL, V., VAN DINTHER, J., OFFECIERS, E., VAN DE HEYNING, P. & VAN CAMP, G. 2008. A splice-site mutation and overexpression of MYO6 cause a similar phenotype in two families with autosomal dominant hearing loss. *Eur J Hum Genet*, 16, 593-602.
- HOLLAND, M. G., CAMBIE, E. & KLOEPFER, W. 1972. An evaluation of genetic carriers of Usher's syndrome. *Am J Ophthalmol*, 74, 940-7.
- HUANG, S., HUANG, B., WANG, G., YUAN, Y. & DAI, P. 2015. The Relationship between the p.V37I Mutation in GJB2 and Hearing Phenotypes in Chinese Individuals. *PLoS One*, 10, e0129662.
- HUCULAK, C., BRUYERE, H., NELSON, T. N., KOZAK, F. K. & LANGLOIS, S. 2006. V37I connexin 26 allele in patients with sensorineural hearing loss: evidence of its pathogenicity. *Am J Med Genet A*, 140, 2394-400.
- KANTARCI, H., EDLUND, R. K., GROVES, A. K. & RILEY, B. B. 2015. Tfap2a promotes specification and maturation of neurons in the inner ear through modulation of Bmp, Fgf and notch signaling. *PLoS Genet*, 11, e1005037.
- KHARKOVETS, T., HARDELIN, J. P., SAFIEDDINE, S., SCHWEIZER, M., EL-AMRAOUI, A., PETIT, C. & JENTSCH, T. J. 2000. KCNQ4, a K<sup>+</sup> channel mutated in a form of dominant deafness, is expressed in the inner ear and the central auditory pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 4333-8.
- KIM, A. R., CHANG, M. Y., KOO, J. W., OH, S. H. & CHOI, B. Y. 2015. Novel TECTA mutations identified in stable sensorineural hearing loss and their clinical implications. *Audiol Neurootol*, 20, 17-25.
- KIRSCHHOFER, K., KENYON, J. B., HOOVER, D. M., FRANZ, P., WEIPOLTSHAMMER, K., WACHTLER, F. & KIMBERLING, W. J. 1998. Autosomal-dominant, prelingual, nonprogressive sensorineural hearing

- loss: localization of the gene (DFNA8) to chromosome 11q by linkage in an Austrian family. *Cytogenet Cell Genet*, 82, 126-30.
- KUMAR, P., HENIKOFF, S. & NG, P. C. 2009. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc*, 4, 1073-81.
- LANDRUM, M. J., LEE, J. M., BENSON, M., BROWN, G., CHAO, C., CHITIPIRALLA, S., GU, B., HART, J., HOFFMAN, D., HOOVER, J., JANG, W., KATZ, K., OVETSKY, M., RILEY, G., SETHI, A., TULLY, R., VILLAMARIN-SALOMON, R., RUBINSTEIN, W. & MAGLOTT, D. R. 2016. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic Acids Res*, 44, D862-8.
- LEE, Y. J., PARK, D., KIM, S. Y. & PARK, W. J. 2003. Pathogenic mutations but not polymorphisms in congenital and childhood onset autosomal recessive deafness disrupt the proteolytic activity of TMPRSS3. *J Med Genet*, 40, 629-31.
- LEHNHARDT, E. & HESSE, G. (eds.) 2009. *Praxis der Audiometrie : 8 Tabellen*, Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- LEK, M., KARCZEWSKI, K. J., MINIKEL, E. V., SAMOCHA, K. E., BANKS, E., FENNEL, T., O'DONNELL-LURIA, A. H., WARE, J. S., HILL, A. J., CUMMINGS, B. B., TUKIAINEN, T., BIRNBAUM, D. P., KOSMICKI, J. A., DUNCAN, L. E., ESTRADA, K., ZHAO, F., ZOU, J., PIERCE-HOFFMAN, E., BERGHOUT, J., COOPER, D. N., DEFLAUX, N., DEPRISTO, M., DO, R., FLANNICK, J., FROMER, M., GAUTHIER, L., GOLDSTEIN, J., GUPTA, N., HOWRIGAN, D., KIEZUN, A., KURKI, M. I., MOONSHINE, A. L., NATARAJAN, P., OROZCO, L., PELOSO, G. M., POPLIN, R., RIVAS, M. A., RUANO-RUBIO, V., ROSE, S. A., RUDERFER, D. M., SHAKIR, K., STENSON, P. D., STEVENS, C., THOMAS, B. P., TIAO, G., TUSIE-LUNA, M. T., WEISBURD, B., WON, H. H., YU, D., ALTSHULER, D. M., ARDISSINO, D., BOEHNKE, M., DANESH, J., DONNELLY, S., ELOSUA, R., FLOREZ, J. C., GABRIEL, S. B., GETZ, G., GLATT, S. J., HULTMAN, C. M., KATHIRESAN, S., LAAKSO, M., MCCARROLL, S., MCCARTHY, M. I., MCGOVERN, D., MCPHERSON, R., NEALE, B. M., PALOTIE, A., PURCELL, S. M., SALEHEEN, D., SCHARF, J. M., SKLAR, P., SULLIVAN, P. F., TUOMILEHTO, J., TSUANG, M. T., WATKINS, H. C., WILSON, J. G., DALY, M. J., MACARTHUR, D. G. & EXOME AGGREGATION, C. 2016. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*, 536, 285-91.
- LENZ, D. R. & AVRAHAM, K. B. 2011. Hereditary hearing loss: from human mutation to mechanism. *Hear Res*, 281, 3-10.
- LEZIROVITZ, K., PARDONO, E., DE MELLO AURICCHIO, M. T., DE CARVALHO, E. S. F. L., LOPES, J. J., ABREU-SILVA, R. S., ROMANOS, J., BATISSOCO, A. C. & MINGRONI-NETTO, R. C. 2008. Unexpected genetic heterogeneity in a large consanguineous Brazilian pedigree presenting deafness. *Eur J Hum Genet*, 16, 89-96.
- LI, W., GUO, L., LI, Y., WU, Q., LI, Q., LI, H. & DAI, C. 2016. A novel recessive truncating mutation in MYO15A causing prelingual sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 81, 92-5.

- LIBURD, N., GHOSH, M., RIAZUDDIN, S., NAZ, S., KHAN, S., AHMED, Z., RIAZUDDIN, S., LIANG, Y., MENON, P. S., SMITH, T., SMITH, A. C., CHEN, K. S., LUPSKI, J. R., WILCOX, E. R., POTOCKI, L. & FRIEDMAN, T. B. 2001. Novel mutations of MYO15A associated with profound deafness in consanguineous families and moderately severe hearing loss in a patient with Smith-Magenis syndrome. *Hum Genet*, 109, 535-41.
- LIU, X. Z., WALSH, J., TAMAGAWA, Y., KITAMURA, K., NISHIZAWA, M., STEEL, K. P. & BROWN, S. D. 1997. Autosomal dominant non-syndromic deafness caused by a mutation in the myosin VIIA gene. *Nat Genet*, 17, 268-9.
- LIU, X. Z., YUAN, Y., YAN, D., DING, E. H., OUYANG, X. M., FEI, Y., TANG, W., YUAN, H., CHANG, Q., DU, L. L., ZHANG, X., WANG, G., AHMAD, S., KANG, D. Y., LIN, X. & DAI, P. 2009. Digenic inheritance of non-syndromic deafness caused by mutations at the gap junction proteins Cx26 and Cx31. *Hum Genet*, 125, 53-62.
- LU, Y., SHEN, Y., WARREN, W. & WALTER, R. 2016. Next Generation Sequencing in Aquatic Models. In: KULSKI, J. K. (ed.) *Next Generation Sequencing - Advances, Applications and Challenges*. Rijeka.
- MARDIS, E. R. 2011. A decade's perspective on DNA sequencing technology. *Nature*, 470, 198-203.
- MARTINI, A. 1996. *European Working Group on Genetics of Hearing Impairment: Infoletter 2. European Commission Directorate, Biomedical and Health Research Programme (HEAR)* [Online]. [http://audiology.unife.it/www.gendeaf.org/hear/infoletters/Info\\_02.PDF](http://audiology.unife.it/www.gendeaf.org/hear/infoletters/Info_02.PDF). [Accessed 06.04. 2017].
- MATHERS, C., SMITH, A. & CONCHA, M. 2000. Global burden of hearing loss in the year 2000. In: ORGANISATION, W. H. (ed.) *Global Burden of Disease*. Geneva.
- MCCLELLAN, J. H., FORMEISTER, E. J., MERWIN, W. H., 3RD, DILLON, M. T., CALLOWAY, N., ISELI, C., BUCHMAN, C. A., FITZPATRICK, D. C. & ADUNKA, O. F. 2014. Round window electrocochleography and speech perception outcomes in adult cochlear implant subjects: comparison with audiometric and biographical information. *Otol Neurotol*, 35, e245-52.
- MEDEL-HOMEPAGE. 2017. *Cochleaimplantate* [Online]. <http://www.medel.com/de/cochlear-implants>. [Accessed 03.09. 2017].
- MELCHIONDA, S., AHITUV, N., BISCEGLIA, L., SOBE, T., GLASER, F., RABIONET, R., ARBONES, M. L., NOTARANGELO, A., DI IORIO, E., CARELLA, M., ZELANTE, L., ESTIVILL, X., AVRAHAM, K. B. & GASPARINI, P. 2001. MYO6, the human homologue of the gene responsible for deafness in Snell's waltzer mice, is mutated in autosomal dominant nonsyndromic hearing loss. *Am J Hum Genet*, 69, 635-40.
- MEY, K., BILLE, M. & CAYE-THOMASEN, P. 2016. Cochlear implantation in Pendred syndrome and non-syndromic enlarged vestibular aqueduct - clinical challenges, surgical results, and complications. *Acta Otolaryngol*, 136, 1064-8.
- MHATRE, A. N., LI, Y., ATKIN, G., MAGHNOUJ, A. & LALWANI, A. K. 2006. Expression of Myh9 in the mammalian cochlea: localization within the stereocilia. *J Neurosci Res*, 84, 809-18.



- MICROSOFT OFFICE-HOMEPAGE. 2013. <https://support.office.com/de-DE/Access> [Online]. [Accessed 12.07. 2017].
- MITTAL, R., NGUYEN, D., PATEL, A. P., DEBS, L. H., MITTAL, J., YAN, D., ESHRAGHI, A. A., VAN DE WATER, T. R. & LIU, X. Z. 2017. Recent Advancements in the Regeneration of Auditory Hair Cells and Hearing Restoration. *Front Mol Neurosci*, 10, 236.
- MIYAGAWA, M., NAITO, T., NISHIO, S. Y., KAMATANI, N. & USAMI, S. 2013a. Targeted exon sequencing successfully discovers rare causative genes and clarifies the molecular epidemiology of Japanese deafness patients. *PLoS One*, 8, e71381.
- MIYAGAWA, M., NISHIO, S. Y., HATTORI, M., MOTTEKI, H., KOBAYASHI, Y., SATO, H., WATANABE, T., NAITO, Y., OSHIKAWA, C. & USAMI, S. 2015a. Mutations in the MYO15A gene are a significant cause of nonsyndromic hearing loss: massively parallel DNA sequencing-based analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 124 Suppl 1, 158S-68S.
- MIYAGAWA, M., NISHIO, S. Y., ICHINOSE, A., IWASAKI, S., MURATA, T., KITAJIRI, S. & USAMI, S. 2015b. Mutational spectrum and clinical features of patients with ACTG1 mutations identified by massively parallel DNA sequencing. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 124 Suppl 1, 84S-93S.
- MIYAGAWA, M., NISHIO, S. Y., IKEDA, T., FUKUSHIMA, K. & USAMI, S. 2013b. Massively parallel DNA sequencing successfully identifies new causative mutations in deafness genes in patients with cochlear implantation and EAS. *PLoS One*, 8, e75793.
- MIYAGAWA, M., NISHIO, S. Y., SAKURAI, Y., HATTORI, M., TSUKADA, K., MOTTEKI, H., KOJIMA, H. & USAMI, S. 2015c. The patients associated with TMPRSS3 mutations are good candidates for electric acoustic stimulation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 124 Suppl 1, 193S-204S.
- MIYAGAWA, M., NISHIO, S. Y. & USAMI, S. 2016. A Comprehensive Study on the Etiology of Patients Receiving Cochlear Implantation With Special Emphasis on Genetic Epidemiology. *Otol Neurotol*, 37, e126-34.
- MORENO-PELAYO, M. A., DEL CASTILLO, I., VILLAMAR, M., ROMERO, L., HERNANDEZ-CALVIN, F. J., HERRAIZ, C., BARBERA, R., NAVAS, C. & MORENO, F. 2001. A cysteine substitution in the zona pellucida domain of alpha-tectorin results in autosomal dominant, postlingual, progressive, mid frequency hearing loss in a Spanish family. *J Med Genet*, 38, E13.
- MORTON, C. C. & NANCE, W. E. 2006. Newborn hearing screening--a silent revolution. *N Engl J Med*, 354, 2151-64.
- MOTTEKI, H., AZAIEZ, H., BOOTH, K. T., SHEARER, A. E., SLOAN, C. M., KOLBE, D. L., NISHIO, S., HATTORI, M., USAMI, S. & SMITH, R. J. 2015a. Comprehensive genetic testing with ethnic-specific filtering by allele frequency in a Japanese hearing-loss population. *Clin Genet*.
- MOTTEKI, H., SHEARER, A. E., IZUMI, S., KUBOTA, Y., AZAIEZ, H., BOOTH, K. T., SLOAN, C. M., KOLBE, D. L., SMITH, R. J. & USAMI, S. 2015b. De novo mutation in X-linked hearing loss-associated POU3F4 in a sporadic case of congenital hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 124 Suppl 1, 169S-76S.
- MROWINSKI, D. & KECK, W. (eds.) 2006. *Audiometrie : eine Anleitung für die praktische Hörprüfung; 10 Tabellen; mit CD-ROM Audiosim-*



- Lernprogramm für die Tonschwellenaudiometrie mit Vertäubung*, Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- MUDRY, A. & MILLS, M. 2013. The early history of the cochlear implant: a retrospective. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 139, 446-53.
- MUSTAPHA, M., WEIL, D., CHARDENOUX, S., ELIAS, S., EL-ZIR, E., BECKMANN, J. S., LOISELET, J. & PETIT, C. 1999. An alpha-tectorin gene defect causes a newly identified autosomal recessive form of sensorineural pre-lingual non-syndromic deafness, DFNB21. *Hum Mol Genet*, 8, 409-12.
- NAL, N., AHMED, Z. M., ERKAL, E., ALPER, O. M., LULECI, G., DINC, O., WARYAH, A. M., AIN, Q., TASNEEM, S., HUSNAIN, T., CHATTARAJ, P., RIAZUDDIN, S., BOGER, E., GHOSH, M., KABRA, M., RIAZUDDIN, S., MORELL, R. J. & FRIEDMAN, T. B. 2007. Mutational spectrum of MYO15A: the large N-terminal extension of myosin XVA is required for hearing. *Hum Mutat*, 28, 1014-9.
- NAZ, S., IMTIAZ, A., MUJTABA, G., MAQSOOD, A., BASHIR, R., BUKHARI, I., KHAN, M. R., RAMZAN, M., FATIMA, A., REHMAN, A. U., IQBAL, M., CHAUDHRY, T., LUND, M., BREWER, C. C., MORELL, R. J. & FRIEDMAN, T. B. 2017. Genetic causes of moderate to severe hearing loss point to modifiers. *Clin Genet*, 91, 589-598.
- NEVELING, K., FEENSTRA, I., GILISSEN, C., HOEFSLOOT, L. H., KAMSTEEG, E. J., MENSENKAMP, A. R., RODENBURG, R. J., YNTEMA, H. G., SPRUIJT, L., VERMEER, S., RINNE, T., VAN GASSEN, K. L., BODMER, D., LUGTENBERG, D., DE REUVER, R., BUIJSMAN, W., DERKS, R. C., WIESKAMP, N., VAN DEN HEUVEL, B., LIGTENBERG, M. J., KREMER, H., KOOLEN, D. A., VAN DE WARRENBURG, B. P., CREMERS, F. P., MARCELIS, C. L., SMEITINK, J. A., WORTMANN, S. B., VAN ZELST-STAMS, W. A., VELTMAN, J. A., BRUNNER, H. G., SCHEFFER, H. & NELEN, M. R. 2013. A post-hoc comparison of the utility of sanger sequencing and exome sequencing for the diagnosis of heterogeneous diseases. *Hum Mutat*, 34, 1721-6.
- NIEGISCHE, D., BUCKENHOFER, O. & CUBE, A. V. 2011. ACCESS 2010 Für Einsteiger: Handbuch zum Selbststudium und für Schulungskurse. Universität Tübingen: Zentrum für Datenverarbeitung.
- NISHIO, S. Y., HATTORI, M., MOTEKI, H., TSUKADA, K., MIYAGAWA, M., NAITO, T., YOSHIMURA, H., IWASA, Y., MORI, K., SHIMA, Y., SAKUMA, N. & USAMI, S. 2015. Gene expression profiles of the cochlea and vestibular endorgans: localization and function of genes causing deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 124 Suppl 1, 6S-48S.
- NISHIO, S. Y., TAKUMI, Y. & USAMI, S. I. 2017. Laser-capture micro dissection combined with next-generation sequencing analysis of cell type-specific deafness gene expression in the mouse cochlea. *Hear Res*, 348, 87-97.
- NISHIO, S. Y. & USAMI, S. 2015. Deafness gene variations in a 1120 nonsyndromic hearing loss cohort: molecular epidemiology and deafness mutation spectrum of patients in Japan. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 124 Suppl 1, 49S-60S.

- NISHIO, S. Y. & USAMI, S. I. 2017. Outcomes of cochlear implantation for the patients with specific genetic etiologies: a systematic literature review. *Acta Otolaryngol*, 137, 730-742.
- OMIM®. MIM 121011. *Online Mendelian Inheritance in Man* [Online]. <https://omim.org/>: Johns Hopkins University, Baltimore, MD. [Accessed 04.09 2017].
- OMIM®. MIM 276903. *Online Mendelian Inheritance in Man* [Online]. <https://omim.org/>: Johns Hopkins University, Baltimore, MD. [Accessed 05.09. 2017].
- OMIM®. MIM 600970. *Online Mendelian Inheritance in Man* [Online]. <https://omim.org/>: Johns Hopkins University, Baltimore, MD. [Accessed 10.09. 2017].
- OMIM®. MIM 602574. *Online Mendelian Inheritance in Man* [Online]. <https://omim.org/>: Johns Hopkins University, Baltimore, MD. [Accessed 08.09. 2017].
- OMIM®. MIM 602666. *Online Mendelian Inheritance in Man* [Online]. <https://omim.org/>: Johns Hopkins University, Baltimore, MD. [Accessed 06.09. 2017].
- OMIM®. MIM 605511. *Online Mendelian Inheritance in Man* [Online]. <https://omim.org/>: Johns Hopkins University, Baltimore, MD. [Accessed 07.09 2017].
- OMIM®. MIM 605516. *Online Mendelian Inheritance in Man* [Online]. <https://omim.org/>: Johns Hopkins University, Baltimore, MD. [Accessed 12.09. 2017].
- OMIM®. MIM 605646. *Online Mendelian Inheritance in Man* [Online]. <https://omim.org/>: Johns Hopkins University, Baltimore, MD. [Accessed 26.12. 2017].
- OUYANG, X. M., YAN, D., DU, L. L., HEJTMANCIK, J. F., JACOBSON, S. G., NANCE, W. E., LI, A. R., ANGELI, S., KAISER, M., NEWTON, V., BROWN, S. D., BALKANY, T. & LIU, X. Z. 2005. Characterization of Usher syndrome type I gene mutations in an Usher syndrome patient population. *Hum Genet*, 116, 292-9.
- PARZEFALL, T., FROHNE, A., KOENIGHOFER, M., KIRCHNAWY, A., STREUBEL, B., SCHOEFER, C., GSTOETTNER, W., FREI, K. & LUCAS, T. 2017. Identification of a rare COCH mutation by whole-exome sequencing : Implications for personalized therapeutic rehabilitation in an Austrian family with non-syndromic autosomal dominant late-onset hearing loss. *Wien Klin Wochenschr*.
- PECCI, A., VERVER, E. J., SCHLEGEL, N., CANZI, P., BOCCIO, C. M., PLATOKOUKI, H., KRAUSE, E., BENAZZO, M., TOPSAKAL, V. & GREINACHER, A. 2014. Cochlear implantation is safe and effective in patients with MYH9-related disease. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 100.
- POLLAK, A., SKORKA, A., MUELLER-MALESINSKA, M., KOSTRZEWA, G., KISIEL, B., WALIGORA, J., KRAJEWSKI, P., OLDAK, M., KORNISZEWSKI, L., SKARZYNSKI, H. & PLOSKI, R. 2007. M34T and V37I mutations in GJB2 associated hearing impairment: evidence for pathogenicity and reduced penetrance. *Am J Med Genet A*, 143A, 2534-43.

- POPOV, T. M., STANCHEVA, I., KACHAKOVA, D. L., RANGACHEV, J., KONOVOV, D., VARBANNOVA, S., MITEV, V. I., KANEVA, R. P. & POPOVA, D. P. 2014. Auditory outcome after cochlear implantation in patients with congenital nonsyndromic hearing loss: influence of the GJB2 status. *Otol Neurotol*, 35, 1361-5.
- PSCHYREMBEL ONLINE 2018. Artikel: "Taubheit (HNO)". 15.02.2018 ed. Berlin: Verlag Walter de Gruyter.
- RAMENSKY, V., BORK, P. & SUNYAEV, S. 2002. Human non-synonymous SNPs: server and survey. *Nucleic Acids Res*, 30, 3894-900.
- RAY, J. & GRAY, R. F. 2000. Computerized cochlear implant database system. *J Laryngol Otol*, 114, 741-5.
- REHMAN, A. U., BIRD, J. E., FARIDI, R., SHAHZAD, M., SHAH, S., LEE, K., KHAN, S. N., IMTIAZ, A., AHMED, Z. M., RIAZUDDIN, S., SANTOS-CORTEZ, R. L., AHMAD, W., LEAL, S. M., RIAZUDDIN, S. & FRIEDMAN, T. B. 2016. Mutational Spectrum of MYO15A and the Molecular Mechanisms of DFNB3 Human Deafness. *Hum Mutat*, 37, 991-1003.
- REIISI, S., TABATABAIEFAR, M. A., SANATI, M. H. & CHALESHTORI, M. H. 2016. Screening of DFNB3 in Iranian families with autosomal recessive non-syndromic hearing loss reveals a novel pathogenic mutation in the MyTh4 domain of the MYO15A gene in a linked family. *Iran J Basic Med Sci*, 19, 772-8.
- REQUENA, T., ESPINOSA-SANCHEZ, J. M. & LOPEZ-ESCAMEZ, J. A. 2014. Genetics of dizziness: cerebellar and vestibular disorders. *Curr Opin Neurol*, 27, 98-104.
- RUDMAN, J. R., KABAUMA, R. I., BRESSLER, S. E., FENG, Y., BLANTON, S. H., YAN, D. & LIU, X. Z. 2017. The genetic basis of deafness in populations of African descent. *J Genet Genomics*, 44, 285-294.
- SANGER, F., NICKLEN, S. & COULSON, A. R. 1977. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 74, 5463-7.
- SCHRAUWEN, I., SOMMEN, M., CORNEVEAUX, J. J., REIMAN, R. A., HACKETT, N. J., CLAES, C., CLAES, K., BITNER-GLINDZICZ, M., COUCKE, P., VAN CAMP, G. & HUENTELMAN, M. J. 2013. A sensitive and specific diagnostic test for hearing loss using a microdroplet PCR-based approach and next generation sequencing. *Am J Med Genet A*, 161A, 145-52.
- SCOTT, H. S., KUDOH, J., WATTENHOFER, M., SHIBUYA, K., BERRY, A., CHRAST, R., GUIPPONI, M., WANG, J., KAWASAKI, K., ASAKAWA, S., MINOSHIMA, S., YOUNUS, F., MEHDI, S. Q., RADHAKRISHNA, U., PAPASAVVAS, M. P., GEHRIG, C., ROSSIER, C., KOROSTISHEVSKY, M., GAL, A., SHIMIZU, N., BONNE-TAMIR, B. & ANTONARAKIS, S. E. 2001. Insertion of beta-satellite repeats identifies a transmembrane protease causing both congenital and childhood onset autosomal recessive deafness. *Nat Genet*, 27, 59-63.
- SEEMAN, P., MALIKOVA, M., RASKOVA, D., BENDOVA, O., GROH, D., KUBALKOVA, M., SAKMARYOVA, I., SEEMANOVA, E. & KABELKA, Z. 2004. Spectrum and frequencies of mutations in the GJB2 (Cx26) gene among 156 Czech patients with pre-lingual deafness. *Clin Genet*, 66, 152-7.

- SEITZ, P. R. 2002. French origins of the cochlear implant. *Cochlear Implants Int*, 3, 77-86.
- SHEARER, A. E., BLACK-ZIEGELBEIN, E. A., HILDEBRAND, M. S., EPPSTEINER, R. W., RAVI, H., JOSHI, S., GUIFFRE, A. C., SLOAN, C. M., HAPPE, S., HOWARD, S. D., NOVAK, B., DELUCA, A. P., TAYLOR, K. R., SCHEETZ, T. E., BRAUN, T. A., CASAVANT, T. L., KIMBERLING, W. J., LEPROUST, E. M. & SMITH, R. J. 2013. Advancing genetic testing for deafness with genomic technology. *J Med Genet*, 50, 627-34.
- SHEARER, A. E., DELUCA, A. P., HILDEBRAND, M. S., TAYLOR, K. R., GURROLA, J., 2ND, SCHERER, S., SCHEETZ, T. E. & SMITH, R. J. 2010. Comprehensive genetic testing for hereditary hearing loss using massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 21104-9.
- SHEARER, A. E., EPPSTEINER, R. W., FREES, K., TEJANI, V., SLOAN-HEGGEN, C. M., BROWN, C., ABBAS, P., DUNN, C., HANSEN, M. R., GANTZ, B. J. & SMITH, R. J. H. 2017a. Genetic variants in the peripheral auditory system significantly affect adult cochlear implant performance. *Hear Res*, 348, 138-142.
- SHEARER, A. E., HILDEBRAND, M. S., SLOAN, C. M. & SMITH, R. J. 2011. Deafness in the genomics era. *Hear Res*, 282, 1-9.
- SHEARER, A. E., HILDEBRAND, M. S. & SMITH, R. J. H. 2017b. Hereditary Hearing Loss and Deafness Overview. *In: PAGON, R. A., ADAM, M. P., ARDINGER, H. H., WALLACE, S. E., AMEMIYA, A., BEAN, L. J. H., BIRD, T. D., LEDBETTER, N., MEFFORD, H. C., SMITH, R. J. H. & STEPHENS, K. (eds.) GeneReviews(R)*. Seattle (WA).
- SHEARER, A. E. & SMITH, R. J. 2012. Genetics: advances in genetic testing for deafness. *Curr Opin Pediatr*, 24, 679-86.
- SLOAN-HEGGEN, C. M., BIERER, A. O., SHEARER, A. E., KOLBE, D. L., NISHIMURA, C. J., FREES, K. L., EPHRAIM, S. S., SHIBATA, S. B., BOOTH, K. T., CAMPBELL, C. A., RANUM, P. T., WEAVER, A. E., BLACK-ZIEGELBEIN, E. A., WANG, D., AZAIEZ, H. & SMITH, R. J. 2016. Comprehensive genetic testing in the clinical evaluation of 1119 patients with hearing loss. *Hum Genet*, 135, 441-50.
- SMITH, R. & CAMP, G. V. 2017. *The Hereditary Hearing loss Homepage* [Online]. <http://hereditaryhearingloss.org/>. [Accessed 03.09. 2017].
- SMITH, R. J. 2018. *OtoSCOPE®* [Online]. <https://morl.lab.uiowa.edu/clinical-diagnostics/deafness-otoscope/otoscope-genetic-testing>: University of Iowa. [Accessed 14.05. 2018].
- SMITH, R. J., BALE, J. F., JR. & WHITE, K. R. 2005. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet*, 365, 879-90.
- SMITH, R. J. H. & VAN CAMP, G. 1993. Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, DFNB1. *In: PAGON, R. A., ADAM, M. P., ARDINGER, H. H., WALLACE, S. E., AMEMIYA, A., BEAN, L. J. H., BIRD, T. D., FONG, C. T., MEFFORD, H. C., SMITH, R. J. H. & STEPHENS, K. (eds.) GeneReviews(R)*. Seattle (WA).
- SNOECKX, R. L., HUYGEN, P. L., FELDMANN, D., MARLIN, S., DENOYELLE, F., WALIGORA, J., MUELLER-MALESINSKA, M., POLLAK, A., PLOSKI, R., MURGIA, A., ORZAN, E., CASTORINA, P., AMBROSETTI, U., NOWAKOWSKA-SZYRWINSKA, E., BAL, J., WISZNIEWSKI, W.,

- JANECKE, A. R., NEKAHM-HEIS, D., SEEMAN, P., BENDOVA, O., KENNA, M. A., FRANGULOV, A., REHM, H. L., TEKIN, M., INCESULU, A., DAHL, H. H., DU SART, D., JENKINS, L., LUCAS, D., BITNER-GLINDZICZ, M., AVRAHAM, K. B., BROWNSTEIN, Z., DEL CASTILLO, I., MORENO, F., BLIN, N., PFISTER, M., SZIKLAI, I., TOTH, T., KELLEY, P. M., COHN, E. S., VAN MALDERGEM, L., HILBERT, P., ROUX, A. F., MONDAIN, M., HOEFSLOOT, L. H., CREMERS, C. W., LOPPONEN, T., LOPPONEN, H., PARVING, A., GRONSKOV, K., SCHRIJVER, I., ROBERSON, J., GUALANDI, F., MARTINI, A., LINA-GRANADE, G., PALLARES-RUIZ, N., CORREIA, C., FIALHO, G., CRYNS, K., HILGERT, N., VAN DE HEYNING, P., NISHIMURA, C. J., SMITH, R. J. & VAN CAMP, G. 2005. GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. *Am J Hum Genet*, 77, 945-57.
- SOHN, W. 2000. Schwerhörigkeit in Deutschland: Repräsentative Hörscreening-Studie 1999. *DSB-Report* 03/2000, 10-14.
- SOMMEN, M., SCHRAUWEN, I., VANDEWEYER, G., BOECKX, N., CORNEVEAUX, J. J., VAN DEN ENDE, J., BOUDEWYNS, A., DE LEENHEER, E., JANSSENS, S., CLAES, K., VERSTREKEN, M., STRENZKE, N., PREDOHL, F., WUYTS, W., MORTIER, G., BITNER-GLINDZICZ, M., MOSER, T., COUCKE, P., HUENTELMAN, M. J. & VAN CAMP, G. 2016. DNA Diagnostics of Hereditary Hearing Loss: A Targeted Resequencing Approach Combined with a Mutation Classification System. *Hum Mutat*, 37, 812-9.
- STANKOVIC, K. M., HENNESSEY, A. M., HERRMANN, B. & MANKARIOUS, L. A. 2010. Cochlear implantation in children with congenital X-linked deafness due to novel mutations in POU3F4 gene. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 119, 815-22.
- STATISTISCHES BUNDESAMT DEUTSCHLAND. 2016. *Pressemitteilung Nr. 38: 17,6 Millionen schwerbehinderte Menschen leben in Deutschland* [Online]. [https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2016/10/PD16\\_381\\_227pdf.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2016/10/PD16_381_227pdf.pdf?_blob=publicationFile). [Accessed 03.09 2017].
- STENSON, P. D., BALL, E. V., MORT, M., PHILLIPS, A. D., SHAW, K. & COOPER, D. N. 2012. The Human Gene Mutation Database (HGMD) and its exploitation in the fields of personalized genomics and molecular evolution. *Curr Protoc Bioinformatics*, Chapter 1, Unit1 13.
- STENSON, P. D., BALL, E. V., MORT, M., PHILLIPS, A. D., SHIEL, J. A., THOMAS, N. S., ABEYSINGHE, S., KRAWCZAK, M. & COOPER, D. N. 2003. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. *Hum Mutat*, 21, 577-81.
- STENSON, P. D., MORT, M., BALL, E. V., SHAW, K., PHILLIPS, A. & COOPER, D. N. 2014. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Hum Genet*, 133, 1-9.
- STIEGER, C. & BODMER, D. 2016a. Cochlea Implantat Register, die einzigartige Schweizer Datenbank. . *Sonos*, 6, 4-7.

- STIEGER, C. & BODMER, D. 2016b. Die Schweiz hat eine CI Datenbank. *Schnecke*, 94, 24-5.
- SUN, Y., CHEN, J., SUN, H., CHENG, J., LI, J., LU, Y., LU, Y., JIN, Z., ZHU, Y., OUYANG, X., YAN, D., DAI, P., HAN, D., YANG, W., WANG, R., LIU, X. & YUAN, H. 2011. Novel missense mutations in MYO7A underlying postlingual high- or low-frequency non-syndromic hearing impairment in two large families from China. *J Hum Genet*, 56, 64-70.
- TAMAGAWA, Y., KITAMURA, K., ISHIDA, T., ISHIKAWA, K., TANAKA, H., TSUJI, S. & NISHIZAWA, M. 1996. A gene for a dominant form of non-syndromic sensorineural deafness (DFNA11) maps within the region containing the DFNB2 recessive deafness gene. *Hum Mol Genet*, 5, 849-52.
- THE UNIVERSITY OF IOWA, L. 2018. Deafness Variation Database. The Molecular Otolaryngology and Renal Research. <http://deafnessvariationdatabase.org/>.
- TORIELLO, H. V., REARDON, W., GORLIN, R. J. & GORLIN, R. J. 2004. *Hereditary hearing loss and its syndromes*, Oxford ; New York, Oxford University Press.
- TROPITZSCH, A., FRIESE, N., MICHELS, L., FEHR, S., MENZEL, M., BISKUP, S. & LÖWENHEIM, H. 2013. Next-generation Sequencing in der Diagnostik der genetischen Schwerhörigkeit. 30. *Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiometrie*. Bochum: German Medical Science GMS Publishing House.
- USAMI, S., MIYAGAWA, M., NISHIO, S. Y., MOTEKI, H., TAKUMI, Y., SUZUKI, M., KITANO, Y. & IWASAKI, S. 2012. Patients with CDH23 mutations and the 1555A>G mitochondrial mutation are good candidates for electric acoustic stimulation (EAS). *Acta Otolaryngol*, 132, 377-84.
- USAMI, S., TAKUMI, Y., SUZUKI, N., OGUCHI, T., OSHIMA, A., SUZUKI, H., KITO, R., ABE, S., SASAKI, A. & MATSUBARA, A. 2008. The localization of proteins encoded by CRYM, KIAA1199, UBA52, COL9A3, and COL9A1, genes highly expressed in the cochlea. *Neuroscience*, 154, 22-8.
- VAN EYKEN, E., VAN CAMP, G. & VAN LAER, L. 2007. The complexity of age-related hearing impairment: contributing environmental and genetic factors. *Audiol Neurootol*, 12, 345-58.
- VAN NIEROP, J. W., HUINCK, W. J., PENNING, R. J., ADMIRAAL, R. J., MYLANUS, E. A. & KUNST, H. P. 2016. Patients with Pendred syndrome: is cochlear implantation beneficial? *Clin Otolaryngol*, 41, 386-94.
- VARGA, L., KABATOVA, Z., MASINDOVA, I., NECHOJDOMOVA, D., GASPERIKOVA, D., KLIMES, I. & PROFANT, M. 2014. Is deafness etiology important for prediction of functional outcomes in pediatric cochlear implantation? *Acta Otolaryngol*, 134, 571-8.
- VERHOEVEN, K., VAN CAMP, G., GOVAERTS, P. J., BALEMANS, W., SCHATTEMAN, I., VERSTREKEN, M., VAN LAER, L., SMITH, R. J., BROWN, M. R., VAN DE HEYNING, P. H., SOMERS, T., OFFECIERS, F. E. & WILLEMS, P. J. 1997. A gene for autosomal dominant nonsyndromic

- hearing loss (DFNA12) maps to chromosome 11q22-24. *Am J Hum Genet*, 60, 1168-73.
- VERMEIRE, K., BROKX, J. P., WUYTS, F. L., COCHET, E., HOFKENS, A., DE BODT, M. & VAN DE HEYNING, P. H. 2006. Good speech recognition and quality-of-life scores after cochlear implantation in patients with DFNA9. *Otol Neurotol*, 27, 44-9.
- VESKE, A., OEHLMANN, R., YOUNUS, F., MOHYUDDIN, A., MULLER-MYHSOK, B., MEHDI, S. Q. & GAL, A. 1996. Autosomal recessive non-syndromic deafness locus (DFNB8) maps on chromosome 21q22 in a large consanguineous kindred from Pakistan. *Hum Mol Genet*, 5, 165-8.
- VIVERO, R. J., FAN, K., ANGELI, S., BALKANY, T. J. & LIU, X. Z. 2010. Cochlear implantation in common forms of genetic deafness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 74, 1107-12.
- VOLK, A. E., LANG-ROTH, R., YIGIT, G., BORCK, G., NUERNBERG, G., ROSENKRANZ, S., NUERNBERG, P., KUBISCH, C. & BEUTNER, D. 2013. A novel MYO6 splice site mutation causes autosomal dominant sensorineural hearing loss type DFNA22 with a favourable outcome after cochlear implantation. *Audiol Neurootol*, 18, 192-9.
- VON GABLENZ, P., HOFFMANN, E. & HOLUBE, I. 2017. Prevalence of hearing loss in Northern and Southern Germany. German version. *HNO*, August 2017; 65, 130-135.
- VON ILBERG, C., KIEFER, J., TILLEIN, J., PFENNINGDORFF, T., HARTMANN, R., STURZEBECKER, E. & KLINKE, R. 1999. Electric-acoustic stimulation of the auditory system. New technology for severe hearing loss. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 61, 334-40.
- VON ILBERG, C. A., BAUMANN, U., KIEFER, J., TILLEIN, J. & ADUNKA, O. F. 2011. Electric-acoustic stimulation of the auditory system: a review of the first decade. *Audiol Neurootol*, 16 Suppl 2, 1-30.
- VONA, B., MULLER, T., NANDA, I., NEUNER, C., HOFRICHTER, M. A., SCHRODER, J., BARTSCH, O., LASSIG, A., KEILMANN, A., SCHRAVEN, S., KRAUS, F., SHEHATA-DIELER, W. & HAAF, T. 2014. Targeted next-generation sequencing of deafness genes in hearing-impaired individuals uncovers informative mutations. *Genet Med*, 16, 945-53.
- WAGATSUMA, M., KITO, R., SUZUKI, H., FUKUOKA, H., TAKUMI, Y. & USAMI, S. 2007. Distribution and frequencies of CDH23 mutations in Japanese patients with non-syndromic hearing loss. *Clin Genet*, 72, 339-44.
- WAGENER, K., BRAND, T. & KOLLMEIER, B. 1999a. Entwicklung und Evaluation eines Satztests für die deutsche Sprache II: Optimierung des Oldenburger Satztests. *Zeitschrift für Audiologie/Audiological Acoustics*, 38, 44-56.
- WAGENER, K., BRAND, T. & KOLLMEIER, B. 1999b. Entwicklung und Evaluation eines Satztests für die deutsche Sprache III: Evaluation des Oldenburger Satztests. *Zeitschrift für Audiologie/Audiological Acoustics*, 38, 86-95.
- WAGENER, K., KÜHNEL, V. & KOLLMEIER, B. 1999c. Entwicklung und Evaluation eines Satztests für die deutsche Sprache I: Design des



- Oldenburger Satztests. *Zeitschrift für Audiologie/Audiological Acoustics*, 38, 4-15.
- WALSH, T., PIERCE, S. B., LENZ, D. R., BROWNSTEIN, Z., DAGAN-ROSENFELD, O., SHAHIN, H., ROEB, W., MCCARTHY, S., NORD, A. S., GORDON, C. R., BEN-NERIAH, Z., SEBAT, J., KANAAN, M., LEE, M. K., FRYDMAN, M., KING, M. C. & AVRAHAM, K. B. 2010. Genomic duplication and overexpression of TJP2/ZO-2 leads to altered expression of apoptosis genes in progressive nonsyndromic hearing loss DFNA51. *Am J Hum Genet*, 87, 101-9.
- WANG, A., LIANG, Y., FRIDELL, R. A., PROBST, F. J., WILCOX, E. R., TOUCHMAN, J. W., MORTON, C. C., MORELL, R. J., NOBEN-TRAUTH, K., CAMPER, S. A. & FRIEDMAN, T. B. 1998. Association of unconventional myosin MYO15 mutations with human nonsyndromic deafness DFNB3. *Science*, 280, 1447-51.
- WANG, Q. J., LU, C. Y., LI, N., RAO, S. Q., SHI, Y. B., HAN, D. Y., LI, X., CAO, J. Y., YU, L. M., LI, Q. Z., GUAN, M. X., YANG, W. Y. & SHEN, Y. 2004. Y-linked inheritance of non-syndromic hearing impairment in a large Chinese family. *J Med Genet*, 41, e80.
- WATTENHOFER, M., DI IORIO, M. V., RABIONET, R., DOUGHERTY, L., PAMPANOS, A., SCHWEDE, T., MONTSERRAT-SENTIS, B., ARBONES, M. L., ILIADES, T., PASQUADIBISCEGLIE, A., D'AMELIO, M., ALWAN, S., ROSSIER, C., DAHL, H. H., PETERSEN, M. B., ESTIVILL, X., GASPARINI, P., SCOTT, H. S. & ANTONARAKIS, S. E. 2002. Mutations in the TMPRSS3 gene are a rare cause of childhood nonsyndromic deafness in Caucasian patients. *J Mol Med (Berl)*, 80, 124-31.
- WEEGERINK, N. J., SCHRADERS, M., OOSTRIK, J., HUYGEN, P. L., STROM, T. M., GRANNEMAN, S., PENNING, R. J., VENSELAAR, H., HOEFSLOOT, L. H., ELTING, M., CREMERS, C. W., ADMIRAAL, R. J., KREMER, H. & KUNST, H. P. 2011. Genotype-phenotype correlation in DFNB8/10 families with TMPRSS3 mutations. *J Assoc Res Otolaryngol*, 12, 753-66.
- WENDLER, J., SEIDNER, W. & EYSHOLDT, U. 2015. *Lehrbuch der Phoniatrie und Pädaudiologie*, Stuttgart, Thieme.
- WETTERSTRAND, K. A. 2016. *The Cost of Sequencing a Human Genome* [Online]. <https://www.genome.gov/sequencingcosts/>. [Accessed 03.09.2017].
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2001. *Grades of hearing impairment* [Online]. [http://www.who.int/pbd/deafness/hearing\\_impairment\\_grades/en/](http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en/). [Accessed 03.09.2017].
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2012. *WHO global estimates on prevalence of hearing loss* [Online]. <http://www.who.int/pbd/deafness/estimates/en/>. World Health Organisation. [Accessed 03.09.2017].
- WU, C. C., LIU, T. C., WANG, S. H., HSU, C. J. & WU, C. M. 2011. Genetic characteristics in children with cochlear implants and the corresponding auditory performance. *Laryngoscope*, 121, 1287-93.



- WU, C. M., KO, H. C., TSOU, Y. T., LIN, Y. H., LIN, J. L., CHEN, C. K., CHEN, P. L. & WU, C. C. 2015. Long-Term Cochlear Implant Outcomes in Children with GJB2 and SLC26A4 Mutations. *PLoS One*, 10, e0138575.
- YAN, D., TEKIN, D., BADEMCI, G., FOSTER, J., 2ND, CENGIZ, F. B., KANNAN-SUNDHARI, A., GUO, S., MITTAL, R., ZOU, B., GRATI, M., KABAHUMA, R. I., KAMESWARAN, M., LASISI, T. J., ADEDEJI, W. A., LASISI, A. O., MENENDEZ, I., HERRERA, M., CARRANZA, C., MAROOFIAN, R., CROSBY, A. H., BENSAID, M., MASMOUDI, S., BEHNAM, M., MOJARRAD, M., FENG, Y., DUMAN, D., MAWLA, A. M., NORD, A. S., BLANTON, S. H., LIU, X. Z. & TEKIN, M. 2016. Spectrum of DNA variants for non-syndromic deafness in a large cohort from multiple continents. *Hum Genet*, 135, 953-61.
- YAN, Y. J., LI, Y., YANG, T., HUANG, Q. & WU, H. 2013. The effect of GJB2 and SLC26A4 gene mutations on rehabilitative outcomes in pediatric cochlear implant patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 270, 2865-70.
- YANO, T., ICHINOSE, A., NISHIO, S.-Y., KOBAYASHI, Y., SATO, H. & USAMI, S.-I. 2013. A Novel Mutation of MYO15A Associated with Hearing Loss in a Japanese Family. *J Clin Case Rep*, 3, 319.
- YOSHINO, T., SATO, E., NAKASHIMA, T., TERANISHI, M., YAMAMOTO, H., OTAKE, H. & MIZUNO, T. 2006. Distribution of pendrin in the organ of Corti of mice observed by electron immunomicroscopy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 263, 699-704.
- ZAHNERT, T. 2011. Differenzialdiagnose der Schwerhörigkeit. *Dtsch Arztebl International*, 108, 433-44.
- ZAZO SECO, C., WESDORP, M., FEENSTRA, I., PFUNDT, R., HEHIR-KWA, J. Y., LELIEVELD, S. H., CASTELEIN, S., GILISSEN, C., DE WIJS, I. J., ADMIRAAL, R. J., PENNING, R. J., KUNST, H. P., VAN DE KAMP, J. M., TAMMINGA, S., HOUWELING, A. C., PLOMP, A. S., MAAS, S. M., DE KONING GANS, P. A., KANT, S. G., DE GEUS, C. M., FRINTS, S. G., VANHOUTTE, E. K., VAN DOOREN, M. F., VAN DEN BOOGAARD, M. H., SCHEFFER, H., NELEN, M., KREMER, H., HOEFSLOOT, L., SCHRADERS, M. & YNTEMA, H. G. 2017. The diagnostic yield of whole-exome sequencing targeting a gene panel for hearing impairment in The Netherlands. *Eur J Hum Genet*, 25, 308-314.
- ZENNER, H.-P. 1994a. *Hören : Physiologie, Biochemie, Zell- und Neurobiologie; 5 Tabellen*, Stuttgart [u.a.], Thieme.
- ZENNER, H.-P. 1994b. *Physiologische und biochemische Grundlagen des normalen und gestörten Gehörs*, Stuttgart [u.a.], Thieme.
- ZENNER, H. P., PFISTER, M., FRIESE, N., ZRENNER, E. & ROCKEN, M. 2014. [Personalized molecular medicine: new paradigms in the treatment of cochlear implant and cancer patients]. *HNO*, 62, 520-4.
- ZHOU, G., LIU, S. & WU, X. 2004. A database application to manage patients' data with a cochlear implant. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 5, 3179-81.

## 7 ANHANG

**Tabelle A1: Übersicht über die genetischen Varianten und deren Bedeutung**

Gen	Gen-Transkript	Variante	Typ	Klinische Bedeutung	PMID
<b>ACTG1</b>	NM_001614	c.721G>A; p.E241K	missense	Pathogenic	20301607, 24033266, 19477959
		c.842C>G; p.S281C	missense	unknown (pathogenic)	
<b>ADGRV1</b>	NM_032119	c.12208G>A; p.V4070I	missense	unknown (pathogenic)	
		c.12212G>A; p.R4071Q	missense	unknown (benign)	
<b>BSND</b>	NM_057176	c.37G>T; p.V13L	missense	Unknown	
<b>CACNA1D</b>	NM_0011288 40	c.3319G>A;p .V1107I		-	
		c.3674C>T;p .S1225I		-	
		c.3952C>T;p .P1318S	missense	Benign	
		c.5826_5828 delCTT;p.F1 943del	inframe deletion	Unknown	
<b>CCDC50</b>	NM_178335	c.1429+5G> A; p?	intron substitution	Unknown	
<b>CDH23</b>	NM_022124	c.1117G>A; p.A373T	missense	unknown (pathogenic)	
		c.3230C>A; p.A1077H	missense	Unknown	24033266
<b>COCH</b>	NM_004086	c.3308A>G; p.N1103S		-	
		c.1163A>G; p.E388G	missense	Unknown	
<b>COL11A1</b>	NM_080630	c.1423G>C; p.D475H	missense	Unknown	
		c.2014G>A; p.D672N		-	
<b>COL11A2</b>	NM_080680	c.3811G>T; p.V1271L	missense	unknown (pathogenic)	
		c.4416C>A; p.D1472E		-	
		c.107G>A; p.R36Q	missense	unknown (benign)	
		c.1382G>A; p.G461D	missense	unknown (pathogenic)	
<b>COL2A1</b>	NM_033150	c.4338+5G> A;p.?	intron substitution	Unknown	
		c.4481X>T; p.P1494L	missense	unknown (pathogenic)	
		c.1346C>T; p.T455M	missense	unknown (pathogenic)	

<b>COL4A3</b>	NM_000091	c.4882T>G; p.S1628A	missense	unknown (pathogenic)
		c.1310C>T; p.P437L	missense	unknown
		c.2054C>T; p.P685L	missense	likely benign
		c.4720T>C; p. W1574R	missense	unknown (pathogenic)
<b>COL4A5</b>	NM_033380	c.4688T>A;p .I1563Q		-
<b>COL9A2</b>	NM_001852	c.1510C>T; p.R504*	stop gained	unknown
<b>DIABLO</b>	NM_138929	c.699_712de linsCTC; p.E233Dfs*7	frameshift -> stop gained	unknown
<b>DIAPH1</b>	NM_005219	c.946C>G; p.Q.316E	missense	unknown (pathogenic)
<b>EDNRB</b>	NM_003991	c.187T>A, p.V63X		-
<b>EYA4</b>	NM_172105	c.1462dupT, p.V488VfsX5	frameshift -> stop gained	unknown
<b>GIPC3</b>	NM_133261	c.937T>C; p.X313QextX 98	extend	unknown
<b>GJB2</b>	NM_004004	c.- 23+1G>A;p.?	splice donor	pathogenic 11935342, 20301449, 18414213, 16650079, 20086291, 20201936, 17406097, 19814620, 24651602, 21776002, 14985372, 10218527, 20301607, 21122151, 15954104, 11493200, 20022641, 16712961, 25741868, 11313763, 24033266
		c.109G>A, p.V37I	missense	pathogenic 24945352, 25087612, 9529365, 25262649, 25262649

					20301449, 15967879, 10982180, 15146474, 17553572, 17357124, 22429511, 19587431, 24651602, 15964725, 11556849, 9336442, 12910486, 24033266, 18414213, 11073548, 23757202, 17253936, 15070423, 11896458, 10905664, 20650534, 16076412, 20301607, 21465647
		c.139G>T;p. E47X	stop gained	pathogenic	
<b>GJB2</b>	NM_004004	c.167delT;p. L56RfsX26	frameshift	pathogenic	9285800, 20739944, 21465647, 22975760, 25262649
		c.235delC;p. L79CfsX3	frameshift	pathogenic	22747691, 22975760, 23469187, 24945352, 25262649
		c.269T>C; p.L90P	missense	pathogenic	18414213, 20301449, 22281373, 24651602, 12505163, 23757202, 19941053, 14985372, 10218527, 20301607, 22037723, 11313763, 24033266, 25087612, 25214170, 22975760
		c.313_326de l14;p.K105Gf sX5		-	
		c.380G>A;p. R127H	missense	benign	

<b>GJB2</b>	NM_004004	c.71G>A; p.W24X	stop gained	pathogenic	18414213, 20301449, 24651602, 12833397, 9139825, 15146474, 18941476, 15113126, 20301607, 15070423, 16088916, 24123366, 18294064, 24033266, 22975760
		c.35delG;p.G 12VfsX2	frameshift	pathogenic	20815033, 21465647, 22975760, 23489192, 25262649
<b>KCNQ4</b>	NM_172163	c.1202G>A; p.R401Q	missense	likely benign	
		c.419T>C; p.I140T	missense	unknown (pathogenic)	
<b>LOXHD1</b>	NM_144612	c.1904T>C; p.L635P	missense	unknown (pathogenic)	
		c.2314A>T; p.I772F	missense	unknown	
		c.3061+1G> A;p.?	splice site substitution	likely pathogenic	28000701
		c.5144delA;p .N1715TfsX4	frameshift	unknown	
<b>MITF</b>	NM_198159	c.5721T>A;p .Y1907X	stop gained	unknown	
		c.859- 2A>G;p.?		-	
<b>MYH14</b>	NM_024729	c.2500C>T; p.R834C		-	
	NM_024729	c.3995G>C; p.S1332T		-	
<b>MYH9</b>	NM_002473	c.136C>T; p.L46F	missense	benign	
		c.3103C>T; p.R1035C	missense	unknown (pathogenic)	
		c.5026A>G, p.K1676E	missense	unknown (pathogenic)	18059020, 2403326
		c.896A>G; p.K299R	missense	unknown	
<b>MYO15A</b>	NM_016239	c.10393C>T; p.R3465W	missense	likely benign	
		c.1134delC;p .Y380MfsX6 4	frameshift	pathogenic	23208854
		c.1137delC; p.Y380MfsX 64	frameshift	pathogenic	

<b>MYO15A</b>	NM_016239	c.1721G>C;p.R574P	missense	unknown (pathogenic)	
		c.2677C>T;p.R893X	stop gained	unknown	
		c.3646C>T;p.R1216C	missense	unknown	
		c.3845G>A;p.R1282Q	missense	likely benign	
		c.4039A>T;p.I1347F	missense	unknown (pathogenic)	
		c.5754T>G;p.I1918M	missense	unknown (likely benign)	
		c.6356C>T;p.A2119V	missense	likely benign	
		c.6580C>T;R2194W	missense	likely benign	
		c.6796G>A;p.V2266M	missense	unknown	
		c.7550C>T;p.T2517I	missense	likely benign	
		c.8183G>A;p.R2728H	missense	pathogenic	21917145
		c.8261C>T;p.T2754M	missense	unknown	
		c.9401G>A;p.R3134Q	missense	unknown	
		c.9620G>T;p.R3207L	missense	unknown (pathogenic)	
c.9754A>G;p.N3252D	missense	unknown			
<b>MYO6</b>	NM_004999	c.2397C>A;p.C799X	stop gained	unknown	
		c.3167G>C;p.R1059T	missense	unknown	
		c.3518T>C;p.I1173T	missense	unknown (pathogenic)	
		c.835A>T;p.T279S	missense	unknown	
		c.866_869deIAACA;p.K289RfsX17	frameshift	unknown	
		c.2534C>T;p.T845I	missense	unknown	
<b>MYO7A</b>	NM_001127180	c.1144G>T;p.V382L	missense	unknown	
		c.1211G>A;p.G404E	missense	unknown	
		c.1792G>A;p.A598T	missense	unknown	
		c.3958A>G;p.M1320V		-	

		c.4264_4267 dupATCA; p.T1423NfsX 29		-	
		c.4625A>G; p.T1542C		-	
<b>MYO7A</b>	NM_0011271 80	c.5648G>A; p.R1883Q	missense	unknown	15660226
		c.5866G>A, p.M1956I	missense	unknown	
		c.5900G>A; p.L1967Q	missense	unknown (pathogenic)	
		c.6445dupC; p.L2149PfsX 44		-	
<b>NLRP3</b>	NM_183395	c.2841A>G;p .E947G	missense	unknown	
<b>OTOF</b>	NM_194248	c.2719C>T, p.Q907X	stop gained	unknown	
		c.5203C>T, p.R1735W	missense	unknown (pathogenic)	
<b>OTOG</b>	NM_0012772 69	c.1322G>A; p.R441Q	missense	unknown (benign)	
		c.6943C>T; p.R2315C	missense	unknown (pathogenic)	
		c.1118C>T;p .P373L	missense	unknown (pathogenic)	
<b>PAX3</b>	NM_181461	c.167G>T; p.R56L	missense	pathogenic	1308353, 8447316, 20301703, 24651602, 9302254, 12414908
		c.187G>A; p.A63T		-	
<b>POU4F3</b>	NM_002700	c.214C>G; p.H72D	missense	unknown	
		c.545C>G; p.S182X	stop gained	unknown	
		c.746A>C;p. Q249P	missense	unknown	
		c.966C>G; p.F322L	missense	unknown	
<b>PTPRQ</b>	NM_0011450 26	c.145_156de l12;p.51_54d el	deletion	unknown	
		c.4859G>T;p .S1620I		-	

<b>SIX1</b>	NM_005982	c.313G>T; p.A105S	missense	unknown (pathogenic)	
		c.338G>A; p.R113Q	missense	unknown (pathogenic)	
<b>SLC26A4</b>	NM_000441	c.1001+1G> A, p.?	splice donor	pathogenic	9618167, 20301640, 11919333, 20301607, 20597900, 18285825, 15279074, 17309986, 15689455, 11317356, 14508505, 10718825, 24033266, 22975760, 25525159, 24224479
		c.1280C>A;p .S427Y	missense	unknown (pathogenic)	
		c.2219G>T; p.G740V	missense	pathogenic	16570074, 23965030
		c.703C>T;p. Q235X	stop gained	unknown	
		c.918+1G>T; p.?	splice region	likely pathogenic	14508505, 20301607, 20301640, 24033266, 9618166
<b>SMPX</b>	NM_014332	c.140delC; p.P47LfsX34	frameshift	unknown	
		c.238C>G; p.L80V	missense	likely pathogenic	28542515
<b>SOX10</b>	NM_006941	c.570C>A; p.C190X	stop gained	unknown	
<b>STRC</b>	NM_153700	del	gene deletion	pathogenic	26011646, 22147502, 28984810, 28317263,
<b>TECTA</b>	NM_005422	c.1132G>A; p.V378M	missense	unknown (pathogenic)	
		c.2061C>G; p.N687K	missense	unknown	24033266
		c.2279A>T;p .D760V	missense	unknown	
		c.2359delG;p .E787LfsX4	frameshift -> stop gained	unknown	
		c.314A>G; p.N105S	missense	unknown (pathogenic)	
		c.3743C>T; p.P1248L	missense	unknown (benign)	21520338, 25262649
		c.5978G>A; p.R1993Q	missense	unknown (pathogenic)	
c.668C>T; p.P223L	missense	unknown (pathogenic)			



<b>TJP2</b>	NM_201629	c.85T>C;p.T29R	missense	pathogenic	
<b>TMPRSS3</b>	NM_024022	c.208delC;p.H70TfsX19	frameshift	pathogenic	21786053, 19170735, 11907649, 15447792, 20301607, 21534946, 24033266
		c.413C>A;p.A138E	missense	pathogenic	16283880, 22975204
		c.965C>A;p.P322H	missense	unknown (pathogenic)	
<b>TNC</b>	NM_002160	c.2960C>T;p.T987M	missense	unknown (likely benign)	
		c.490C>G;p.R164G	missense	unknown (pathogenic)	
<b>TRIOBP</b>	NM_001039141	c.5476A>C;p.T1826P	missense	unknown	
		c.6049G>C;p.D2017H	missense	unknown (pathogenic)	
<b>USH2A</b>	NM_206933	c.14074G>A;p.G4692R	missense	unknown (benign)	25262649
		c.1898C>T;p.S633L	missense	unknown	
		c.286A>G;p.T96A	missense	likely benign	
		c.5975A>G;p.T1992C	missense	unknown (benign)	25262649
<b>WFS1</b>	NM_006005	c.2020G>A;p.G674R	missense	pathogenic	11317350, 24909696
		c.2045G>A;p.R685H	missense	unknown	
		c.2327A>T;p.E776V	missense	unknown	
		c.2498T>A;p.L833Q	missense	unknown (pathogenic)	
<b>WHRN</b>	NM_015404	c.1148C>A;p.T383N	missense	likely pathogenic	20352026
		c.1454C>T;p.P485L	missense	unknown (likely benign)	

Varianten aller „eher ursächlichen“ und „höchstwahrscheinlich ursächlichen“ Varianten, ausgenommen *MYO1A* (vgl. Diskussion).

## **8 ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL**

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde unter Betreuung von Prof. Dr. med. Hubert Löwenheim durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Anke Tropitzsch, ärztl. Leiterin des Comprehensive Cochlear Implant Center Tübingen und PD Dr. phil. nat. Marcus Müller.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung und Anleitung durch PD Dr. phil. nat. Marcus Müller durch mich.

Ich versichere, das Manuskript eigenständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

## 9 VERÖFFENTLICHUNGEN

Tropitzsch, A., Friese, N., Braun, K., Dofek, S., Fehr, S., Biskup, S., *Einfluss genetischer Faktoren auf das funktionelle Ergebnis nach Cochlea Implantation*, 87. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Meeting Abstract GMS, 20.03.2016

Braun, K., Friese, N., Dofek, S., Fehr, S., Biskup, S., Tropitzsch, A., *Molekulargenetische Diagnostik im MYO15A Gen – Phänotyp Genotyp Korrelation und Ergebnisse nach Cochlea Implantation*, GMS Current Posters in Otorhinolarngology –Head and Neck Surgery, 11.04.2016

Tropitzsch, A., Friese, N., Braun, K., Dofek, S., Fehr, S., Biskup, S., Müller, M., *Rolle der genetischen Diagnostik für die Prognose des funktionellen Ergebnisses nach Cochlea Implantation*, Vortrag auf der 33. Wissenschaftlichen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP), DMS, 08.09.2016

Dofek, S., Gamerdinger, P., Fehr, S., Biskup, S., Müller, M., Löwenheim, H., Tropitzsch, A., 2018 *Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Genetischer Schwerhörigkeit*, Laryngo-Rhino-Otol; 97(S 02): S161