

**Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, plasti-  
sche und ästhetische Operationen**

**der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. R. Hagen**

Zu Grad, Konfiguration und Verlauf der Schallempfindungsschwerhörigkeit bei Kin-  
dern mit einer Connexin-26-Mutation

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Aseel Al-Hazza

aus Ninawa

Würzburg, Dezember 2016

Referentin: Frau Prof. Dr. med. W. Shehata-Dieler

Korreferent: Herr Prof. Dr. med. T. Haaf

Dekan: Herr Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 27.06.2017

Die Promovendin ist Zahnärztin.

***Meinen Eltern Manal & Mazin in Liebe und Dankbarkeit gewidmet***

Aseel

# Inhalt

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Zielsetzung der Arbeit .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Einführung in die Grundlagen .....</b>	<b>7</b>
3.1. Anatomische Grundlagen .....	7
3.2. Physiologische Grundlagen.....	14
<b>4. Hör- und Sprachentwicklung in der frühen Kindheit .....</b>	<b>17</b>
<b>5. Schwerhörigkeit .....</b>	<b>22</b>
5.1. Klassifikation und Ursachen .....	22
5.2. Genetisch bedingte Schwerhörigkeit .....	27
5.2.1. Genetisch bedingte syndromale Schwerhörigkeit.....	27
5.2.2. Genetisch bedingte nicht-syndromale Schwerhörigkeit .....	28
<b>6. Aufbau und Funktion der Gap Junctions.....</b>	<b>29</b>
6.1. Das Connexin-26-Gen.....	33
6.2. Die genetische Beratung/Analyse .....	36
6.3. Pädaudiologische Diagnostik .....	38
<b>7. Material und Methoden .....</b>	<b>45</b>
<b>8. Ergebnisse.....</b>	<b>50</b>
<b>9. Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>82</b>
<b>10. Zusammenfassung .....</b>	<b>89</b>

<b>I Literatur.....</b>	<b>92</b>
<b>II Danksagung.....</b>	<b>105</b>
<b>III Lebenslauf.....</b>	<b>106</b>

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Unterteilung des menschlichen Ohrs.....	8
Abbildung 2: Das Mittelohr mit seinen drei Gehörknöchelchen .....	11
Abbildung 3: Aufbau des Innenohrs.....	12
Abbildung 4: Die drei Etagen der Hörschnecke; Aufbau des Corti-Organes.....	14
Abbildung 5: Stark vereinfachte und vergrößerte Darstellung des Mittel- und Innenohrs .....	15
Abbildung 6: Ursachen kindlicher Hörstörungen.....	23
Abbildung 7: Aufbau von Gap Junctions .....	30
Abbildung 8: Zusammensetzung der Connexone je nach Anzahl der beteiligten Subtypen .....	30
Abbildung 9: Connexine im Corti-Organ des Innenohres.....	32
Abbildung 10: Schematische Darstellung des Connexin-26-Proteins .....	34
Abbildung 11: Übersicht über die Verteilung der Hörstörungen .....	36
Abbildung 12: Verteilung des Kollektivs nach Geschlecht .....	46
Abbildung 13: Anzahl der Kinder verteilt nach Geburtsjahr .....	46
Abbildung 14: Anzahl der Kinder in Prozent eingeteilt nach dem Grad der Hörminderung.....	47
Abbildung 15: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Freifeld-Audiometrie ohne Hörhilfe bei einer Frequenz von 500 Hz.....	51
Abbildung 16: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Freifeld-Audiometrie ohne Hörhilfe bei einer Frequenz von 1000 Hz.....	52
Abbildung 17: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Freifeld-Audiometrie ohne Hörgerät bzw. CI bei einer Frequenz von 2000 Hz.....	53
Abbildung 18: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Freifeld-Audiometrie ohne Hörhilfe bei einer Frequenz von 4000 Hz.....	54
Abbildung 19: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Freifeld-Audiometrie mit Hörhilfe bei einer Frequenz von 500 Hz.....	55
Abbildung 20: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Freifeld-Audiometrie mit Hörhilfe bei einer Frequenz von 1000 Hz.....	56
Abbildung 21: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Freifeld-Audiometrie mit Hörgerät bzw. CI bei einer Frequenz von 2000 Hz .....	57
Abbildung 22: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Freifeld-Audiometrie mit Hörhilfe bei einer Frequenz von 4000 Hz.....	58

Abbildung 23: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Freifeld-Audiometrie über ein Liniendiagramm.....	59
Abbildung 24: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Ton-Audiometrie bei einer Frequenz von 500 Hz.....	60
Abbildung 25: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Ton-Audiometrie bei einer Frequenz von 1000 Hz.....	61
Abbildung 26: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Ton-Audiometrie bei einer Frequenz von 2000 Hz.....	62
Abbildung 27: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Ton-Audiometrie ohne Hörgerät bei einer Frequenz von 4000 Hz .....	63
Abbildung 28: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Tonaudiometrie.....	64
Abbildung 29: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der ASSR bei einer Frequenz von 500Hz.....	65
Abbildung 30: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der ASSR bei einer Frequenz von 1000 Hz.....	66
Abbildung 31: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der ASSR bei einer Frequenz von 2000 Hz.....	67
Abbildung 32: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der ASSR bei einer Frequenz von 4000 Hz.....	68
Abbildung 33: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der ASSR...	69
Abbildung 34: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse von Click-BERA und ASSR .....	69
Abbildung 35: Verwendetes Material bei der genetischen Untersuchung.....	70
Abbildung 36: Genet. Untersuchungsergebnisse, Anzahl der Kinder .....	71
Abbildung 37: Verteilung der Mutationsgruppen .....	71
Abbildung 38: Darstellung der Mutation in Abhängigkeit vom Grad der Hörminderung.....	72
Abbildung 39: Darstellung der Mutation in Abhängigkeit vom Grad der Hörminderung in Prozent .....	73
Abbildung 40: Verteilung der Audiogrammformen .....	74
Abbildung 41: Ergebnisse der Tonaudiometrie und Verlaufskontrolle bei einem Patienten mit einer Connexin-26-bedingten Schwerhörigkeit.....	77
Abbildung 42: Alter bei Diagnosestellung in Jahren .....	78

Abbildung 43: Boxplot: Alter bei Diagnose und Therapie in Monaten bei Kindern mit Connexin-26-Mutation (pos.) und Kindern ohne Mutation (neg.) .....	79
Abbildung 44: Hörtechnische Versorgung der Patienten.....	80
Abbildung 45: Alter der hörtechnischen Versorgung der Patienten (Hörgeräte).....	81
Abbildung 46: Alter bei der Implantation (Cochleaimplantate).....	81
Abbildung 47: Ergebnisse der Audiogramme zweier verschiedener Patienten mit nachgewiesener <i>STRC</i> -Mutation .....	87



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verfahren der pränatalen Diagnostik .....	5
Tabelle 2: Die Hörreifung .....	19
Tabelle 3: Die häufigsten Ursachen eines Hörverlustes.....	24
Tabelle 4: Risikokatalog des Joint Committee on Infant Hearing für Neugeborene bis zum 28. Lebensstag .....	26
Tabelle 5: Graduierung des Hörverlustes.....	26
Tabelle 6: Connexine im Innenohr .....	32
Tabelle 7: Darstellung der Mutation mit dem Grad der Hörminderung, n=59.....	72
Tabelle 8: Chi-Quadrat-Test mit dem nicht signifikanten Ergebnis .....	73
Tabelle 9: Chi-Quadrat-Test mit der Bestätigung der Signifikanz .....	75
Tabelle 10: Chi-Quadrat-Test, aufgeteilt nach Gruppe A und B.....	76

# 1. Einleitung

Für das Erlernen der Sprache ist das Gehör von herausragender Bedeutung. Da Sprache das wichtigste Kommunikationsmittel des Menschen darstellt, führen Defizite in diesem Bereich quasi zwangsläufig zu Einschränkungen in der intellektuellen, sozialen und emotionalen Entwicklung (Appuzo und Yoshinaga-Itano, 1995).

In verschiedenen europäischen Studien wird die Prävalenz von angeborenen Hörstörungen bei Kindern und Säuglingen von 1 bis zu 6 pro 1000 Lebendgeburten berichtet (Shehata-Dieler und Cellulla, 2012; Parving, 1999; Fortnum und Davis, 1997; Davis und Parving, 1994). Angeborene Hörstörungen zählen somit zu den häufigsten angeborenen Erkrankungen.

Noch bis vor gut 80 Jahren dachte man, dass noch nicht Geborene schwerhörig seien, weil das menschliche Ohr für Luft und nicht für ein flüssiges Medium wie das Fruchtwasser konzipiert sei (Spitzer, 2003). Heute weiß man, dass Babys im Mutterleib jedoch sehr wohl hören können. Die erste Anlage zur Entwicklung des Ohres, die sogenannte Ohrplakode, entsteht bereits beim Embryo ca. in der dritten Schwangerschaftswoche. Das Ohrlabyrinth mit seinen Bogengängen und der Schnecke bildet sich ab dem dritten Schwangerschaftsmonat aus. Auch erste Sinneszellen und Nerven entstehen zu dieser Zeit. Der Hörnerv ist bereits angelegt, allerdings ohne die Myelinschicht, die ihn erst leitfähig macht. Die Myelinisierung der zentralen Hörbahnen findet erst nach der Geburt statt. Ab der 22. Schwangerschaftswoche zeigt der Fötus bereits erste Reaktionen auf akustische Reize mit Bewegungen, einer gesteigerten Herzfrequenz und Hirnaktivitäten (Wirth, 2000). Bei der Geburt ist das Hörorgan bereits ausgewachsen und funktionsfähig. Eine frühe akustische Stimulation des Hörsinns wird als unabdingbar für die Entwicklung und Reifung des kindlichen Gehörs angesehen (Spitzer, 2003).

Wird eine Hörstörung monatelang oder gar jahrelang nicht entdeckt, kann sich dies nicht nur auf die Sprachentwicklung, sondern auch auf die gesamte Entwicklung negativ auswirken. Vor allem die ersten Lebensmonate sind für das Hören von entscheidender Bedeutung, da pränatal beim schwerhörigen Kind bereits mehrere Monate normaler Hörentwicklung fehlen und sich die Strukturen des Hörsystems überwiegend bis Ende des 6. Lebensmonats differenzieren. In dieser Zeit werden auch wesentliche basale Erfahrungen für die Sprachentwicklung über das Gehör gesam-

melt. Je länger der Hörverlust unentdeckt bleibt, desto schwieriger wird es für das Kind, den Rückstand in der Sprachentwicklung aufzuholen. Erkennt man die Hörstörung sehr früh, so kann man dem Kind heute durch moderne Hörgeräte-Technologie oder Cochlea-Implantate und frühe Förderung den Start ins Leben wesentlich erleichtern (Wirth, 2000).

Mithilfe der Vorsorgeuntersuchungen auf Hörschäden bei Neugeborenen können das Alter der Diagnosestellung und in der Folge der Beginn der Förderungsmaßnahmen herabgesetzt werden (Welzl-Müller et al., 2003). In der pädaudiologischen Praxis stehen zur Überprüfung des Hörvermögens subjektive und objektive Hörprüfverfahren zur Verfügung. Da die häufig eingesetzten audiometrischen Reflex- und Verhaltens-Beobachtungs-Verfahren eine hohe Fehlerrate aufweisen, sind sie allein für eine Screeninguntersuchung des Neugeborenen nicht geeignet (Baumann und Schorn, 2001). Die Methoden der Wahl stellen die objektiven Hörscreeningverfahren direkt nach der Geburt dar. Diese schaffen die Voraussetzung für eine frühzeitige Diagnosestellung und Einleitung von Therapiemaßnahmen innerhalb der ersten sechs Monate und wurden seit dem 1.1.2009 deutschlandweit als Kassenleistung eingeführt.

Die Prävalenz von kongenitalen sensorineuralen bilateralen permanenten Hörstörungen mit einem Verlust von mindestens 35 dB liegt in Deutschland bei circa 1,2 pro 1000 Lebendgeburten (Groß et al., 2000). Ca. 50 % der Fälle können auf exogene Ursachen (z. B.: pränatale Rötelninfektion, Hypoxie bei Geburt, Meningoenzephalitis, Traumata) zurückgeführt werden. Weitere 50 % werden als genetisch bedingt angesehen. Von diesen wird die überwiegende Mehrheit von 70–80 % der nicht mit einem klinischen Syndrom assoziierten Fälle autosomal rezessiv vererbt; 10–20 % folgen einem autosomal dominanten und 2–3 % einem X-chromosomalen Erbgang. Durch verschiedene Forschungen in den letzten zehn Jahren wurde festgestellt, dass die weitaus häufigeren nicht-syndromalen Schwerhörigkeiten durch Mutation eines Gens (*GJB2-Gen*) entstehen, das im Cortischen Organ des Innenohrs exprimiert wird. Das *GJB2-Gen* (Connexin-26), dessen Veränderungen etwa 50 % der Fälle von autosomal rezessiver Schwerhörigkeit ausmacht, liegt im Chromosomenbereich 13q11-12 (Eisen und Ryugo, 2007). Auch wurden in einigen Fällen Mutationen in dem *GJB6-Gen* (Connexin-30) beobachtet, das eng an *GJB2* benachbart liegt. Connexine bilden eine Familie von Transmembran-Proteinen, die an der Kommunikation der Zellen

über Gap-Junctions beteiligt sind. Eine wichtige Aufgabe des Connexin-26 ist es, nach der Stimulation der sensorischen Haarzellen Kalium-Ionen in die Endolymphe der Cochlea (Scala media) zurückzuführen. Die Abwesenheit von Connexin-26 unterbindet nach heutiger Vorstellung dieses Recycling. Der Kaliumkreislauf wird damit innerhalb des Innenohrs behindert und führt so zu einer signifikanten Schwerhörigkeit. Patienten mit Mutationen in Connexin-Genen zeigen als einziges Symptom den sensorineuralen Hörverlust ("nicht-syndromal"), d. h. eine Innenohrschwerhörigkeit (Kubisch, 2005). Bei Connexin-26-Defekten tritt er bereits prälingual meist vor dem zweiten Lebensjahr auf. Die Erkrankung ist in zwei Drittel der Fälle nicht progressiv. Die häufigste Veränderung (ca. 80 %) ist die Deletion eines Basenpaares (35delG). Aus diesem Grund gehören zunehmend die molekulargenetischen Untersuchungen – so auch an der Universität Würzburg – bei einem Verdacht auf eine genetische Schwerhörigkeit zur Routineuntersuchung. Diese erlauben es, die möglichen Ursachen der Schwerhörigkeit zu untersuchen und Aussagen über das Wiederholungsrisiko Betroffener zu treffen. Weiterhin kann bei rechtzeitiger Diagnosestellung im Säuglingsalter frühzeitig eine Therapie eingeleitet werden (Kelley et al., 1998; Ptok, 2001).

Auch gibt es während der Schwangerschaft eine Reihe von Vorsorgeuntersuchungen, die nicht nur an der Schwangeren selbst erfolgen, z. B. im Rahmen von Blutuntersuchungen und gynäkologischen Untersuchungen, sondern auch am ungeborenen Kind. Gemäß Mutterschaftsrichtlinien soll die pränatale Diagnostik (PND) vor allem dazu beitragen, Risikoschwangerschaften und Risikogeburten frühzeitig zu erkennen und die Gefahren für Leben und Gesundheit von Mutter und Kind abzuwenden. Ergeben sich im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge Anhaltspunkte für ein genetisch bedingtes Risiko, so ist die Schwangere über die Möglichkeiten einer humangenetischen Beratung und/oder Untersuchung aufzuklären (Rosenbauer, 1999).

Eine nicht-invasive und eine invasive Methode sind bei der pränatalen Diagnostik zu unterscheiden, wobei bei der nicht-invasiven Form bildgebende Verfahren wie der Ultraschall routinemäßig zur Überwachung einer normal verlaufenden Schwangerschaft eingesetzt werden oder durch eine Untersuchung des mütterlichen Blutes Informationen über das Risiko gesundheitlicher Beeinträchtigungen des Fetus genommen werden können. Nach den Mutterschaftsrichtlinien sollen dreimal innerhalb einer Schwangerschaft sogenannte Screenings stattfinden, bei denen der Ort und das ge-

naue Alter der Schwangerschaft bestimmt, Mehrlingsschwangerschaften erkannt, die Entwicklung des Embryos und Fetus kontrolliert und gegebenenfalls auffällige embryonale oder fetale Merkmale erfasst werden (Holzgreve et al., 2007).

Bei auffälligen Befunden stehen zur Abklärung die invasiven Verfahren zur Verfügung. Hierzu gehören vor allem die Chorionzottenbiopsie und die Amniozentese; seltener werden die Fetalblutpunktion (Nabelschnurpunktion, Chordozentese) oder fetale Gewebepunktionen durchgeführt. Da die invasiven Verfahren meist mit einem gesundheitlichen Risiko für die Schwangere (Infektionen, Blutungen, wehenartige Schmerzen) und für das Ungeborene (Verletzungsrisiko, Gefahr der Auslösung von Fehlgeburten) verbunden sind, besteht in der Regel eine Indikation für eine solche Technik nur, wenn ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Krankheit beim Kind erkennbar ist. Bei der Chorionzottenbiopsie (ab der 10. Schwangerschaftswoche p.m.) wird Plazentagewebe und bei der Amniozentese (ab der 14. Schwangerschaftswoche p.m.) Fruchtwasser unter Ultraschallsicht gewonnen. Bei der Fetalblutpunktion wird fetales Blut aus der Nabelschnur gewonnen. Die gewonnenen Zellen werden auf chromosomale Fehlverteilungen oder strukturelle Chromosomenveränderungen auf monogene Erkrankungen untersucht. Nur durch die invasive Methode – insbesondere die Chorionzottenbiopsie oder die frühe Plazentabiopsie – ist es möglich, chromosomale Erkrankungen vor Abschluss der 12. Schwangerschaftswoche p. c. zu klären (Holzgreve et al., 2007; Murken et al., 2006).

Eine weitere Möglichkeit während der Schwangerschaft ist die Durchführung der PID (Präimplantationsdiagnostik), bei der für die Durchführung die Anwendung von Techniken der extrakorporalen Befruchtung als Voraussetzung gilt. Die PID gilt allerdings in Deutschland aufgrund des Embryonenschutzgesetzes als verboten, weshalb hierauf im Weiteren nicht eingegangen wird.

Tabelle 1: Verfahren der pränatalen Diagnostik

Quelle: [http://www.profamilia.de/fileadmin/publikationen/profamilia/PND\\_Bluttest.pdf](http://www.profamilia.de/fileadmin/publikationen/profamilia/PND_Bluttest.pdf)

<b>Übersicht zu Verfahren der pränatalen Diagnostik</b>			
<b>Verfahren</b>	<b>SSW* p.m.</b>	<b>Untersuchungsebene</b>	<b>Dauer bis zum Ergebnis</b>
<b>NICHT INVASIV</b>			
Ultraschall	Empfohlen 1.) 09.–12. 2.) 19.–22. 3.) 29.–32.	Körperliche Merkmale und einige Organfunktionen	Sofort
Triple-Test	16.–18.	Verschiebung der Konzentration bestimmter Proteine und Hormone als Indikator für eine Aneuploide, insbesondere Trisomie 21	Tage
AFP-Test	16.–18.	Protein	Tage
Ersttrimester-Screening	11.–13.	Ultraschalluntersuchung  Verschiebung der Konzentration bestimmter Proteine und Hormone als Indikator für eine Aneuploide, insbesondere Trisomie 21	
<b>INVASIV</b>			
Chorionzottenbiopsie oder Plazentabiopsie	10.–12.  13.–40.	Chromosomen, DNA	1–3 Tage (Kurzzeitkultur)  2–3 Wochen (Langzeitkultur)
Amniozentese	14.–19.	Chromosomen, DNA, Protein	2–3 Wochen
Fetalblutpunktion	19.–40.	Chromosomen, DNA, Antikörper, Blutbestandteile	3–5 Tage
Bei allen invasiven Verfahren: Schnelltest Interphase-FISH		Fehlerverteilung der Chromosomen 13, 18, 21 und der Geschlechtschromosomen	1–3 Tage

\*SSW= Schwangerschaftswoche

## **2. Zielsetzung der Arbeit**

Ziel dieser Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen der Mutation im Connexin-26-Gen und dem Grad, dem Verlauf und der Konfiguration der Hörminderung zu untersuchen. Hierfür wurden Patienten im Alter von 1 bis 15 Jahren mit beidseitigen, nicht-syndromalen Hörstörungen der Schallempfindung verschiedenen Grades rekrutiert. Mithilfe der molekulargenetischen Befunde konnten Veränderungen im Connexin-26-Gen diagnostiziert werden, und anschließend wurde versucht, unter Zuhilfenahme aller vorhandenen Daten und der individuellen Audiogramm- und BERA- oder ASSR-Befunden, eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation abzuleiten. Die Arbeit soll zu einem besseren Verständnis molekulargenetischer Grundlagen beitragen und das diagnostische Spektrum für betroffene Patienten erweitern. Neue Erkenntnisse können Anwendung in der genetischen Beratung finden und zu einer rechtzeitigen Therapie beitragen. Eine möglichst frühzeitige Diagnose der Hörstörung ermöglicht dem Patienten und dem behandelnden Arzt eine rasche Einleitung einer individuell angepassten Therapie und damit die Chance auf eine komplikationsarme, sozioökonomische Entwicklung in der Gesellschaft.

### **3. Einführung in die Grundlagen**

Das Ohr des Erwachsenen, das als anatomische Einheit zugleich Gehör- und Gleichgewichtsorgan enthält, ist von allen Sinnesorganen des Menschen das differenzierteste. Es ist ein hoch entwickeltes und sehr empfindliches Organ. Das Gehör macht den Menschen zu einem sozialen Wesen und ermöglicht ihm die Kommunikation mit der Umwelt. Gleichzeitig ist das Gehör auch ein sehr sensibles Sinnesorgan. Jeder Teil des Hörsystems kann geschädigt sein oder geschädigt werden.

Allein in Deutschland gibt es etwa 60.000 Gehörlose, das sind 0,1 Prozent der Bevölkerung. Schätzungsweise 14 Millionen Menschen sind schwerhörig, und weitere 3 Millionen Menschen leiden unter Tinnitus. Damit ist die Schwerhörigkeit die häufigste humane Sinnesbehinderung (Strenzke et al., 2008).

Für das Verständnis von Hörstörungen sind grundlegende anatomische und physiologische Kenntnisse des Ohres unerlässlich.

#### **3.1. Anatomische Grundlagen**

Das System Ohr kann in zwei Bereiche gegliedert werden: in den Peripheren und den Zentralen. Zum peripheren Bereich gehören die Ohrmuschel mit dem äußeren Gehörgang, das Mittelohr und das Innenohr (Labyrinth) sowie der 8. Hirnnerv (Nervus vestibulocochlearis), der sämtliche Informationen aus dem Ohr an das Gehirn weiterleitet.

Zum zentralen Bereich gehören die Hör- und die Gleichgewichtsbahn. Dabei handelt es sich um Verbindungen von Nerven, die aus dem Hör- bzw. Gleichgewichtsorgan entspringen und von dort über lange Wege und Zwischenstationen zu ihrem Ziel, dem Gehirn, laufen.

Anatomisch kann man das Ohr in drei Bereiche unterteilen:

- dem äußeren Ohr, das als Schallaufnahmeorgan dient
- dem Mittelohr, das als Schalleitungsorgan das äußere Ohr mit dem Innenohr verbindet und



- dem Innenohr, das die Schallwellen in Nervenimpulse verwandelt und Gleichgewichtsveränderungen registriert.

Nachfolgend werden die einzelnen Bereiche des Ohres im Detail dargestellt.

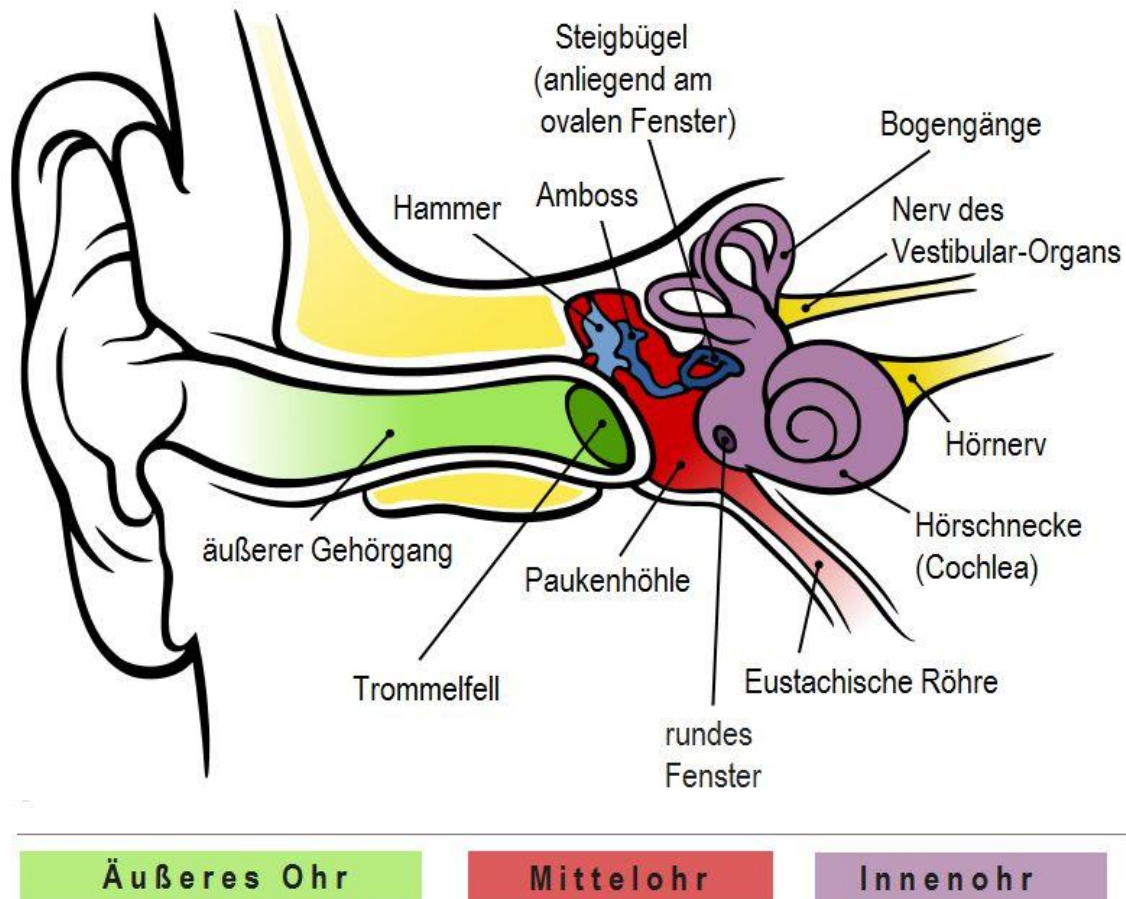


Abbildung 1: Unterteilung des menschlichen Ohrs

aus: [https://de.wikipedia.org/wiki/Ohr#/media/File:%C3%84u%C3%9Feres\\_Ohr\\_-\\_Mittelohr\\_-\\_Innenohr.jpg](https://de.wikipedia.org/wiki/Ohr#/media/File:%C3%84u%C3%9Feres_Ohr_-_Mittelohr_-_Innenohr.jpg)  
Lizenzfreies Bild; letzter Abrufdatum: 03.05.2017

## Das äußere Ohr

Das äußere Ohr gliedert sich in die Ohrmuschel (Auricula), den äußeren Gehörgang (Meatus acusticus externus) und das Trommelfell (Membrana tympanica) (Benninghoff und Drenckhahn, 2008). Die formenden Elemente des äußeren Ohres bestehen aus elastischem Knorpel und Knochen, die über ihr Periost fest mit der Haut verwachsen sind. Die Ohrmuschel bildet gemeinsam mit der Öffnung des äußeren Gehörgangs ein trichterförmiges Gebilde, welches den sensiblen Mittelohrstrukturen die Schallwellen zuführt. Ohne diesen Trichter würden die Schallwellen direkter in den

Gehörkanal dringen. Dies wäre problematisch, da dadurch ein großer Teil des Schalls verloren ginge und der Klang dadurch schwieriger zu hören und zu verstehen wäre.

Weitere Bedeutung hat das Außenohr beim Orten von Schallquellen (Probst et al., 2003). Das äußere Gehörgangsdrittel besteht aus Knorpel, das Innere aus Knochen. Der Gehörgang verläuft in einer leicht spiraligen Drehung von leicht lateral nach medial, wodurch das Trommelfell etwas geschützt liegt und keiner direkten Verletzungsgefahr ausgesetzt ist. Neben der Schallleitung von der Ohrmuschel zum Trommelfell dient der äußere Gehörgang durch seine spezielle Anatomie der Resonanzbildung und dadurch einer deutlichen Verstärkung der Schallwellen (Trepel, 1999).

Das Trommelfell grenzt das Außenohr vom Mittelohr ab. Es ist eine schräg stehende, perlgraue, ovale Membran mit einem Durchmesser von etwa 10 mm. In der Mitte ist es trichterförmig zum Nabel (Umbo) eingezogen. Hier werden die Schallwellen durch Schwingungen des Trommelfells auf die Gehörknöchelchenkette im Mittelohr übertragen.

### **Das Mittelohr**

Das Mittelohr ist ein von Schleimhaut ausgekleideter, mit Luft gefüllter Raum. Es setzt sich aus der Paukenhöhle (Cavitas tympani), den Gehörknöchelchen (Ossicula auditus) und der Ohrtrompete (Tuba auditiva) zusammen.

Die Paukenhöhle steht über die Ohrtrompete (Tuba auditiva) mit dem Nasopharynx in Kontakt. Die kindliche Tube besitzt im Verhältnis zu ihrer Länge ein weiteres Lumen und verläuft flacher als die eines Erwachsenen. Hieraus resultieren beim Kind gehäuft Tubenfunktionsstörungen, die mit Infektionen des Mittelohres einhergehen können.

Das Mittelohr grenzt an funktionell wichtige Strukturen wie z. B. den Nervus facialis, die Arteria carotis interna, die venösen Sinus aus dem Inneren des Schädels, die Dura und das Innenohr.

Im Mittelohr liegt die Kette der Gehörknöchelchen, welche die Schwingungen des Trommelfells auf den perilymphatischen Raum des Labyrinths überträgt. Die drei Gehörknöchelchen – Hammer (Malleus), Amboss (Incus) und Steigbügel (Stapes) –

sind gelenkig miteinander verbunden. Die bewegliche Gehörknöchelchenkette ist mit dem Hammer am Trommelfell in der Fenestra vestibuli eingelassen. Die zwei Binnenmuskeln, Musculus tensor tympani und Musculus stapedius, sind an der Regulation der Schallübertragung beteiligt. Ihre Sehnen setzen an der Gehörknöchelchenkette an (Benninghoff und Drenckhahn, 2008).

Die wichtigste Aufgabe des Mittelohrs stellt neben der einfachen Schallweiterleitung die sogenannte Schallwellenwiderstandsanpassung (Impedanz) dar. Der eintreffende Schall gelangt über den äußeren Gehörgang an das Trommelfell. Würde sich das mit Flüssigkeit gefüllte Innenohr direkt anschließen, würden ca. 99 % der Schallwellen reflektiert werden, da der Schallwellenwiderstand zwischen Luft und Innenohrflüssigkeit zu groß ist. Dieses Problem wird mithilfe des Mittelohrs umgangen. Die Schallenergie wird effektiv über Hammer, Amboss und Steigbügel an das ovale Fenster herangetragen. Zwei Mechanismen zur Impedanzanpassung sind dabei von Bedeutung. Erstens verursachen die Gehörknöchelchen durch unterschiedliche Hebelarme eine Druckerhöhung am ovalen Fenster. Der zweite Effekt übernimmt den deutlich größeren Teil der Anpassungsvorgänge. Das Prinzip hierbei ist die Flächenwirkung zwischen Trommelfell und ovalem Fenster. Da das Trommelfell ca. 17-mal größer ist als das ovale Fenster, muss die gleiche Kraft auf eine kleinere Fläche verteilt werden. Das hat eine enorme Schalldruckerhöhung um den Faktor 30 zu Folge. Insgesamt wird durch das Mittelohr und seine Impedanzanpassung die Schallreflexion auf 35 % gesenkt, was eine Steigerung des Hörvermögens um 10–20 Dezibel (dB) je nach Frequenz bewirkt (Probst, 2008).

Zu den weiteren Aufgaben des Mittelohrs gehört der akustische Reflex. Dabei kommt es bei hohen Schallenergien von über 70 dB zu einer beidseitigen reflexartigen Kontraktion des M. stapedius. Dadurch wird die Steigbügelplatte leicht verkantet und drückt nicht mehr stark gegen das ovale Fenster, daraus resultiert eine Pegelreduktion von etwa 10 dB. Bei noch höheren Schallpegeln verursacht die reflektorisch ausgelöste Kontraktion des M. tensor tympani ebenfalls eine Pegelreduktion. Die Kontraktion zieht das Trommelfell weiter einwärts, wodurch es noch konkaver wird. Für beide Muskelaktivitäten zusammen wurde eine Pegelreduktion von bis zu 30 dB bei tiefen Frequenzen gemessen.

Die dritte Funktion des Mittelohrs besteht in der Anpassung des Luftdrucks auf beiden Seiten des Trommelfells mithilfe der Eustachischen Röhre (Probst, 2008).

## Das Mittelohr

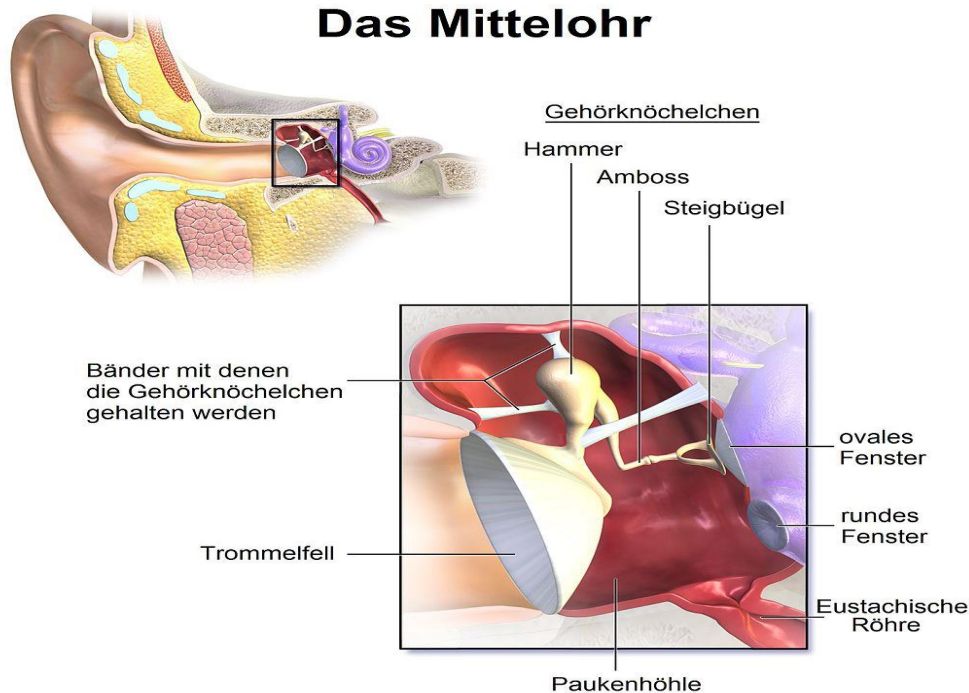


Abbildung 2: Das Mittelohr mit seinen drei Gehörknöchelchen

aus: <https://de.wikipedia.org/wiki/Mittelohr#/media/File:Mittelohr.jpg>

Lizenzfreies Bild; letzter Abrufdatum: 03.05.2017

## Das Innenohr

Das Innenohr liegt tief im Schädelinneren, ist eingebettet in die Felsenbeinpyramide und ist somit von äußeren Einflüssen geschützt. Es besteht aus einem knöchernen Röhrensystem, dem knöchernen Labyrinth. Dies ist mit Flüssigkeit gefüllt, der Perilymphe. In diese Flüssigkeit wiederum ist ein zartes Schlauchsystem eingebettet, welches ebenfalls eine Flüssigkeit, die Endolymphe enthält. Zum Labyrinth gehören das spiralg angeordnete Hörorgan, die Hörschnecke (Cochlea) und das Gleichgewichtsorgan (Vestibularorgan), bestehend aus drei halbkreisförmigen Kanälen, den Bogengängen und einer kammerartigen Erweiterung, dem Vorhof (Vestibulum).

Das häutige Labyrinth unterteilt die Windungen der Hörschnecke in die folgenden drei Etagen:

- Scala vestibuli
- Scala tympani und dazwischen
- Scala media (auch Ductus cochlearis genannt).

Die Scala vestibuli und die Scala tympani werden durch die Stapesfußplatte am ovalen Fenster bzw. durch die Membran am runden Fenster abgeschlossen. Alle Scalen sind mit Flüssigkeit gefüllt: die Scala media mit Endolymphe, die beiden anderen mit Perilymphe. Die Perilymphe ist ein Ultrafiltrat des Blutplasmas und enthält dementsprechend viel Natrium (140 mmol/l) und wenig Kalium. Die Perilymphräume der Scala vestibuli und Scala tympani stehen an der Schneckenspitze, dem Helikotrema, miteinander in Verbindung. Die Endolymphe wird von der Stria vascularis, einem stoffwechselaktiven Bereich an der seitlichen Schneckenwand, sezerniert. Sie enthält etwa 145 mmol/l Kalium und entsprechend wenig Natrium, ähnlich der intrazellulären Flüssigkeit. Durch die Ionenpumpen der Stria vascularis wird nicht nur das Kalium in den Endolymphraum sezerniert, sie laden dadurch gleichzeitig auch den Endolymphraum auf etwa +80 mV gegenüber dem Perilymphraum auf. Dieses funktionell wichtige Potenzial nennt man endolymphatisches Potenzial. Der Endolymphraum wird gegen die Scala vestibuli durch die Reisner-Membran begrenzt. Diese hauchdünne Membran muss Peri- und Endolymphe voneinander trennen (Klinke et al., 2009).

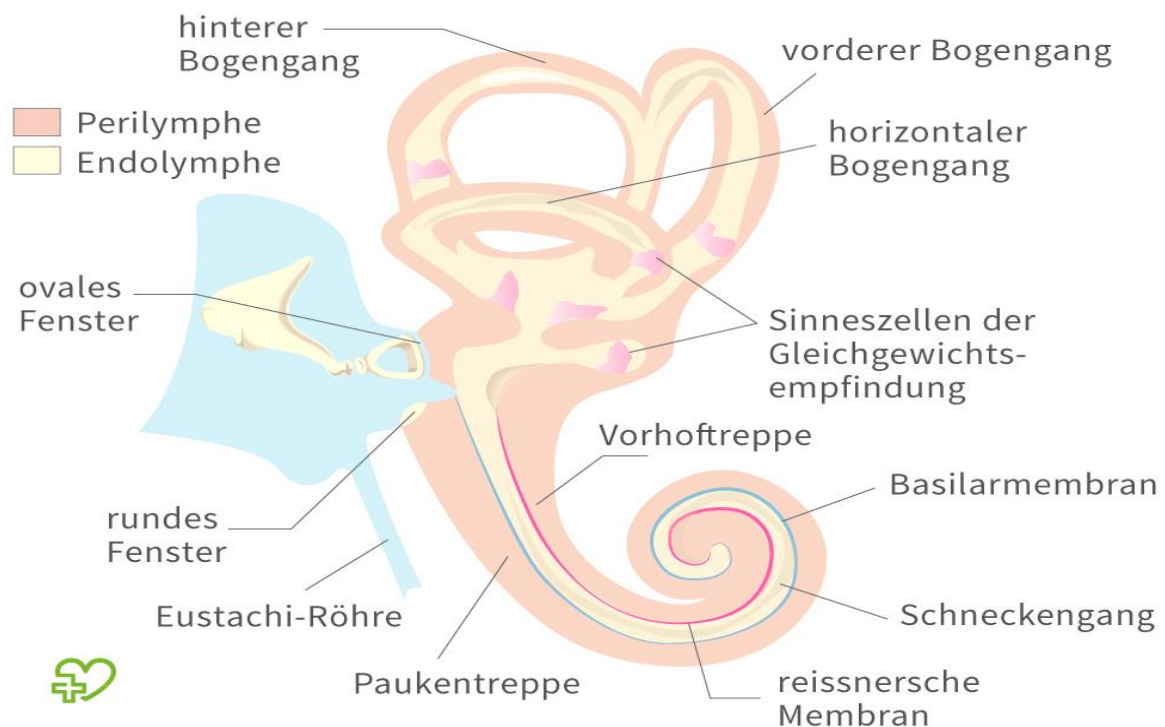


Abbildung 3: Aufbau des Innenohrs

aus: <http://i.onmeda.de/innenohr.gif>

Lizenz erhalten: 03.05.2017; letzter Abrufdatum: 03.05.2017

Die Cochlea enthält das eigentliche Hörorgan, das Corti-Organ (auch Organum spirale cochleae genannt). Es besteht aus einem System aus Sinnes- und Stützzellen sowie Nervenfasern, sitzt der Basilarmembran (Membrana spiralis) auf und ist nach oben hin durch eine azelluläre Deckmembran (Tektorialmembran) vom Lumen des Ductus cochlearis (Scala media) abgetrennt. Die für die Schallwahrnehmung verantwortlichen Sinneszellen des Corti-Organ werden Haarzellen genannt. Es handelt sich um Mechanorezeptoren, die an ihrem apikalen Zellpol Stereozilien-Büschel tragen. Ihre Spitzen sind durch feine Zellmembranbrücken verbunden, die sogenannten Tiplinks. Im Corti-Organ gibt es etwa 15.000 Haarzellen, die nach ihrer Lokalisation und Funktion in zwei Formen von Haarzellen unterschieden werden:

Die äußeren Haarzellen liegen in drei bis fünf Reihen nebeneinander auf der Außenseite des Corti-Organ. Auf ihrem apikalen Zellpol finden sich Stereozilien. Die Stereozilien der äußeren Haarzellen sind in der Tektorialmembran verankert. Durch Verschiebung werden diese depolarisiert, wodurch sich Kalium-Kanäle öffnen und schließen. Durch die hohe Kalium-Ionen-Konzentration der Endolymphe geschieht dies besonders schnell und effektiv. Die Depolarisation führt zu einer oszillierenden Längenänderung der Haarzellen, welche sich auf die Basilarmembran überträgt. Dadurch kommt es zu einer lokalen Verstärkung des Reizes auf die inneren Haarzellen (→ cochleärer Verstärker).

Die inneren Haarzellen hingegen liegen in einer einzigen Zellreihe an der Innenseite des Corti-Organ, d. h. näher am Modiolus. Ihre Stereozilien stehen nicht in Kontakt zur Tektorialmembran. Die inneren Haarzellen werden ebenfalls depolarisiert. Dies führt zur Bildung von Aktionspotenzialen, welche die Information über den gehörten Ton elektrisch an das Gehirn weiterleiten. Dies erfolgt über den Nervus vestibulocochlearis, der aus etwa 30.000 Nervenfasern besteht.

Die zentrale Hörbahn endet im Schläfenlappen des Großhirns, wo sich der für das Hören zuständige Teil des Großhirns (primär-auditorischer Kortex) befindet und die eigentliche Sinneswahrnehmung geschieht (Oesterreicher und Burk, 2003; Goldstein, 1997).



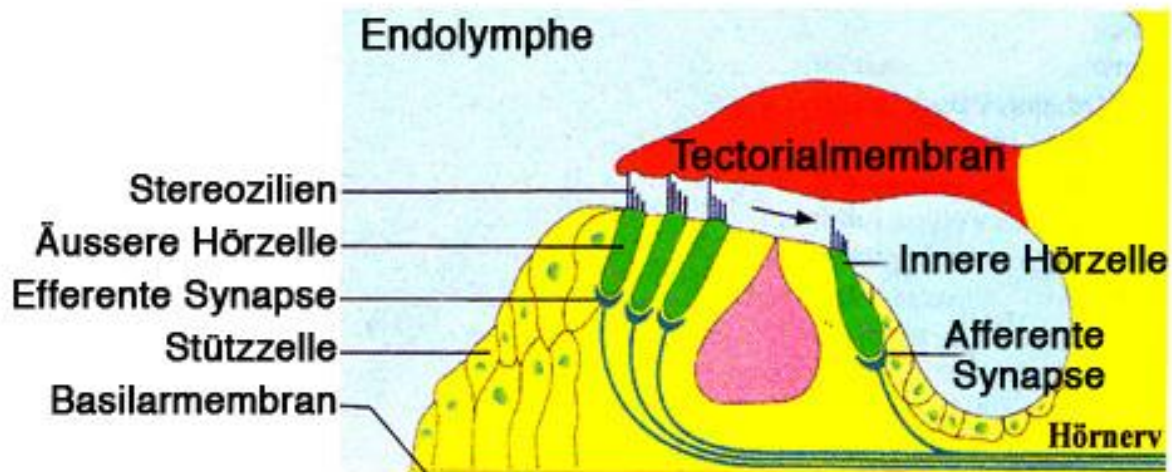


Abbildung 4: Die drei Etagen der Hörschnecke; Aufbau des Corti-Organes

aus: Zenner, HP; „Hören“, In: Schmidt-Thews: Physiologie, Springer-Heidelberg  
 Lizenz erhalten: 02.05.2017, letzter Abrufdatum: 02.05.2017

## 3.2. Physiologische Grundlagen

### Hörorgan

Das Ohr (Äußeres Ohr, Mittelohr und Innenohr) ist ein komplexes Organ, mit dem winzige Luftdruckschwankungen (Schallwellen) zunächst in neurochemische und dann in elektrische Nervenimpulse umgewandelt werden. Die Verarbeitung dieser Impulse und damit das eigentliche Hören findet im Gehirn statt (Schmidt et al., 2004).

Das Hörorgan wandelt im Corti-Organ Schallwellen in eine Erregung (Abfolge von Aktionspotenzialen) des Hörnervs um. Diese Erregung des Hörnervs wird vom Gehirn als Ton, Geräusch oder Sprache wahrgenommen. Schallwellen sind Luftschwingungen mit einer wellenförmigen Ausbreitung, deren Schwingungszahl pro Sekunde (Frequenz, in der Einheit Hertz (Hz) angegeben) die Tonhöhenwahrnehmung bestimmt. Tieffrequente Töne werden als tiefe Töne wahrgenommen, hochfrequente als hohe. Der hörbare Bereich beim Menschen liegt zwischen 16 und 20 000 Hz. Die Lautstärke eines Tones wird durch den Schalldruck bestimmt, der in Dezibel (dB) angegeben wird. Der gerade noch gehörte Schalldruck wurde als ein Schalldruck von 0 dB HL festgelegt. Die sog. Schmerzschwelle, also derjenige Schalldruck, der als unangenehm und schmerzhaft laut empfunden wird, liegt bei ungefähr 120 dB HL. Die Schallwellen werden von der Ohrmuschel aufgenommen und durch den äußeren Gehörgang zum Trommelfell geleitet. Durch die Schallwellen werden das Trommelfell

und die Gehörknöchelchen in Schwingungen versetzt. Das letzte Gehörknöchelchen, der Steigbügel, überträgt die Schwingungen über das ovale Fenster auf die Hörschnecke. Durch Scherbewegungen der Sinneshärchen auf den Haarsinneszellen im Corti-Organ werden die ableitenden Nervenfasern erregt. Die Tonhöhe wird durch die Erregung unterschiedlicher Orte der Basilarmembran bei unterschiedlich hohen Tönen wahrgenommen (Ortsprinzip oder Tonotopie). Hohe Töne erregen die Haarsinneszellen am Anfang der Hörschnecke (basal), und tiefe Töne werden am Ende der Hörschnecke registriert (apikal). Das Prinzip der Tonotopie gilt als Ordnungsprinzip von der Hörschnecke bis zum Hörkortex (Trepel, 1999; Benninghoff und Drenckhahn, 2008).

### Physiologie des Hörens

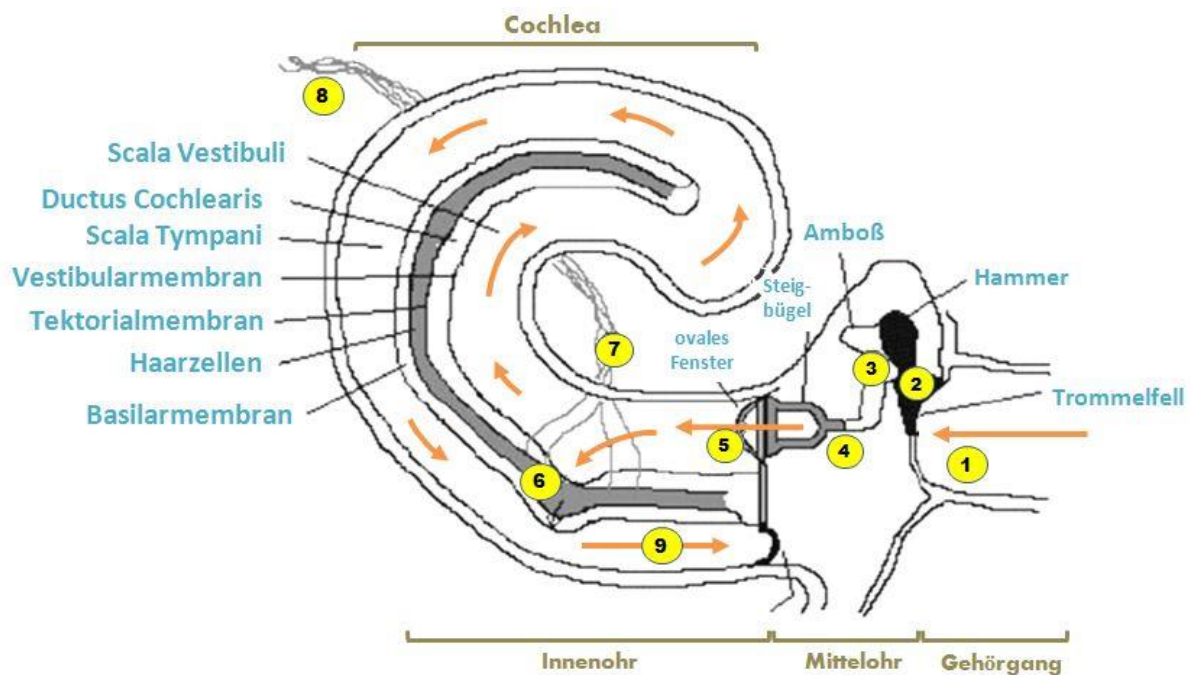


Abbildung 5: Stark vereinfachte und vergrößerte Darstellung des Mittel- und Innenohrs  
Die aufgeführten Nummern stehen für den Weg des Schalls zum Hörnerv (siehe auch Text).

Die Schallwellen werden zunächst durch das äußere Ohr aufgenommen. Die Ohrmuschel verstärkt durch ihre Trichterform die auftreffenden Schallwellen und leitet sie durch den äußeren Gehörgang zum Trommelfell (Membrana tympani) weiter (1). Das Trommelfell wird durch Schallwellen in Schwingungen versetzt, die sich auf die Gehörknöchelchenkette (Hammer (2), Amboß (3), Steigbügel (4)) des Mittelohres übertragen und schließlich das ovale Fenster (5) erreichen. Die Steigbügelschwingungen



am ovalen Fenster versetzen die Perilymphe der Scala vestibuli in Schwingungen, durchlaufen diese bis an die Schneckenspitze und laufen dort durch die Scala tympani hinab zum runden Fenster (9), wo sie verebben. Die Perilympfenschwingung führt zu Auf- und Abbewegung von Basilar- und Tektorialmembran und bildet sogenannte Wanderwellen. Mithilfe des Cortischen Organes (6) werden die Schwingungen an einem frequenzspezifischen Areal (basal, am Beginn des Hörschneckenganges, hohe Frequenzen; apikal, an der Hörschneckenspitze, tiefe Frequenzen) der Cochlea in mechanoelektrische Impulse überführt: Die beiden Membranen schwingen z. T. aber gegenphasig. Dadurch kommt es vor allem im Bereich des Maximums der Wellenbewegung zu Scherbewegungen zwischen beiden Membranen, in deren Folge dort die Stereozilia der äußeren Haarzellen erregt werden. Durch eine Aufwärtsbewegung der Basilarmembran werden die „Tip links“ gedehnt, und die Ionenkanäle (Transduktionskanäle) in der Membran der Stereozilia öffnen sich. Bei Abwärtsbewegungen werden die Transduktionskanäle geschlossen. Die äußeren Haarzellen besitzen ein normales Membranpotenzial von etwa  $-70\text{ mV}$ . Dadurch entsteht zwischen dem  $+80\text{ mV}$  positiv geladenen Endolymphraum und dem Zytoplasma der Haarzellen eine Potenzialdifferenz von etwa  $150\text{ mV}$ . Da die  $\text{K}^+$ -Konzentrationen in der Endolymphe und in den Haarzellen praktisch gleich sind, fließen entlang dieses Potenzialgefälles bei geöffneten Transduktionskanälen  $\text{K}^+$ -Ionen in die Stereozilia und von dort weiter in die Somata der Haarzellen. Sie werden dadurch depolarisiert; es entsteht ein Rezeptorpotenzial. Werden die Transduktionskanäle geschlossen, repolarisieren die Zellen wieder. Dazu öffnen sich an der seitlichen Zellwand spannungsabhängige bzw. kalziumgesteuerte Kaliumkanäle, und das  $\text{K}^+$  wird über  $\text{K}^+\text{-Cl-Kotransporter}$  in Stützzellen transportiert. Von dort wird es über Gap Junctions wieder der Stria vascularis zugeführt und so recyclet (Klinke et al., 2009). Nach Depolarisation und Entstehung von cochleären Aktionspotenzialen wird der Höreindruck nach Modifikation und Weiterleitung über den Nervus vestibulocochlearis (7, 8) zur Hörrinde des Großhirns vermittelt (Kubisch et al., 1999; Martin et al., 1999; Jentsch et al., 2000; Klinke et al., 2009).

## 4. Hör- und Sprachentwicklung in der frühen Kindheit

Hören und Sprechen sind mit Abstand die dynamischsten und komplexesten Leistungen der menschlichen Informationsverarbeitung überhaupt. Sie sind entscheidende Mittel zur Entfaltung der Persönlichkeit sowie zur Auseinandersetzung mit der Umwelt. Sie übertreffen dabei deutlich die Leistung bei der visuellen Wahrnehmung (Spreng, 2003). Abgesehen von der taktilen Wahrnehmung gibt es kein Sinnesorgan, das seine Arbeit so schnell aufnimmt wie das Gehör (Matschke, 1993).

Die Entwicklung des Hörorgans nimmt bereits in der vierten Schwangerschaftswoche ihren Anfang. Ab diesem Zeitpunkt entwickeln sich die einzelnen Strukturen des Hörorgans und des auditiven Kortex. Efferente Nervenfasern laufen ab der 22. Schwangerschaftswoche zu den äußeren Haarzellen, sodass ab der 25. Schwangerschaftswoche dieser Prozess soweit abgeschlossen ist, dass der Fötus bereits im Mutterleib Geräusche in einem Frequenzbereich von 500 bis 4000 Hz wahrnehmen und den Herzschlag der Mutter hören kann. Dieser Frequenzbereich ist für die Lautsprache wichtig. Der Fötus beginnt zu diesem Zeitpunkt, bedingt durch das Fruchtwasser und das Wasser in seinem Ohr, seine äußere Umwelt um etwa 40 dB gedämpft wahrzunehmen. Ab der 20. Schwangerschaftswoche reagiert der Fötus auf Geräusche. Die Mutter kann diese Hörreaktion durch die Bewegung ihres Kindes fühlen. Obwohl der Fötus schon zu einem recht frühen Zeitpunkt zu hören beginnt, bleibt bis heute ungeklärt, was er genau hört. Verschiedene Untersuchungen haben ergeben, dass der Fötus bereits während der Schwangerschaft ein „a“ von einem „i“ unterscheiden kann. Ab der 35. Schwangerschaftswoche ist es möglich, verschiedene Töne vom Grundton differenzieren zu können (Cole und Robertson, 1992; Eliot, 2002). Bei frühgeborenen Kindern können Hörreaktionen ab der 27. Schwangerschaftswoche durch objektive Verfahren wie eine BERA festgestellt werden. Otoakustischen Emissionen können ab der 32. Schwangerschaftswoche gemessen werden. Nach der Geburt wird das Mittelohr belüftet, und das Neugeborene nimmt den Schall erstmals ungedämpft wahr. Der Säugling ist unmittelbar nach der Geburt in der Lage, alle Laute der menschlichen Sprache wahrzunehmen und zu verarbeiten. Somit ist er für die gesamte Vielfalt von Intensität und Frequenzen der menschlichen Sprache empfänglich. Allerdings ist diese Phase nur auf die Dauer von 6 Monaten begrenzt. Nicht gehörte und somit nicht wahrgenommene Laute können nicht mehr differenziert wahrgenommen werden. Französische Kinder beispielsweise haben oft große Schwierig-

keiten, das „h“ zu reproduzieren (Diller, 2004). In den ersten 18 Monaten sind die Reifungsprozesse der auditiven Wahrnehmung zwar genetisch determiniert, aber in ihrer qualitativen Ausbildung abhängig von genügend akustischer Simulation (Eliot, 2002). Es liegen aufschlussreiche empirische Studien vor, welche das Verhalten wie z. B. die Nuckelrate der Neugeborenen messen und auf deren Abhängigkeit von Reizen und Reizänderungen untersuchen. Ein wichtiges Untersuchungsergebnis ist die Tatsache, dass das neugeborene Kind die Stimme der Mutter gegenüber anderen Stimmen bevorzugt (Northern und Dawns, 2002). Alle Neurone und Synapsen, die während der ersten sechs Lebensmonate nicht genutzt wurden, werden in den ersten zwei Lebensjahren abgebaut, und das Gehör spezialisiert sich auf diejenigen Laute, die es angeboten bekommt (Spreng, 2004). Am Anfang des ersten Lebensjahres nehmen die Kinder also mehr lautliche Unterschiede wahr als zu Beginn des zweiten Lebensjahres. Bestimmte Feinheiten, die unwichtig sind und beim Erwerb der Muttersprache nur eine Verwirrung des Kindes hervorrufen würden, werden verlernt. Man kann davon ausgehen, dass neuronale Verbindungen vom Hörnerv bis zur Hörrinde zum Zeitpunkt der Geburt anatomisch angelegt sind (Klinke und Silbernagl, 1996). Die Ausreifung dieser neuronalen Strukturen vollzieht sich in mehreren Schritten. Zunächst wachsen die neuronalen Bahnen aus; dies ist eine vorgeburtliche Entwicklung, die in der 29. Schwangerschaftswoche abgeschlossen ist. Während der Synaptogenese werden zunächst provisorische Kontakte geknüpft. Erst wenn dauerhafte Verbindungen mit definierten Partnern zustande kommen, werden diese stabilisiert. Gleichzeitig werden nicht verwendete Synapsen wieder eliminiert, damit das bestehende Netzwerk effizienter arbeiten kann. Es werden eher die schwächeren synaptischen Verbindungen abgebaut als die stärkeren (Walsh und Lichtman, 2003). Dabei dominiert die Synapsenbildung während der pränatalen und der frühen postnatalen Entwicklungsphasen (Geburt bis zum 4. Lebensjahr). Es wird angenommen, dass nach Erreichen eines Plateaus (15. Lebensjahr) eine graduelle Abnahme der Dichte stattfindet (Kral et al., 2005). Während des Prozesses der Markreifung bilden sich die Markscheiden um die Nervenbahnen. Dieser Prozess beansprucht mehr Zeit, und es ist davon auszugehen, dass die Reifung der Hörbahn bis zum vierten Lebensjahr andauert (Leonhard und Zaiß, 2002). Das bedeutet, dass beim reifen menschlichen Neugeborenen die Cochlea voll entwickelt ist. Ebenso ist die Anzahl der Neurone im N. cochlearis bereits endgültig. Dagegen findet ein Reifungsprozess

der afferenten Hörbahn während der ersten Lebensjahre statt. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der Hörreifung ab der neunten Schwangerschaftswoche (Böhme, 2003).

Tabelle 2: Die Hörreifung

Modifiziert aus: M. Ptok et al.; Die Entwicklung des Hörens. Sprache – Stimme – Gehör (1996).

<b>Physiologische Reifung des Hörorgans</b>	
9. Schwangerschaftswoche	Schneckengang
12. Schwangerschaftswoche	Stereozilien
22. Schwangerschaftswoche	Strukturen des Cortischen Organs
25. Schwangerschaftswoche	Beginn des Hörens
28. Schwangerschaftswoche	Blinzelreflex bei Hörtests
Bei Geburt	Cochlea
5–10 Jahre (15. Jahr)	Volle Ausreifung des gesamten Hörsystems

## **Sprachentwicklung**

Bei einer fehlenden Hörentwicklung ist eine Sprachentwicklung nicht möglich. Sprache ist unser wichtigstes Kommunikationsmittel mit einer genetischen Grundlage ("sprachliche Begabung"). Damit sich Sprache entwickeln kann, müssen verschiedene Voraussetzungen erfüllt werden. Sprachentwicklung ist daher in den gesamten Entwicklungsprozess eingebunden und bedarf einer intakten Wahrnehmung, Motorik und einer altersgemäßen Kognition sowie günstigen sozio-emotionalen Bedingungen. Spracherwerb setzt aber auch eine vorsprachliche Trainingsphase voraus (Wermke, 2002). Bereits während der Schwangerschaft trainiert das Kind Körperteile, die für den Spracherwerb grundlegend sind. Lippen, Zunge und Gaumen sind im Einsatz, wenn es am Daumen lutscht und Fruchtwasser schluckt. Ab dem 5. Schwangerschaftsmonat nimmt das Baby Stimmen und Geräusche von außen wahr. Bei Geburt stellt sich die Atmung des Babys mit dem ersten Schrei um, und das Kind nimmt so zum ersten Mal Kontakt mit seiner Umwelt auf. Schreien bleibt für einige

Zeit auch die erste Möglichkeit, dies zu tun. Von Geburt an kommuniziert das Kind mit seiner Bezugsperson. Die Sprache ist dabei nur ein Teil dieser Kommunikation. Sie lässt sich in mehrere Phasen unterteilen (Oller, 2000). In der ersten Phase bezieht sich die Sprache auf die aktuelle Situation. In der zweiten werden die kognitiven Funktionen aktiviert, über die den Wörtern ihre Symbolfunktion oder Bedeutung gegeben wird. In der dritten Phase werden Beziehungen zwischen den realen Bedeutungen entdeckt und über die Syntax formuliert. Die Ebenen des Spracherwerbs sind die phonetisch-phonologische (Aussprache), die semantisch-lexikalische (Sprachverständnis) und die morphologisch-syntaktische Ebene (Grammatik) (Behrbohm et al., 2009).

Die vorsprachliche Entwicklung wird in verschiedene Phasen unterteilt. In der Literatur findet man verschiedene Modelle. Die Einteilung dieser Phasen stimmt zwischen verschiedenen Autoren nahezu überein (Stark, 1980; Koopmanns-van Beinum und van der Stelt, 1986; Oller, 2000). Im Folgenden wird die vorsprachliche Entwicklung von der Einteilung Ollers (2000) ausgehend dargelegt. Dieses Modell wird in fünf Phasen eingeteilt. Stufe 1 beginnt mit dem Phonationsstadium und dauert die ersten zwei Lebensmonate an. Es treten Vokalisationen mit weichem Stimmeinsatz auf, bei denen der Vokaltrakt leicht offen oder geschlossen sein kann. Die Laute bezeichnet Oller als Quasivokale. Stufe 2, auch primitives Artikulationsstadium genannt, tritt zwischen einem und vier Monaten auf. In diesem Stadium verändern Säuglinge ihren Vokaltrakt, wobei Zungenrücken und Zungenwurzel beim Lautieren an Rachen und Gaumen stoßen. Dabei entsteht das sogenannte Gurren, ein Vokalisationstyp, der noch vorwiegend laryngeal gebildet wird. Es folgt als dritte Stufe das Expansionsstadium, das sich vom dritten bis achten Lebensmonat erstreckt. In dieser Zeit senkt sich, beginnend etwa im dritten Monat, der Kehlkopf ab, wodurch sich der Vokaltrakt vergrößert und die für das Sprechen erforderlichen Resonanzräume entstehen (Butzkamm, 2004). Auch probiert der Säugling in dieser Zeit neue Artikulationsbewegungen aus und produziert zahlreiche neue Laute. Der Säugling ist dann fähig zur Produktion ganzer Vokale, zu voller Resonanz und Artikulation. Die produzierten Laute werden den realen Sprachlauten immer ähnlicher. Diese Lautbildung wird marginales Babbeln genannt. Zwischen dem siebten und zehnten Monat folgt das Kanonische Stadium (vierte Phase). Dieses Stadium wird erreicht, wenn der Säugling durch das Reduplizieren von Silben (dada-dada) wort- oder satzähnliche Intonationen erzeugt. Zeitgleich oder später kommt die Verbindung unterschiedlicher Silben

hinzu. Die Kinder bilden Sequenzen aus reduplizierten Silben, deren Ergebnis sehr sprachähnlich klingt (Oller, 2000). Diese Phase ist ein wichtiger Schritt in der Vokalisationsentwicklung, da die Übergänge zwischen den kanonischen Silben geübt werden, was eine Kontrolle über den Sprechapparat in zeitlich-rhythmischer Dimension voraussetzt (Mattes, 2002). Gegen Ende dieses Stadiums entsteht mit etwa zehn bis zwölf Monaten das Stadium des „bunten Babbels“. Hier nimmt die Vokal-Variation deutlich zu, und die Kinder üben die artikulatorischen Übergänge zwischen den Lauten, was eine Grundvoraussetzung dafür ist, später einmal Wörter sinnvoll aussprechen zu können (Dittmann, 2002). Nach diesen fünf Phasen nach Oller dauert das Erlernen des gesamten Lerninventars und aller Silben und Wortstrukturen einer Sprache bis zum vierten Lebensjahr an. Die genannten Stadien stellen jedoch keine starren Stufen dar. Vielmehr gehen diese fließend ineinander über. In der Dauer der einzelnen Phasen gibt es zudem auch eine relativ große individuelle Variabilität (Vihman, 1996).

## 5. Schwerhörigkeit

### 5.1. Klassifikation und Ursachen

Störungen des Hörens im Sinne einer Schwerhörigkeit oder Taubheit stellen beim Menschen eine der häufigsten Erkrankungen eines Sinnessystems dar. Hörstörungen können die Folge von organisch-physiologisch bedingten Funktionsstörungen in jedem Bereich des Hörorgans, der Hörbahnen und der Hörzentren (Kollmeier et al., 1997) sowie von funktionellen Wahrnehmungsstörungen sein (Lauer, 1999). Schwerhörigkeiten oder gar eine Taubheit bei Kindern haben weitreichende Folgen für die normale Sprachentwicklung und somit für den Ausbau der sozialen Fähigkeiten. Daher sind vor allem die Früherkennung und die adäquate Therapie einer solchen Behinderung von enormer Bedeutung. Die Inzidenz hochgradiger oder an Taubheit grenzender Schwerhörigkeit bei Neugeborenen wird einem Bericht der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO20) zufolge auf 1/1000 geschätzt. Es gibt eine Vielzahl von Klassifikationsmöglichkeiten.

Nach klinischen Kriterien erfolgt die Einteilung beispielsweise hinsichtlich Qualität, Lokalisation, Krankheitsbeginn, möglicher Progression, Zeitpunkt der Manifestation und Ausmaß (Grad) der Hörstörung, gemessen als Hörverlust in dB.

**Lokalisation:** Hier wird zwischen Schalleitungsschwerhörigkeit (konduktiver Hörstörung) und Schallempfindungsschwerhörigkeit (sensorineuraler Hörstörung) unterschieden, wobei auch Mischformen möglich sind. Schalleitungsschwerhörigkeiten resultieren aus einer Behinderung der Schallaufnahme oder -fortleitung im Außen- oder Mittelohr. Das akustische Signal wird dabei je nach Ursache um etwa 30–70 dB abgeschwächt. Diese Form der Schwerhörigkeit kann in der Regel durch Medikamente, operative Maßnahmen oder Hörgeräte behandelt werden. Bei der Schallempfindungsschwerhörigkeit dagegen liegt eine Störung der Funktion des Corti-Organes oder der Hörnerven zugrunde, und zwar entweder als Folge einer Funktionsstörung (mechano-elektrische Transduktion) oder eines hochgradigen Verlusts von inneren Haarzellen (Götte und Nicolai, 2010). Bei kindlichen Hörschäden handelt es sich in 98 % der Fälle um cochleäre Hörschäden. Medikamentös können Schallempfindungsschwerhörigkeiten nicht beeinflusst werden. Unter bestimmten Voraussetzungen können Hörgeräte und Cochlea-Implantate die Hörfähigkeit verbessern. Selten kommen auch retrocochleäre Schwerhörigkeiten vor, die durch Hörstörungen im

zentralen Bereich des Hörsystems, zu dem die zentrale Hörbahn, subkortikale und kortikale Hörzentren zählen, verursacht werden (Kalatzis und Petit, 1998).

**Krankheitsbeginn und Progression:** Hörschäden können hereditär (erblich-genetisch) bedingt oder erworben sein.

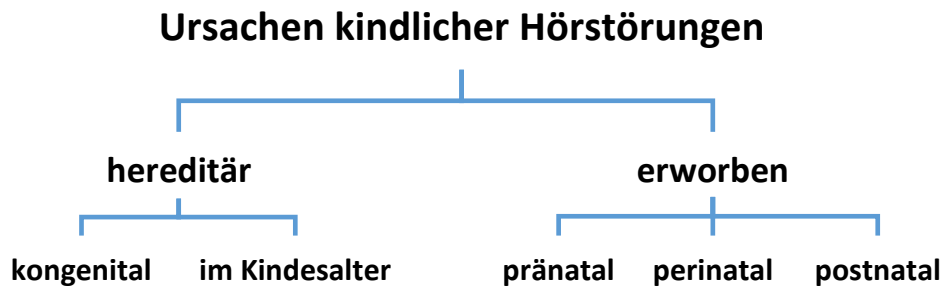


Abbildung 6: Ursachen kindlicher Hörstörungen

Sie können in jedem Alter auftreten. Manifestiert sich die Hörstörung innerhalb der ersten beiden Lebensjahre bzw. vor dem Erlernen von Sprache, so wird die Hörstörung als prälingual bezeichnet. Tritt der Hörverlust nach dem Erlernen von Sprache auf, wird er als postlingual definiert. Prälinguale Schwerhörigkeit tritt oftmals bedingt durch genetische Ursachen, als Folge frühkindlicher Infektionen (z. B. Röteln) oder infolge von Traumata auf. Postlinguale Hörstörungen finden ihre Ursache meist in Form alterungsbedingter Veränderungen, als Folge traumatisch bedingter Läsionen (Lärm, mechanische Traumata) bzw. als Folge von Infektionen. Oder sie werden aufgrund von angeborenen Gendefekten verursacht, die sich nach dem Erlernen von Sprache manifestieren (Avraham, 1997).



Zusammenfassend sind in Tabelle 3 die häufigsten Ursachen eines Hörverlusts dargestellt.

Tabelle 3: Die häufigsten Ursachen eines Hörverlustes  
aus: Nagel, Patrick: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 1.Auflage 2005

	Schalleitungsschwerhörigkeit		Schallempfindungsschwerhörigkeit	
Angeboren	Fehlbildungen der Höranlage Fehlanlage der Gehörknöchelchen		Vererbung Intrauterine Infektionen	
Erworben	Äußeres Ohr:	Ohrschmalz, Otitis externa Fremdkörper	Perinatal:	Hypoxie, Ikterus
			Trauma:	Lärm Kopfverletzung
			Entzündung:	Meningitis, Masern, Mumps, Lues
	Mittelohr:	Paukenerguss Trommelfelldefekte Cholesteatom Otosklerose	Alter:	Presbyakusis
			Medikamente:	Antibiotika, Zytostatika etc.
			Neoplastisch:	Akustikusneurinom
			Andere:	M. Menière

## Risikofaktoren

(Im weiteren Verlauf bezieht sich die vorliegende Arbeit ausschließlich auf Hörgeschädigte, die prälingual einen Hörschaden erlitten haben).

Hörstörungen können auch nach dem **Zeitpunkt der Manifestation** klassifiziert werden. So werden normalerweise je nach Zeitverlauf prä-, peri- und postnatalen Hörstörungen unterschieden.

Pränatale Hörstörungen (Schalleitungs- oder Schallempfindungsschwerhörigkeit) können entweder genetisch bedingt oder erworben sein. Etwa 40 % der pränatalen Hörstörungen sind genetisch bedingt (Königsmark, 1972). Davon handelt es sich in 80 % der Fälle um autosomal-rezessive monogenetische Erkrankungen, in 18 % um autosomal-dominante erbliche Erkrankungen und in 2 % um X-chromosomal-rezessive Erkrankungen. In den meisten Fällen (75 %) treten solche Hörstörungen isoliert auf, während sie seltener (25 % der Fälle) mit anderen Krankheiten (z. B. mit einem Syndrom) in Verbindung stehen (Grundfast, 1992). Zu den häufigsten anderen Ursachen pränataler Störungen gehören Infektionen (Röteln, Cytomegalievirus, Toxoplasmose, Syphilis, Herpes etc.), Ototoxizität, Strahlung oder gesundheitsschädliche Gewohnheiten der Mutter wie beispielsweise Tabak- oder Alkoholkonsum.

Bei den perinatalen Hörstörungen ist eine Bestimmung der genauen Ätiologie kompliziert, da mehrere Faktoren gleichzeitig auftreten können. Der Prozentsatz perinataler Hörstörungen wird von den verschiedenen Autoren unterschiedlich angegeben und variiert zwischen 5 und 17 %. Zu den häufigsten Ursachen zählen eine verlängerte Austreibungsphase und damit verbunden ein Geburtstrauma, Hypoxie und außergewöhnliche Belastungen des Fötus.

Zu den postnatalen Hörstörungen zählen alle erworbenen sowie alle in den ersten 28 Lebenstagen aufgetretenen Hörstörungen. Es ist seit vielen Jahren bereits bekannt, dass Kinder mit Risikofaktoren ein zehnfach höheres Risiko tragen, eine Hörstörung zu erleiden, als Kinder ohne Risikofaktoren. Das in den USA 1970 gegründete „Joint Committee on Infant Hearing“ (JCIH) erstellte deshalb 1972 das „High Risk Register“, in dem seit 1994 Risikofaktoren für das Vorkommen einer kongenitalen Schwerhörigkeit definiert sind (Tabelle 4). Dieser bekannte Risikofaktorenkatalog (siehe nachfolgende Tabelle) wird regelmäßig ergänzt und spezifiziert. Allerdings wird durch das Risikofaktorenscreening nur etwa die Hälfte aller angeborenen Hörstörungen erkannt (Welzel-Müller et al., 2003).

Tabelle 4: Risikokatalog des Joint Committee on Infant Hearing für Neugeborene bis zum 28. Lebenstag

Modifiziert aus: Joint Committee on Infant Hearing 2002 Universal Newborn Hearing Screening Fact Sheet. Retrieved March 8, 2002, from Utah State University, National Center for Hearing Assessment und Management (NCHAM). Website: <http://www.infanthearing.org/resources/fact.pdf>

<b>Risikofaktoren für Neugeborene nach JCIH von 2002:</b>	
1.	positive Familienanamnese bezüglich eines angeborenen Hörschadens
2.	In-Utero-Infektionen (Cytomegalie, Röteln, Syphilis, Herpes genitalis, Toxoplasmose)
3.	Geburtsgewicht unter 1500 g
4.	Kraniofaziale Anomalien oder Fehlbildungen der Ohren
5.	Hyperbilirubinämie mit Bilirubinwerten von mehr als 20 mg/dl
6.	Ototoxische Medikation (nicht nur auf Aminoglykoside beschränkt)
7.	Bakterielle Meningitis
8.	Niedrige APGAR-Werte von 0 bis 4 in der ersten Minute und von 0 bis 6 nach fünf Minuten
9.	Neurodegenerative Erkrankungen
10.	Stigmata oder andere Befunde, die auf Syndrome hinweisen, welche mit sensorineuralen Hörstörungen oder Schalleitungsschwerhörigkeiten in Verbindung gebracht werden
11.	Maschinelle Beatmung für länger als fünf Tage
12.	Schädeltraumata
13.	Hypoxie in der Schwangerschaft und unter der Geburt

Eine Einteilung der Hörstörung nach dem **Grad des Hörverlustes**, gemessen in Schalldruckpegel (dB SpL), und deren Auswirkungen ist folgend tabellarisch dargestellt.

Tabelle 5: Graduierung des Hörverlustes

Modifiziert aus: Götte, Karl: Pädiatrische HNO-Heilkunde, 1. Auflage 2010

<b>Hörverlust in dB</b>	<b>Effekte</b>	<b>Einteilung</b>
< 15	Keine	----
15–35	Evtl. Probleme in schwierigen Hörsituationen oder bei lauten Geräuschen	Leicht
35–65	Regelmäßige Hörprobleme, lautes Sprechen erforderlich, Wörter werden falsch verstanden, fehlerhafte Artikulation	mittel
65–95	Kein Verständnis der Lautsprache ohne Hörhilfe, Sprachentwicklung ist massiv beeinträchtigt	hochgradig
>95	Evtl. nur noch Hören von sehr lauten Geräuschen, visuelle Orientierung, keine Lautsprache	resthörig/taub

## **5.2. Genetisch bedingte Schwerhörigkeit**

Nach derzeitigem Kenntnisstand liegt dem Großteil der permanenten kindlichen Hörstörungen eine genetische Ursache zugrunde. Vermutlich sind etwa die Hälfte aller Hörstörungen genetisch bedingt (hereditär), die übrigen sind erworben (Kalatzis und Petit, 1998). Vor allem bei Schallempfindungsstörungen sind meist die Ursachen neben pränatalen Infektionen und medikamentös-toxischen Ursachen auf Störungen im Bereich der Genetik zurückzuführen (Götte und Nicolai, 2010). Die genetisch bedingte Schwerhörigkeit ist eine sehr heterogene Erkrankungsgruppe (Green et al., 1999). Das bedeutet, dass es verschiedene Arten der hereditär bedingten Schwerhörigkeit gibt. In den vergangenen Jahren wurden mehr als hundert Gendefekte beschrieben, die mit Hörstörungen assoziiert sein können (Denoyelle et al., 1999). Bei den genetisch bedingten Schwerhörigkeiten können zwei große Gruppen voneinander abgegrenzt werden: die syndromalen Formen und die nicht-syndromalen Formen (Reiß, 2009).

### **5.2.1. Genetisch bedingte syndromale Schwerhörigkeit**

Bislang sind über 400 hörstörungsassoziierte Syndrome beschrieben worden (Gorlin et al., 1995). Bei den syndromalen Formen sind neben der Hörstörung noch weitere Anomalien und/oder Defekte anderer Organsysteme zu finden, wie etwa eine Retinitis pigmentosa beim Usher-Syndrom oder eine spezielle Herzrhythmusstörung beim Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom. Diese Form der Schwerhörigkeit kommt mit einer Häufigkeit von bis zu 20–30 % aller genetisch bedingten Schwerhörigkeiten vor (Kalatzis und Petit, 1998). Auch sind etwa 30 % der Fälle aller hereditären Schwerhörigkeiten auf syndromale Schwerhörigkeit zurückzuführen (Reiß, 2009). Es konnte beobachtet werden, dass die Gendefekte sowohl autosomale als auch X-chromosomale Genloci betreffen können. Je nach Syndrom können diese genetisch bedingten Defekte Gene betreffen, deren Genprodukte Enzyme (z. B. Hurler-Syndrom), Transkriptionsfaktoren (z. B. Waardenburg-Syndrom), Rezeptoren (z. B. Muenke-Syndrom) und Ionenkanäle (z. B. Lange-Nielsen-Syndrom) sind (Kalatzis und Petit, 1998).

### 5.2.2. Genetisch bedingte nicht-syndromale Schwerhörigkeit

Ca. 70 % aller hereditären Schwerhörigkeiten entfallen auf die genetisch bedingte nicht-syndromale Form (Van Camp et al., 1997; Morton, 1991; Kenna et al., 2001; Kenneson et al., 2002). Derzeit sind über 120 Genloci bekannt, deren Gendefekte mit nicht-syndromalen Hörstörungen in Zusammenhang stehen. Sie werden nach offizieller Nomenklatur der Human Genome Organization HUGO mit dem Kürzel „DFN“ bezeichnet, das vom englischen Wort „deafness“ stammt. Zusätzlich wird der Erbgang angegeben, wobei „DFNA“ für autosomal dominant, „DFNB“ für autosomal rezessiv und „DFN“ für X-chromosomal steht. Schätzungsweise 75–80 % der nicht-syndromal-genetischen Hörstörungen werden rezessiv vererbt (McKusick, 1992; Ballana et al., 2005; Van Camp und Smith, 2005); 10–15 % sind autosomal dominant; und 1–2 % zeigen ein x-chromosomales oder mitochondriales Vererbungsschema (Hutchin et al., 2001; Prezant et al., 1993). Eine ständig aktualisierte Zusammenstellung dieser Gene findet sich im Internet auf der *hereditary hearing loss homepage* (Van Camp und Smith, 2005). Das bedeutendste und in Deutschland für 15–20 % der kindlichen nicht-syndromalen Hörstörungen verantwortliche Gen ist das Connexin-26-Gen (Cx26). Connexin-26 wird in der Cochlea exprimiert und codiert für das Gap-Junction-Protein (*GJB2*) (Gabriel et al., 2001). Dieses dient dem intrazellulären Ionen- und Metabolitenaustausch. Über 100 verschiedene Mutationen wurden bislang identifiziert, wobei die Mutation 35delG die häufigste Form darstellt, bei der es zu einem Verlust des Guanin-tragenden Nukleotids an Position 35 kommt. Einzelne Genloci sind sowohl mit rezessiven als auch mit dominanten Hörstörungen assoziiert worden. Zu nennen sind hier die Genloci DFNB1 und DFNA3, die beide das Connexin-26-Gen betreffen (Kalatzis und Petit, 1998). Liegt eine homozygote Mutation des 35delG vor, so resultiert meist eine hochgradige bis an Taubheit grenzende sensorineurale Schwerhörigkeit. Andere Mutationen können zu mittelgradigen Hörstörungen führen, die sich in einzelnen Fällen auch postnatal manifestieren können (Götte und Nicolai, 2010).

## 6. Aufbau und Funktion der Gap Junctions

Im Körper des Menschen bilden spezialisierte Zellverbindungen, welche die intrazelluläre Kommunikation aufrechterhalten, eine Grundvoraussetzung für die mechanische Stabilität und die Abstimmung physiologischer Prozesse in Organen und Geweben multizellulärer Organismen. Die sogenannten Gap Junctions (engl. „gap“ = Lücke, engl. „junction“ = Verbindung) bilden diese Zellverbindungen, die in der Zellmembran lokalisiert sind und durch die Verbindung der Zytoplasmata benachbarter Zellen eine direkte interzelluläre Kommunikation erlauben. Elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen, dass sich in Regionen mit Gap Junctions die Plasmamembranen benachbarter Zellen auf nur 3–5 nm annähern. Im Gegensatz dazu beträgt der normale interzelluläre Spalt etwa 20 nm (Revel und Karnovsky, 1967). Gap junctions bilden ein komplexes System interzellulärer Kommunikation, in dem der Austausch von Elektrolyten, interzellulären Botenstoffen (second messenger) und Metaboliten eine bedeutende Rolle spielt (White und Bruzzone, 1996, Nicholson et al., 2000). Eine gewisse Selektivität, die unter anderem auf der Molekülgröße beruht, führt dazu, dass Gap-Junction-Moleküle, die kleiner als 1000 Da sind, wie z. B. Ionen und der second messenger cAMP passieren können, größere wie Proteine oder Nucleinsäuren jedoch nicht (Kumar und Gilula, 1996). Zusätzlich wird die Permeabilität durch unterschiedliche Faktoren wie z. B. den pH-Wert, den Kalziumspiegel oder das interzelluläre elektrische Potenzial geregelt (Li et al., 1996; Nicholson et al., 2000). In nahezu allen eukaryontischen Zelltypen sind Gap Junctions nachweisbar. Erythrozyten, Thrombozyten und Spermien bilden Ausnahmen (Willecke et al., 2002).

Beim Menschen setzen sich Gap Junctions aus Connexinen zusammen. Jedes Connexin besitzt vier Transmembrandomänen, die über zwei extrazelluläre und eine intrazelluläre Schleife miteinander verbunden sind. Die extrazellulären Schleifen sind maßgeblich an der Zusammenlagerung zweier Connexone benachbarter Zellen beteiligt (Mese et al., 2007). Je sechs Connexine lagern sich in der Membran zu einem Connexon, das eine Pore umschließt, zusammen. Jeweils zwei Connexone zweier benachbarter Membranen bilden einen Gap-Junction-Kanal, wobei jede Zelle einen Halbkanal beisteuert. Die Untereinheiten eines Connexons sind zylindrisch, etwa 2,5 nm im Durchmesser und 7,5 nm lang. Die zentrale Öffnung ist im extrazellulären Bereich etwa 2 nm weit, im Inneren der Membran aber enger. Der interzelluläre Kanal (Pore) kann homotypisch (aus zwei gleichen Connexonen) oder heterotypisch

(aus unterschiedlichen Connexonen) aufgebaut werden, wobei nicht alle Connexone gleich gut zusammenlagern. Ein Connexon kann homomer (Zusammensetzung aus einer Art von Connexinen) oder heteromer (aus verschiedenen Connexinen) aufgebaut werden. Je nach Zusammensetzung der Connexone kann die Permeabilität des Kanals variieren.

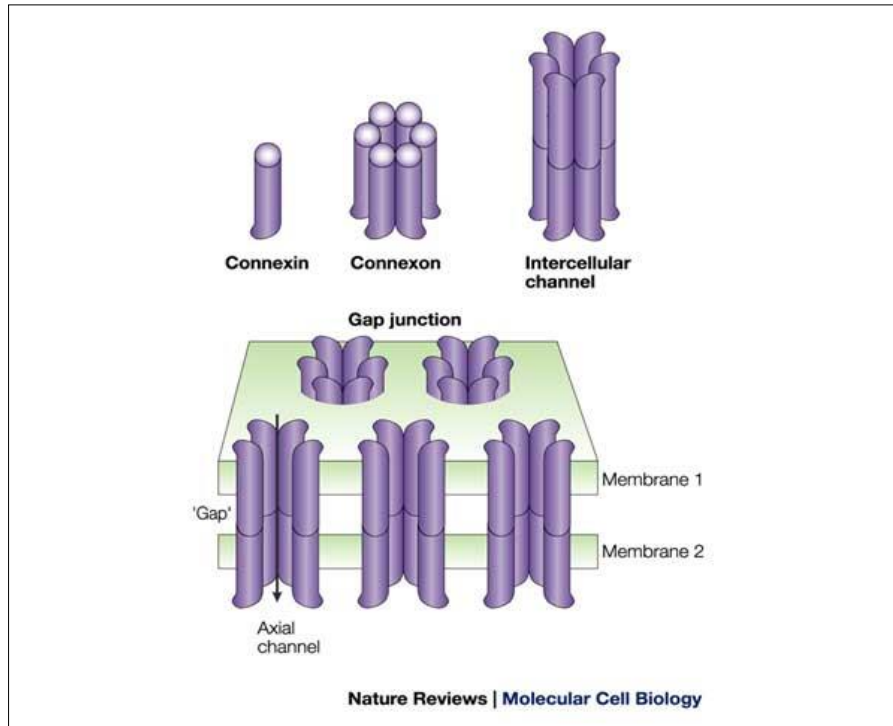


Abbildung 7: Aufbau von Gap Junctions

aus: <http://www.nature.com/nrm/journal/v4/n4/images/nrm1072-f1.jpg>

Lizenz erhalten: 02.05.2017; letzter Abrufdatum: 02.05.2017

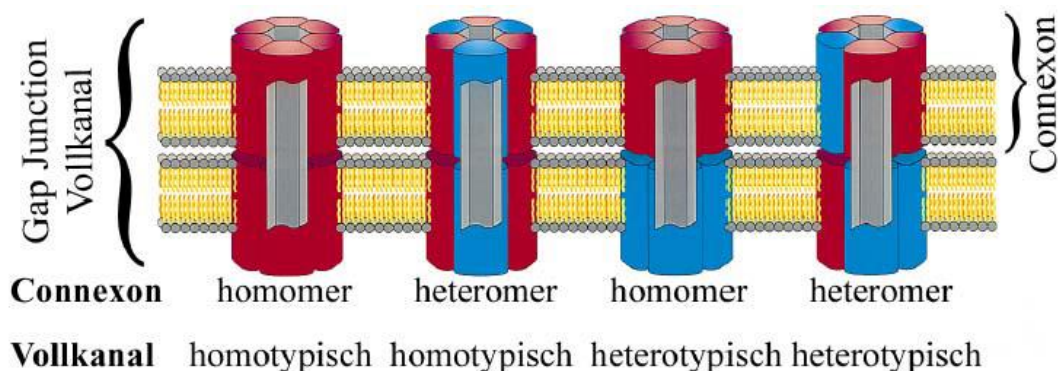


Abbildung 8: Zusammensetzung der Connexone je nach Anzahl der beteiligten Subtypen

aus: Kumar, Gilula: The gap junction communication channel; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8608591>

Lizenz erhalten: 02.05.2017; letzter Abrufdatum: 02.05.2017

Bis heute wurden im Genom des Menschen 21 Connexingene mit verschiedenem Molekulargewicht und gewebespezifischem Expressionsmuster beschrieben (Söhl und Willecke, 2003). Es gibt zwei gebräuchliche Nomenklaturen für die Connexine. Die eine richtet sich nach der Molekülgröße: So hat zum Beispiel das Connexin-26 eine ungefähre Masse von 26 kDa. Eine andere Einteilung richtet sich nach Übereinstimmungen der Sequenz auf der Nukleotid- und Aminosäureebene und unterteilt die Gap-Junction-Proteine in die Klassen alpha, beta und gamma. So wird zum Beispiel Connexin-43 alpha-1 Gap-Junction-Protein genannt (GJA1), während Connexin-26 als beta-2 Gap-Junction-Protein (*GJB2*) bezeichnet wird (Kumar und Gilula, 1992). Im Jahr 2007 wurde eine einheitliche Nomenklatur für Connexine codierende Gene beschlossen. Eine Übersicht ist für die humanen Gene unter <http://www.genenames.org/genefamily/gj.php> einzusehen.

Von anderen Kanalsystemen der Zelle unterscheiden sich Gap Junctions dadurch, dass sie zwei benachbarte Membranen (statt nur einer) durchziehen und Zytosol mit Zytosol (statt Zytosol mit Extrazellulärraum) verbinden. Außerdem werden die Connexine von zwei verschiedenen Zellen synthetisiert (statt nur von einer). Heute ist bekannt, dass verschiedene Erkrankungen aufgrund von Defekten in Connexin-Genen entstehen können. Die Charcot-Marie-Tooth-Krankheit beispielsweise ist eine auf einen Defekt im Connexin-32-Gen zurückzuführende Demyelinisierungskrankheit, die an peripheren Nerven vorkommt und die Funktion von sensorischen und motorischen Nerven beeinflusst. In vielen Fällen ist sie mit Schwerhörigkeit verbunden (Shy et al., 2007). Die selten vorkommende Hautkrankheit Erythrokeratoderma variabilis beruht auf einen Defekt im Connexin-31 (Stander et al., 2005).

Nach jahrelangen Forschungen weiß man heute, dass Connexine auch im Innenohr exprimiert werden und verschiedene Schwerhörigkeitstypen verursachen (Tab. 5). Histologische Untersuchungen des Innenohrs an der Ratte zeigten, dass sich Connexin-26 und Connexin-30 in der Cochlea sowohl in den Stützzellen des Cortischen Organs als auch in der Stria vascularis nachweisen lassen. Diese haben jedoch keine direkte Verbindung zu den sensorischen Haarzellen (Kikuchi et al., 1995; Lautermann et al., 1998). Auch Connexin-31 und Connexin-43 lassen sich in der Cochlea nachweisen; allerdings findet man sie in Kompartimenten der lateralen Cochleawand (Forge et al., 2003).



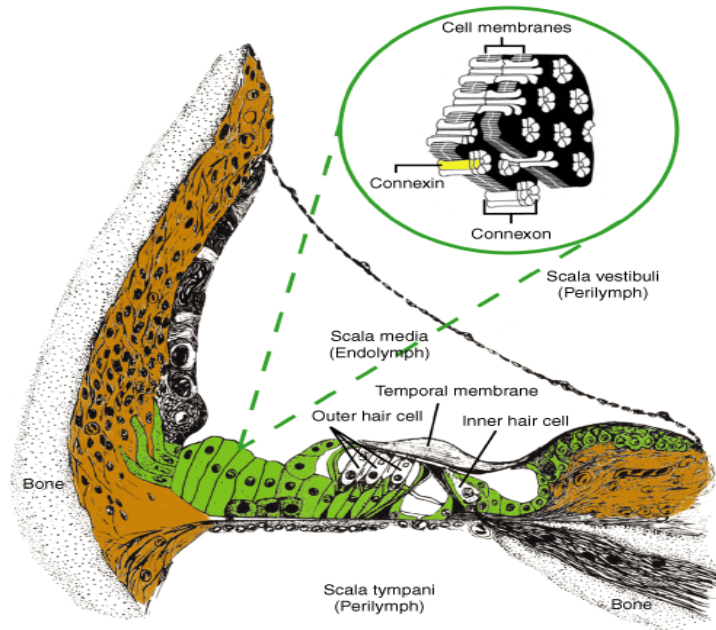


Abbildung 9: Connexine im Corti-Organ des Innenohres

aus: [https://www.nature.com/mt/journal/v16/n2/fig\\_tab/6300351f3.html](https://www.nature.com/mt/journal/v16/n2/fig_tab/6300351f3.html)

Lizenz erhalten: 02.05.2017, letzter Abrufdatum: 02.05.2017

Eine Auflistung der im Innenohr gefundenen Connexine findet sich in der unten stehenden Tabelle.

Tabelle 6: Connexine im Innenohr

Modifiziert aus: del Castillo F.; [http://www.ciberer.es/documentos/reuniones/workshopUsher/Francisco%20J%20del%20Castillo\\_Connexins\\_Valencia\\_2009.pdf](http://www.ciberer.es/documentos/reuniones/workshopUsher/Francisco%20J%20del%20Castillo_Connexins_Valencia_2009.pdf)

<b>Connexine, die bei einer nicht-syndromalen Schwerhörigkeit involviert sind:</b>		
<i>Gen</i>	<i>Protein</i>	<i>Schwerhörigkeitstyp</i>
Cx26	GJB2	DFNB1 (rezessiv); DFNA3 (dominant)
Cx30	GJB6	DFNA3; DFNB1
Cx31	GJB3	DFNA2
<b>Connexine, die bei einer syndromalen Schwerhörigkeit involviert sind:</b>		
<i>Gen</i>	<i>Protein</i>	<i>Schwerhörigkeitstyp</i>
Cx26	GJB2	Keratosis palmoplantaris mutilans; Bart-Pumphrey-Syndrom
Cx31	GJB3	Erythrokeratodermia variabilis
Cx32	GJB1	Charcot-Marie-Tooth-Krankheit
Cx43	GJB1	Okulo-dento-digital-Syndrom

Über die genaue Funktion der verschiedenen Gap Junctions in der Cochlea wird noch diskutiert. Es wird vermutet, dass Gap Junctions am Rücktransport von Kaliumionen zwischen äußeren Haarzellen bzw. inneren Haarzellen und umgebenden nutritiven Zellen und Stützzellen im Cortischen Organ in die Endolymphe beteiligt sind (Kikuchi et al., 1995; Martin et al., 1999). Wie bereits erwähnt, werden durch mechanische Schwingungen die Stereovilli der Haarzellen der Basilarmembran der Cochlea in Richtung des längsten Stereoziliums ausgelenkt. Dies bewirkt die Öffnung von Kaliumkanälen in den Haarzellen. Durch diese geöffneten Ionenkanäle strömen Kaliumionen aus der kaliumreichen Endolymphe entlang eines Konzentrationsgefälles, unterstützt durch ein elektrisches Potenzial von 150 mV, in die äußeren Haarzellen und führen so zur Depolarisation und Entstehung von cochleären Aktionspotenzialen. Die Aktionspotenziale vermitteln schließlich nach Modifikation und Weiterleitung über den Nervus vestibulocochlearis zur Hörrinde des Großhirns einen Höreindruck (Kubisch et al., 1999). Die in die äußeren Haarzellen eingeströmten Kaliumionen werden über Gap Junctions zur Stria vascularis geleitet und von dort wieder in die Endolymphe sezerniert (Martin et al., 1999; Klinke et al., 2009). Dabei wird das Kalium der inneren Haarzellen über die benachbarten Stützzellen aufgenommen und über die Fibrozyten des Limbus spiralis zu den Interdentalzellen transferiert, welche dann das Kalium in die Endolymphe abgeben. Das Kalium der äußeren Haarzellen dagegen soll entlang einer lateralen Route transportiert werden, die über verschiedene Zellen und die äußeren Sulkuszellen bis hin zu den Fibrozyten des Ligamentum Spirale und schließlich zur Stria vascularis verläuft, wo die Kaliumionen wieder in die Endolymphe eintreten (Holme und Steel, 1999).

## **6.1. Das Connexin-26-Gen**

Das Connexin-26-Gen, das auf Chromosom 13q11-12 lokalisiert ist, wird auch *GJB2* genannt und codiert für das Gap-Junction-Protein Beta 2. Die genomische Struktur besteht aus 2 Exons, die von einem Intron getrennt werden. Das erste, nicht-codierende Exon hat eine Größe von 160 bp. Das zweite Exon codiert für das Genprodukt und ist 681 bp lang (Kiang et al., 1997). Die Länge des dazwischenliegenden Introns beträgt 3147 bp. Bis dato wurde eine Expression des Gens in der Haut, der Mamma lactans, der Placenta, dem Pankreas, den Hepatozyten, der Cochlea und im Myometrium des Uterus nachgewiesen (Kelsell et al., 1997; Lautermann et al., 1998). Verschiedene Studien (Schulte und Steel, 1994; Kalatzis und Petit 1998;

Holme und Steel, 1999; Lautermann et al., 1998; Kikuchi et al., 1995) bestätigten, dass sich in der Cochlea der Ratte starke Expressionsmuster von Connexin-26 insbesondere in der Stria vascularis, in der Basilarmembran, im Limbus spiralis und im Ligamentum spirale zeigten. Connexin-26, welches aus 227 Aminosäuren besteht, hat ein Molekulargewicht von etwa 26 kDa. Ähnlich wie andere Gap-junction-Proteine besitzt das Connexin-26 vier membranübergreifende Domänen, die durch eine intrazelluläre und zwei extrazelluläre Schleifen verbunden sind, während sein N-terminales Ende und sein Carboxyl-Ende im Zytoplasma liegen (Kelsell et al., 1997).

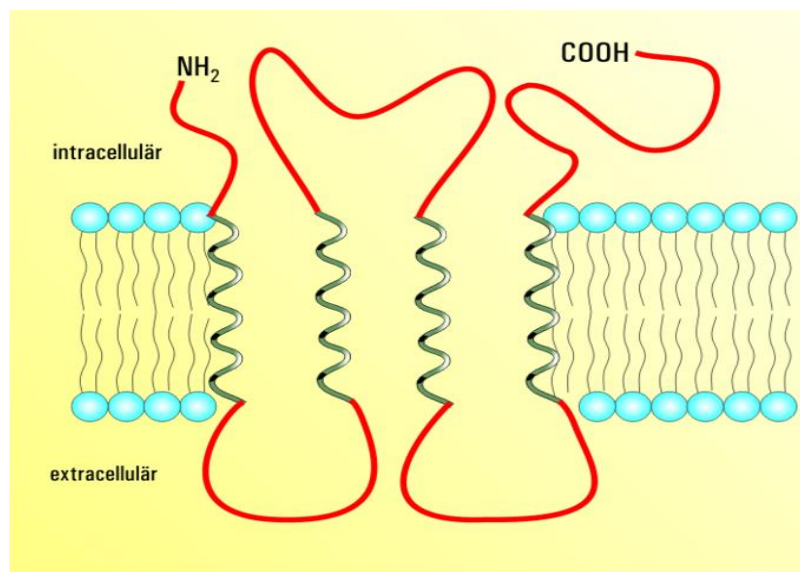


Abbildung 10: Schematische Darstellung des Connexin-26-Proteins

aus: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/55/Connexin.png>  
Lizenzfreies Bild; Abrufdatum: 02.05.2017

Wie bereits erwähnt, wird die kongenitale sensorineurale Taubheit in der Literatur mit einer Inzidenz von 1–4 von 1000 beziffert. Der Anteil genetisch bedingter, sensorineuraler Taubheit beträgt circa 50 %. Davon sind 70 % nicht-syndromisch und 30 % syndromisch. 80 % der nicht-syndromischen Fälle werden autosomalrezessiv vererbt. Mutationen im *GJB2*-Gen sind in bis zu 50 % aller autosomalrezessiven und in bis zu 35 % der sporadischen Fälle von Taubheit ursächlich. *GJB2*-Mutationsträger zeigen normale Intelligenz und einen meist unauffälligen Phänotyp ohne äußere Ohrfehlbildungen. In manchen Fällen kann allerdings bei den autosomal dominanten Erbgängen eine Hautbeteiligung im Sinne einer Hyperkeratose auftreten, wie beispielsweise die Palmoplantarkeratose. Die Schwere des Gehörschadens ist sehr variabel und kann selbst innerhalb einer Familie nicht vorhergesagt

werden. Die häufigste, in verschiedenen Bevölkerungsgruppen vorkommende *GJB2*-Mutation (ca. 70 % der Allele) betrifft die Deletion der Base G (Guanin) in Position 35 in einer Abfolge von 6 Guaninen (35delG). Diese Mutation findet man auch als Neumutation. Weitere Mutationen in der gesamten codierenden Sequenz des *GJB2*-Gens sind beschrieben, die in homozygoter oder zusammengesetzt heterozygoter Form vorliegen können. Ein diploider Organismus besitzt von jedem Gen zwei Kopien, im Normalfall eine von jedem Elternteil. Unterschiedliche Varianten eines Gens werden als Allele bezeichnet. Wenn beide Allele eines Individuums für ein bestimmtes Merkmal gleich sind, ist das Erbgut, bezogen auf dieses Merkmal, reinerbig oder homozygot. Liegen dagegen zwei verschiedene Allele vor, wird dies als Mischerbigkeit oder Heterozygotie bezeichnet.

In der Familie der Connexin-Proteine gibt es zwei weitere Connexine, 30 und 31, die dem Connexin-26 ähnlich sind und ebenfalls Gehörlosigkeit verursachen können. Das *GJB6*/Connexin-30-Gen ist auch auf Chromosom 13q12 lokalisiert (Grifa et al., 1999). Dieses Protein, welches ebenfalls im Innenohr exprimiert wird, kann sich mit Connexin-26 zusammenschließen. Ihre Untereinheiten können in der Cochlea ein sogenanntes "Functional Gap" bilden (Marziano et al., 2003). Bei Patienten mit nur einer *GJB2*-Mutation in heterozygoter Form zeigen 10–50 % (in Abhängigkeit von ihrer ethnischen Herkunft) zusätzlich eine Deletion des *GJB6*-Gens. Selten wurde diese Deletion (*del(GJB6- D13S1830)*) auch in homozygoter Form beobachtet (Del Castillo et al., 2002; Kelsell et al., 1997). Das Connexin-31-Gen (*GJB3*) ist auf dem Chromosom 1p35 lokalisiert und kann ebenfalls syndromale oder nicht-syndromale Schwerhörigkeit auslösen (Wenzel et al., 1998). Abgesehen davon sind Mutationen in über 80 weiteren, seltener betroffenen Genen bekannt, die zur autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant vererbten, nicht-syndromalen Taubheit führen können. Circa ein Prozent aller genetisch bedingten Schwerhörigkeiten folgen dem x-chromosomalen Erbgang. Darüber hinaus sind über 400 mit Taubheit assoziierte genetische Syndrome beschrieben.

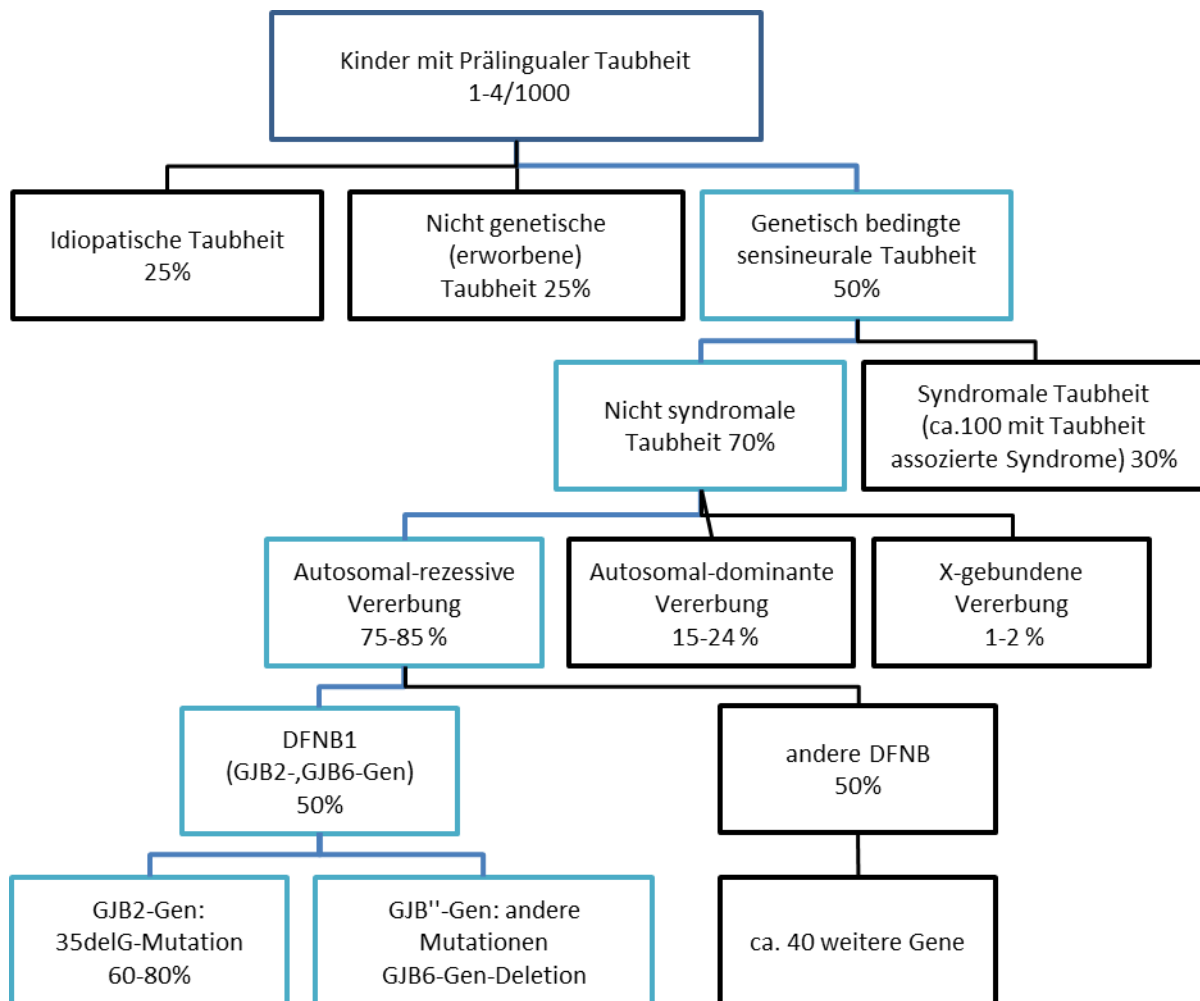


Abbildung 11: Übersicht über die Verteilung der Hörstörungen

## 6.2. Die genetische Beratung/Analyse

Die Entwicklung in der Medizin sowie die Verbesserung sozioökologischer Verhältnisse haben dazu geführt, dass Infektions- und Ernährungskrankheiten in den Industrieländern vermindert auftreten. Dafür sind genetisch bedingte Krankheiten zunehmend in den Mittelpunkt der ärztlichen Versorgung der Bevölkerung gerückt. So werden etwa 3 bis 4 % aller Kinder mit einer genetisch bedingten Krankheit, Fehlbildung oder Behinderung geboren. Bei etwa 30 % der erwachsenen Patienten mit einer chronischen Krankheit hat die Krankheitsursache eine genetische Komponente (Buselmaier und Tariverdian, 2007).

Angeborene, überwiegend das Innenohr betreffende sensorineurale Hörstörungen resultieren in fast der Hälfte aller Fälle aus genetischen Ursachen und werden üblicherweise in syndromale und nicht-syndromale Hörstörungen unterteilt (Kochhar et

al., 2007). Obwohl im Rahmen der vorliegenden Arbeit nur die Diagnostik nicht-syndromaler Hörstörungen beleuchtet wird, sollten der Vollständigkeit halber die wesentlichen syndromalen Ursachen von Hörstörungen kurz genannt werden. Bis zu 30 % der prälingualen Hörstörungen werden durch syndromale Erkrankungen verursacht. Die häufigsten Syndrome sind das autosomal dominante Waardenburg-, das Stickler-Syndrom sowie die Neurofibromatose Typ 2; die häufigsten autosomal rezessiven Syndrome sind das Pendred-, das Usher- und das Jervell-Syndrom; von den X-gebundenen Syndromen haben nur das Alport- und das Mohr-Tranebjaerg-Syndrom diagnostische Bedeutung (Kochhar et al., 2007). Bei den nicht-syndromalen Hörstörungen hat sich im Laufe der Zeit herausgestellt, dass diese Hörstörungen genetisch extrem heterogen sind. Genetische Loci und Gene erblicher nicht-syndromaler Hörstörungen werden unterteilt in autosomal-dominant (DFNA), autosomal-rezessiv (DFNB), X-gebunden (DFN) und Loci für die auditorische Neuropathie (AUNA). Bisher wurden über 100 Gene und genetische Loci gefunden, die mit sensorineuralen Hörstörungen assoziiert sind (Eisen und Ryugo, 2007). Trotzdem machen Mutationen in *GJB2* fast über 50 % aller autosomal-rezessiven und in seltenen Fällen auch autosomal-dominanten Hörstörungen weltweit aus. Für die Eingrenzung der Suche nach genetischen Ursachen muss also im Vorfeld eine möglichst umfassende und genaue klinische Untersuchung erfolgen (Kochhar et al., 2007). Dabei steht zuerst der Ausschluss nicht-genetischer Ursachen, wie zum Beispiel perinatale Komplikationen oder Infektionen, im Vordergrund, und anschließend erfolgt der Ausschluss syndromaler Erkrankungen (Kubisch, 2005). Wenn aufgrund der Klinik eine genetische Ursache der Hörstörung vermutet wird, so ist eine anschließende genetische Diagnostik indiziert.

Durch die rasche Entwicklung der diagnostischen Möglichkeiten und die Etablierung der molekulargenetischen Analysen gewann die genetische Beratung zunehmend an Bedeutung in der präventiven Medizin. Eine genetische Beratung ist indiziert, wenn ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer genetisch bedingten Krankheit vorliegt oder befürchtet wird. So wird nach einem kurzen Gespräch über den Anlass der Beratung und nach Erörterung der anstehenden Fragen eine detaillierte Familienanamnese erhoben und der Stammbaum der Familie über mindestens drei Generationen aufgezeichnet, auch wenn der Erbgang der Erkrankung bei dem Probanden als gesichert gilt (Buselmaier und Tariverdian, 2007). Anschließend wird eine klinische Untersuchung durchgeführt. Falls die Erziehungsberechtigten ihr Einverständnis geben,

wird entweder ein Abstrich aus der Mundschleimhaut genommen oder Blut entnommen und die DNS extrahiert. Die Vorteile der genetischen Analyse sind folgende:

- Bei bekannter Mutation können weitere Familienmitglieder untersucht werden.
- Der Erbgang kann bestimmt werden.
- Ziel ist es, eine genauere prognostische Aussage für die Zukunft treffen zu können.
- Das Wiederholungsrisiko ist bestimmbar.

### **6.3. Pädaudiologische Diagnostik**

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Methoden zur Diagnostik und zur Prüfung der Hörfunktion verwendet. Auf die wichtigsten Methoden soll daher nun näher eingegangen werden:

Es soll darauf hingewiesen werden, dass sich die Diagnostik kindlicher – besonders frühkindlicher – Hörstörungen der Diagnostik von Hörstörungen im Erwachsenenalter in den folgenden Punkten unterscheidet:

- Es ist ein größerer Zeitaufwand erforderlich.
- Langdauernde Untersuchungen sind zu vermeiden, da die Konzentrationsfähigkeit und das Interesse der Kinder an den Hörtests schnell nachlassen.
- Testmethoden müssen dem jeweiligen Alter und vor allem der Entwicklung angepasst sein.
- Die Testverfahren sollen von erfahrenen Fachkräften durchgeführt und von erfahrenen Audiologen interpretiert werden.

Im Allgemeinen kann daher bei Untersuchungen von Säuglingen und Kleinkindern keine Kooperation erwartet werden, und mit einer gewissen Anzahl von Wiederholungsmessungen ist zu rechnen. Die sogenannten objektiven Testverfahren (z. B. akustische evozierte Potenziale, AEP) spielen bei der Diagnosestellung eine wichtige Rolle.

## **Akustisch evozierte Potenziale (AEP)**

Akustisch evozierte Potenziale (AEP) sind bioelektrische Signale, die als Reaktion auf akustische Stimuli im Innenohr und in der Hörbahn entstehen. Sie können mit Elektroden abgeleitet und als objektives Kriterium für die Beurteilung der Hörfunktion herangezogen werden (Radeloff et al., 2014).

Grundlage der Messungen sind elektrische Spannungsänderungen, welche durch Schallreiz ausgelöst werden. Bei dem Schallreiz handelt es sich um einen zeitlich definierten Reiz, beispielsweise einen Klickreiz. Ein akustischer Reiz führt bei erfolgreicher Verarbeitung zur Ausbildung typischer elektrischer Potenziale, die in Form von Wellen dargestellt werden können. Die Potenziale repräsentieren die Aktivität der Hörbahn zwischen Hörnerv und Mittelhirn und werden mittels EEG-ähnlicher Ableitungen gemessen (Schmidt und Thews, 1995).

AEPs werden nach der Latenz zum Stimulus und damit nach dem Ort der Entstehung in der Hörbahn unterteilt in:

- sehr frühe AEP
- frühe AEP
- mittlere AEP
- späte AEP

Die frühen AEP werden aufgrund ihrer hohen Reliabilität häufig in der klinischen Routine eingesetzt.

### **Frühe AEP (Brainstem Response Audiometry, BERA)**

Frühe akustisch evozierte Potenziale entstehen im Hirnstamm und werden deshalb auch als Hirnstammpotenziale bezeichnet. Sie treten innerhalb von 10 ms nach Stimuluspräsentation auf. Es zeigen sich 5 bis 7 charakteristische Wellen. Klinische Bedeutung haben die Wellen I–V. Für die objektive Hörschwellenbestimmung ist die Welle V am wichtigsten. Diese zeigt sich am deutlichsten und ist bis etwa 10 dB oberhalb der subjektiven Hörschwelle nachweisbar. Frühe AEP können auch in Nar-



kose oder im Schlaf abgeleitet werden (Schmidt und Thews, 1995; Radeloff et al., 2014).

Die BERA ist sehr gut geeignet für eine objektive Hörschwellenbestimmung in der Diagnostik. In Deutschland wird hier vor allem die Click-BERA verwendet, bei der ein Click-Stimulus mit verschiedenen Schalldruckpegeln dargeboten wird, und danach wird Welle V ausgewertet. Es werden nur Frequenzen oberhalb von 1 kHz repräsentiert. Daher liefert die Click-BERA keine frequenzspezifischen Informationen über die Hörschwelle (Schmidt und Thews, 1995).

Klinisch von Bedeutung ist die BERA auch bei der Diagnose von retrocochleären Läsionen (z. B. durch ein Vestibularisschwannom) oder zur Früherkennung von Kleinhirnbrückenwinkeltumoren. Hierzu werden die Identifizierbarkeit und die Latenz der Wellen I, III und V beidseitig ausgewertet, nachdem überschwellige Klickreize angeboten werden.

### **Auditory steady state responses (ASSR)**

ASSR sind stabile Antworten auf akustische Stimulation mit einer hohen Reizrate. Diese werden von den frühen AEPs dominiert. Sie haben den Vorteil der automatischen Auswertung und der frequenzspezifischen Schwellenbestimmung bei gleichzeitig mehreren Frequenzen (Radeloff et al., 2014).

### **AEP basiertes Neugeborenenhörscreening (NHS)**

Das NHS ist ein zentrales klinisches Einsatzgebiet der frühen akustisch evozierten Potenzialableitung. Von großer Bedeutung ist hier, dass Kinder mit einer auditorischen Neuropathie erfasst werden können, während sie bei der Messung otoakustischer Emissionen aufgrund der normalen Funktion der Haarzellen unentdeckt bleiben. Das Screening erfolgt beidohrig und läuft automatisiert ab (Shehata-Dieler et al., 2010). Am Ohr werden dabei leise akustische Reize gesetzt und die daraufhin einsetzenden Hirnströme über Elektroden erfasst. Aus dem BERAPHON®, einer Kombination aus Lautsprecher und drei Ableitelektroden, das mit einem weichen Kissen auf das Ohr des Kindes aufgesetzt wird, hört das Baby ein leises Klicken. Gleichzeitig wird die Antwort des Hörnervs abgeleitet. Diese Methode zeichnet sich gegenüber anderen Verfahren besonders durch eine hohe Sensitivität aus (Hofmann et al.;

2013). Seit 1997 findet in der Frauenklinik ein Hörscreening aller Neugeborenen mit der BERA-Methode statt. Auch die Kinderklinik der Universitätsklinik Würzburg ist mit eingebunden und führte das erste Hörscreening durch. Bis zum Jahr 2011 wurden auf der Neugeborenenstation der Frauenklinik der Universitätsklinik Würzburg 12853 Babys nach einem „Zwei-Stufen-Protokoll“ untersucht (Shehata-Dieler und Cebulla, 2012). Ziel des Neugeborenen-Hörscreenings ist eine frühestmögliche Erkennung von Schwerhörigkeit bei Neugeborenen, damit durch die Behandlung eine ungehinderte Sprachentwicklung gewährleistet werden kann (Shehata-Dieler et al., 2002).

### **Otoakustische Emissionen (OAE)**

Bei diesem objektiven Testverfahren handelt es sich um Schallereignisse, die sowohl spontan in den äußeren Haarzellen des Innenohres entstehen und im Gehörgang gemessen werden können, als auch nach Applikation eines externen Schallreizes nachweisbar sind. OAE sind nur bei gesunden Ohren nachweisbar, bei Veränderung oder Ausfall der Haarzellen bleiben sie aus. Zur sicheren und abschließenden Diagnostik des Hörvermögens reicht diese Messung allein jedoch nicht aus; ihr müssen weitere audiometrische Tests und objektive Verfahren folgen. Je nach Form des akustischen Stimulus werden unterschiedliche Subgruppen der evozierten OAE unterschieden:

- Transitorisch evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE) werden nach einem kurzen akustischen Stimulus (Click oder tone burst) nachweisbar. Als die „klassischen“ OAE werden sie auch als Kemp-Echos bezeichnet und klinisch mit am häufigsten verwendet.
- Distorsionsproduzierte otoakustische Emissionen (DPOAE): Hierbei wird ein Innenohr mit zwei sinusförmigen Schallreizen angeregt, deren Frequenzen in einem bestimmten Verhältnis zueinander stehen. So wird im Innenohr eine dritte Schwingung mit einer anderen Frequenz erzeugt (Hauser, 1995).

## **Tympanometrie und Stapedius-Reflex-Messung**

Mit dieser Untersuchung wird durch die Messung des akustischen Widerstandes des Trommelfells überprüft, ob eine pathologische Veränderung der Schalleitung vorhanden ist. Der Gehörgang wird mit einem Stöpsel verschlossen und der Luftdruck im Gehörgang verändert. Gleichzeitig wird ein Ton in den Gehörgang gesendet, und ein Mikrofon empfängt den vom Trommelfell reflektierten Schall. Der vom Trommelfell reflektierte Schall wird dabei bei unterschiedlichen Druckverhältnissen im äußeren Gehörgang gemessen und als sogenanntes Tympanogramm dargestellt. Die Tympanometrie ist als bester klinischer Test für den Nachweis eines Mittelohrergusses sowie einer Tubenfunktionsstörung geeignet (Watters et al., 1997). Bei einem gesunden Patienten erreicht die Nachgiebigkeit des Trommelfells ein Maximum bei Normaldruck (gleicher Druck im Mittelohr und äußeren Gehörgang) mit Abfällen zu den Bereichen des Über- und des Unterdruckes. Im Tympanogramm stellt sich das Messergebnis als steile Kurve mit einem spitzen Gipfel dar. Wenn ein Paukenerguss vorliegt, ist der Hohlraum im Mittelohr mit Flüssigkeit angefüllt. Das Trommelfell kann sich dann nicht mehr frei bewegen. Es kann also weder durch einen Über- noch durch einen Unterdruck verändert werden. Das Tympanogramm erscheint als abgeflacht (Walger und von Wedel, 2001). Ähnlich wie die Tympanometrie gilt auch die Messung des Stapediusreflexes als ein wichtiges objektives Verfahren bei der pädaudiologischen Diagnostik. Der Stapediusreflex ist ein Reaktionsmechanismus des Gehörs zum Schutz des Innenohrs vor Schäden durch zu einen lauten Schalldruckpegel (Oudesluys-Murphy et al., 1996; Chiveralls und Fritzsims, 1973). Er setzt bei Schallpegeln ab 70 dB ein (Stapediusreflexschwelle) und nutzt die Eigenschaft des M. stapedius. Es kommt zu einer Kontraktion des Muskels und dadurch zu einer messbaren Änderung der akustischen Impedanz. Bei Adhäsionen und Unbeweglichkeit des Trommelfelles, bei Trommelfellperforation, Otosklerose, Paukenhöhlenerguss und Schallempfindungsschwerhörigkeit sind pathologische Befunde zu erwarten (Gross, 1990; Esser, 1982).

### **Subjektive (päd)audiologische Testverfahren:**

Diese Testverfahren haben nach wie vor einen hohen Stellenwert bei der Diagnose, vor allem bei der Verlaufskontrolle mit Hörhilfe.

## Tonaudiometrie

Mit der Tonaudiometrie wird die Hörschwelle für Luft- und Knochenleitung bestimmt. Die Hörschwelle ist derjenige Schalldruck, der für eine bestimmte Frequenz einen gerade eben wahrnehmbaren Höreindruck bewirkt. Der Schalldruck wird in dB HL (Dezibel hearing level) gemessen, wobei 0 dB HL der Normhörschwelle entspricht. In einer schallgeschützten Hörtestkabine werden Töne im Frequenzbereich von 125 Hz bis 8 kHz vorgegeben. Die Hörschwellen werden in Abhängigkeit von der dargebotenen Frequenz in ein Prüfdiagramm (Tonaudiogramm) eingetragen, aus dem der Hörverlust abgelesen werden kann. Im Normalfall verlaufen die Hörschwellen für Luft- und Knochenleitung gleichartig nahe der 0-dB-Linie; bei Störung der Mittelohrfunktion verlaufen Luft- und Knochenleitung getrennt voneinander. Bei reiner Innenohrschwerhörigkeit sind die Schwellen für Luft- und Knochenleitung gleichartig erhöht. Je größer der Abstand des Schwellenverlaufs zur 0-dB-Linie ist, desto größer ist der Hörverlust. Ein Hörschwellenverlauf nahe 100 dB bedeutet praktisch Taubheit. Bei Kindern im Alter ab etwa 2–3 Jahren kann die Hörschwelle meist mithilfe eigener Angaben ermittelt werden. Dies wird in Form einer "Spielaudiometrie" durchgeführt. Dabei erhält das Kind die Anweisung, eine Spielhandlung auszuführen (z. B. „Steck das Klötzchen in das Brett“), sobald es einen Ton oder ein Geräusch hört. Bei Säuglingen und Kleinkindern erfolgt die Messung der Tonaudiometrie wie bei der Reaktionsaudiometrie über Lautsprecher. Sind die Kinder etwas älter und können die Spielhandlung gut umsetzen, wird die Messung mit einem Kopfhörer für beide Ohren getrennt vorgenommen (Mirowski und Scholz, 2002).

## Freifeld-Audiometrie

Als Freifeldaudiometrie oder Prüfung im freien Schallfeld wird die Hörprüfung über Lautsprecher bezeichnet. Diese Messung findet in einem schallgedämmten Raum statt. Die Freifeldaudiometrie wird dort eingesetzt, wo die Messung mit Kopfhörer nicht möglich oder nicht sinnvoll ist (Kompis et al., 2007). Sie wird meistens bei Kindern im Alter von 4 bis 6 Monaten bis ca. 2 bis 2 ½ Jahren verwendet und zeichnet sich durch einige Besonderheiten aus, welche bei der Durchführung und Interpretation der Resultate zu beachten sind:

- Es wird grundsätzlich die Luftleitung und nicht die Knochenleitung erfasst.
- Die Schallpegel sind deutlich tiefer als bei der Hörprüfung über Kopfhörer
- Da immer beide Ohren beschallt werden, entsprechen die Hörschwellen denen des besser hörenden Ohres.
- Die Ergebnisse spiegeln eine Reaktionsschwelle wider, die deutlich höher liegt als die Hörschwelle.

Bei der Freifeldaudiometrie werden über Lautsprecher Schallreize mit verschiedener Frequenz und Lautstärke angeboten. Als Schallreize werden meist Wobbeltöne oder Schmalbandrauschen verwendet. Anhand von Reaktionen des Kindes (Veränderung der Atmung, Augenbewegungen, Innehalten in einer Bewegung) wird nun für die verschiedenen Frequenzen die Lautstärke ermittelt, bei der eine Hörreaktion beobachtet werden konnte. Diese Methode wird auch als Reaktionsaudiometrie bezeichnet.

## 7. Material und Methoden

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit standen 65 Daten von Patienten im Alter von 1 Jahr bis 14 Jahren zur Verfügung. Dieses Patientenkollektiv wurde über die vorhandenen Krankenakten der Pädaudiologie und des Comprehensive Hearing Centers (CHC) der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen der Universitätsklinik Würzburg aus den Jahren 1997–2011 zusammengestellt. Dabei wurde jede verfügbare Informationsquelle aus den Krankenakten genutzt, einschließlich Dokumentationsbögen, Anamnesebögen und Operationsberichte. Es wurden Daten über das Geburtsdatum, das Geschlecht, das Alter bei der Erstvorstellung und bei der Erstdiagnose, das Ergebnis des Neugeborenen-Hörscreenings, die audiologische Diagnose, die allgemeine Anamnese, den Ort und den Grad der Hörminderung gewonnen. Des Weiteren wurden auch alle verfügbaren Daten über die audiologischen Untersuchungen ermittelt.

Hierzu zählen die Befunde und Ergebnisse der vorhandenen audiometrischen Untersuchungen wie Freifeld- und Ton-Audiometrie, Tympanometrie, BERA, ASSR (Auditory Steady-State Responses, stationäre auditorisch evozierte Potenziale) und otoakustische Emissionen. Bei allen Probanden erfolgte eine genetische Beratung mit anschließender Probeentnahme zur DNS-Extraktion.

Bei einigen Kindern konnte bei den Untersuchungen kein endgültiger Befund erhoben werden. Grund hierfür ist entweder eine zu kurze Aufenthaltsdauer auf der Neugeborenenstation, sodass diese vor einem möglichen Screeningtermin bereits entlassen wurden, mangelndes Interesse der Eltern an der Teilnahme eines Hörscreenings oder andere Untersuchungsarten.

### **Auswahlkriterien**

Aus allen vorhandenen Akten wurden diejenigen herausgefiltert, bei denen die Patienten an einer beidseitigen Schallempfindungsschwerhörigkeit leiden und bei denen eine genetische Untersuchung wegen des Verdachts auf eine genetische Ursache der Erkrankung erfolgte. Ausgeschlossen wurden Kinder, die lediglich eine isolierte einseitig Hörstörung zeigten und bei denen eine reine Schallleitungsschwerhörigkeit diagnostiziert wurde. Das Patientenkollektiv bestand schließlich aus 65 Patienten. Davon waren 28 Patienten männlich und 37 weiblich (Abbildung 12). Alle Kinder wa-

ren unter 15 Jahre alt. Abbildung 13 zeigt die Anzahl der Kinder verteilt nach Geburtsjahr.

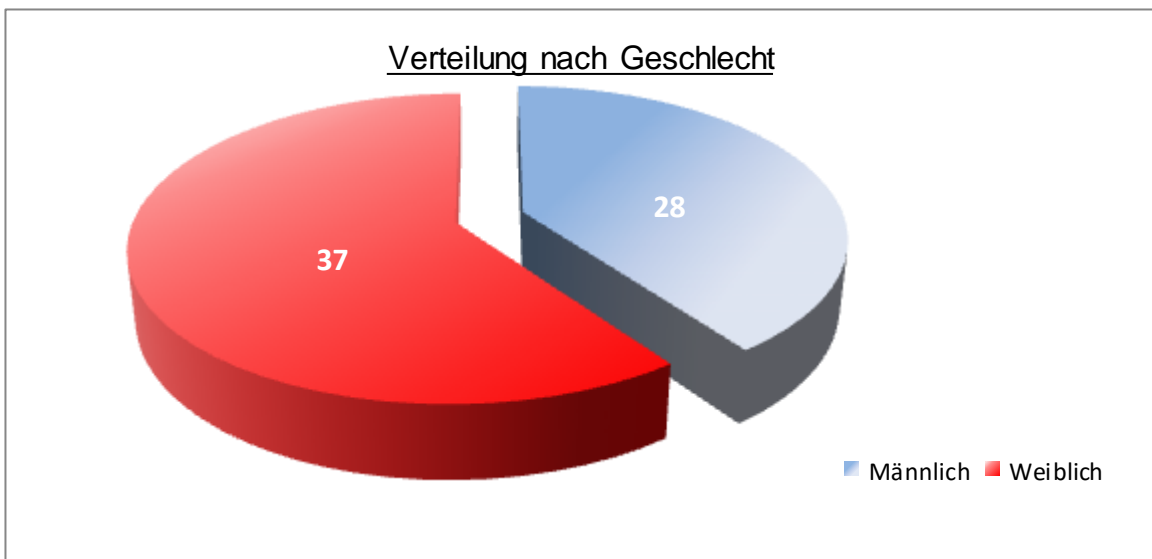


Abbildung 12: Verteilung des Kollektivs nach Geschlecht

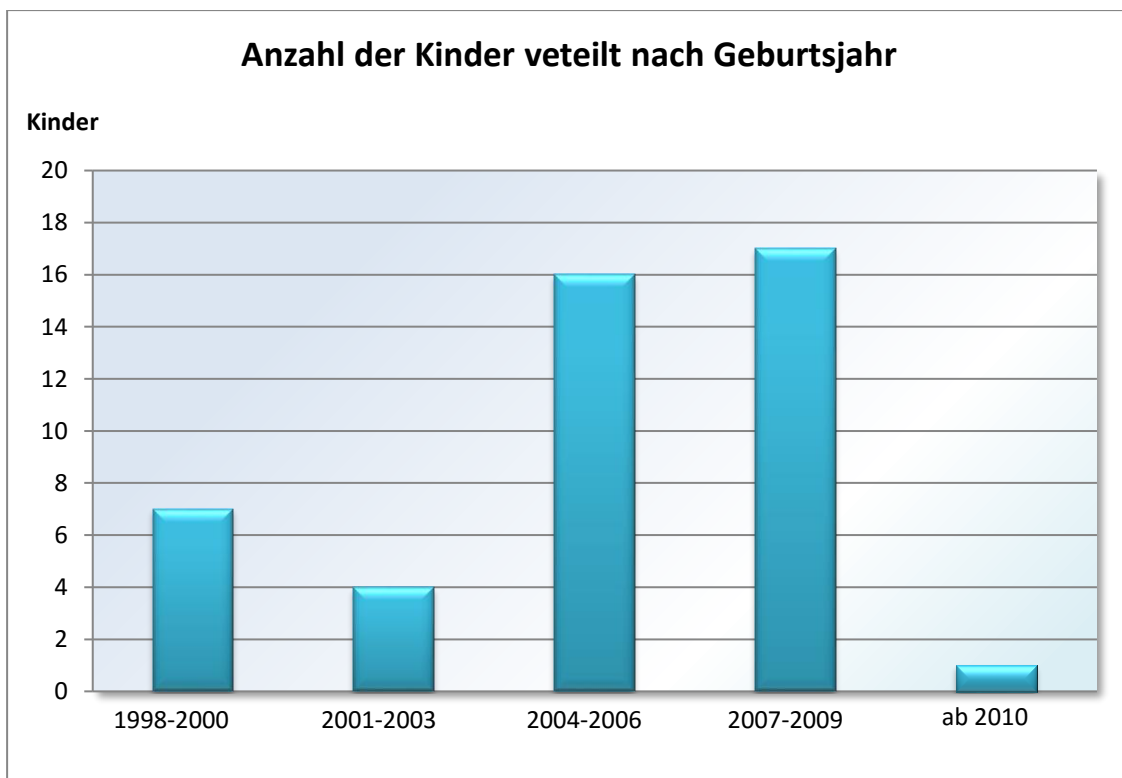


Abbildung 13: Anzahl der Kinder verteilt nach Geburtsjahr

Bei 26 dieser Patienten bestand aufgrund der Familienanamnese der Verdacht auf eine familiär bedingte Schallempfindungsschwerhörigkeit. Bei 19 Patienten des Kollektivs schien die Schwerhörigkeit aufgrund einer Erkrankung oder Frühgeburt ohne familiäre Ursache zu sein, während bei 15 Patienten die Anamnese unauffällig war. Vier Patienten des Kollektivs litten an einem Syndrom (Waardenburg S., Dismorphie S. etc.), und ein Kind hatte eine Gaumenspalte am weichen Gaumen. Berücksichtigt man den Grad der Schwerhörigkeit, so leiden 36 Patienten an einer hochgradigen, fast an Taubheit grenzenden Schwerhörigkeit, während drei Patienten eine hoch- bis mittelgradige Schwerhörigkeit aufweisen. Bei 18 Patienten persistiert eine mittelgradige Schwerhörigkeit. Eine mittel- bis geringgradige Hörstörung konnte bei 6 Kindern festgestellt werden, eine nur geringfügige Schwerhörigkeit wurde lediglich bei 2 Patienten diagnostiziert (Abbildung 14). Eine Progredienz der Hörminderung konnte nicht festgestellt werden.

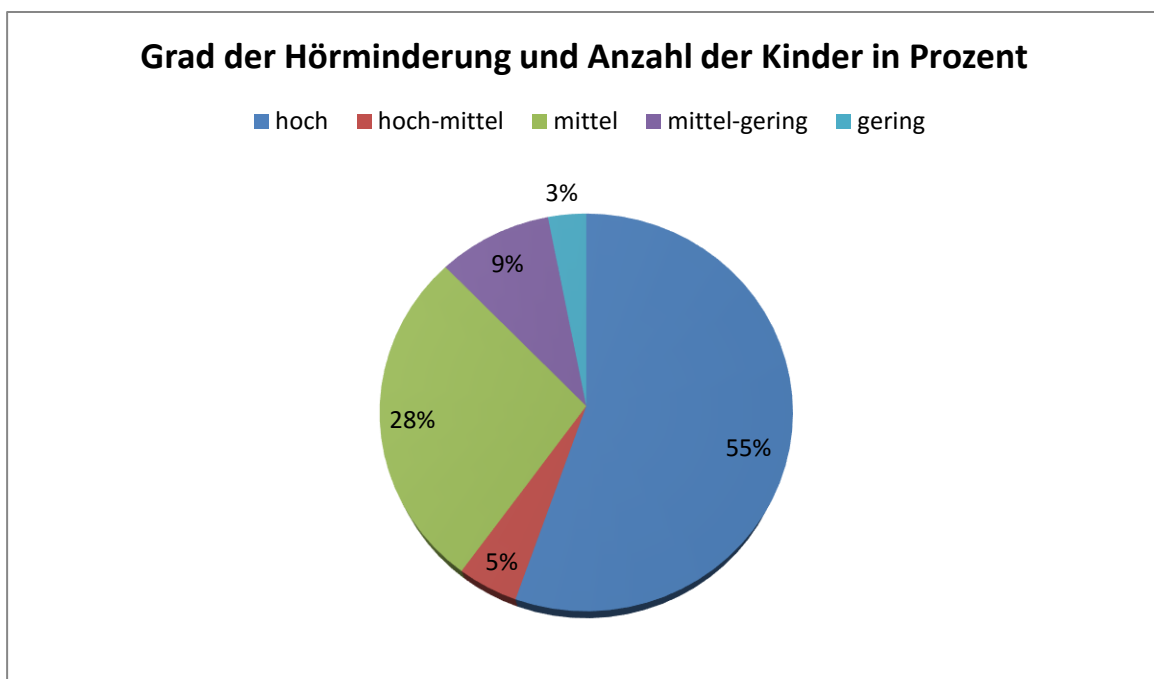


Abbildung 14: Anzahl der Kinder in Prozent eingeteilt nach dem Grad der Hörminderung

Die Patienten wurden in der Pädaudiologie bzw. im Comprehensive Hearing Center (CHC) untersucht und betreut. Zur Symptomerkenkung und Diagnosesicherung wurden für diese Studie die audiometrischen Arbeitsmethoden Ohrmikroskopie, sowie die Tympanometrie, Hörschwellenaudiometrie und BERA (brainstem evoked response audiometry, dt. Elektrische Reaktionsaudiometrie (ERA)) angewendet. Zusätzlich lagen bei 51 Patienten die Ergebnisse des Neugeborenen-Hörscreening-Programms



vor, das in der Universitäts-Frauenklinik oder in anderen bekannten Kliniken durchgeführt wurde. 14 Kinder des Kollektivs zählen zu den sogenannten Fremdkindern. Das heißt: Das Neugeborenenhörscreening wurde nicht in Würzburg durchgeführt. Diese Kinder hatten das Screening nicht bestanden und waren zur Kontrolle und Therapie nach Würzburg überwiesen worden. Da bei diesen Untersuchungen keine Kooperation von Neugeborenen erwartet werden kann, wurden bei vielen Patienten Wiederholungsmessungen durchgeführt. Die Daten der pädaudiologischen Untersuchungen und der genetischen Abklärung wurden statistisch ausgewertet. Alle Untersuchungsergebnisse wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel gespeichert, ausgewertet und grafisch dargestellt. Zusätzlich wurde zur weiteren statistischen Datenverarbeitung das Statistikprogramm SPSS® 19.0 für Windows Release 9.0.1 (SPSS Incorporation) verwendet. Berechnet wurden der Mittelwert (MV = mean value) und die Standardabweichung (SD = Standard Deviation) bzw. der Standard Fehler (SE = Standard Error). Die Standardabweichung (SD) gilt als Maß für die mittlere Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert und der Standardfehler (SE) als ein Maß für die mittlere Abweichung des Mittelwertes oder für die Sicherheit der Werte. Ferner wurden Prozentrechnungen durchgeführt und Verteilungen verschiedener Werte grafisch dargestellt. Alle Daten waren laut des Kolmogorow-Smirnow-Tests normal verteilt. Die Untersuchung auf statistische Signifikanz wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test ermittelt die Wahrscheinlichkeit, ob Zusammenhänge mehr als nur zufälliger Natur sind. Damit kann eine Hypothese über die Verteilung eines Merkmals geprüft und dann eine Aussage darüber getroffen werden, ob sich die beobachteten Häufigkeiten signifikant von denen unterscheiden, die man erwarten würde. Von einer Signifikanz kann gesprochen werden, wenn  $p < 0.05$ . Bei  $p < 0.001$  wäre das Ergebnis hoch signifikant. Bei  $p > 0.05$  spricht man von einem nicht signifikanten Ergebnis (Kamps, 2014). Zusätzlich wurde der „Pairwise comparison of proportions“ (Siegel und Castellan, 1988) post hoc angewendet, um die Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen auf Signifikanz zu prüfen. Der P-Wert wurde angepasst nach der Holm-Bonferroni-Methode (Holm, 1979).

Aus dem Gesamtkollektiv von 65 Patienten wurden bei 59 Patienten genetische Untersuchungen zur Abklärung einer *GJB2*-bedingten Mutation vorgenommen. Als Material zur genetischen Untersuchung wurde Blut oder eine Probe aus der Mundschleimhaut entnommen. Bei 6 Kindern wurde die genetische Beratung und Aufklä-

rung durchgeführt, jedoch wurden keine Blut- oder Mundschleimhautproben eingeschickt.

## **8. Ergebnisse**

### **Neugeborenenhörscreening**

Bei dem Neugeborenenhörscreening ergab sich aus den gesammelten Daten, dass bei 57 Patienten das Untersuchungsergebnis „fail“ an beiden Ohren notiert war. Das heißt, es konnten beidseitig keine Reaktionen nachgewiesen werden. Bei einer Patientin lagen keine Ergebnisse vor. Dieses Kind wurde vermutlich nicht gescreent, da das Neugeborenenhörscreening erst nach 2008 obligatorisch bei jedem Kind war. Sechs Patienten hatten beidseitig das Ergebnis „pass“ und somit regelrechte Screeningbefunde unmittelbar nach der Geburt gezeigt. Bei einem Kind war das Ergebnis des Neugeborenenhörscreenings auf dem rechten Ohr regelrecht und somit „pass“ und auf dem linken „fail“. Nachuntersuchungen wurden aus Eigeninitiative der Eltern aufgrund auffälliger Hörreaktionen oder Sprachentwicklungsstörungen durchgeführt. Bei allen sieben Kindern zeigte das erneut durchgeführte Screening bzw. die pädaudiologische Abklärung auffällige Befunde. Keines dieser sieben Kinder zeigte eine Progredienz der Hörminderung. Bei der Diagnosestellung waren fünf dieser Kinder über drei Jahre alt, zwei ca. ein Jahr. Drei Kinder hatten eine mittelgradige und drei Kinder eine hochgradige Hörminderung. Bei einem Kind konnte eine geringgradige Hörminderung diagnostiziert werden. Bei sechs der sieben Kinder ergab die genetische Untersuchung auf eine Mutation des Connexin-26-Gens ein negatives Ergebnis, die Mutation ist also nicht nachweislich als Ursache der Hörminderung anzusehen. Bei lediglich einem Patienten wurde die genetische Untersuchung nicht durchgeführt, vermutlich aufgrund von Desinteresse der Eltern.

### **Audiometrie**

Die Befunde und Ergebnisse der vorhandenen audiometrischen Untersuchungen sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

Die Abbildungen 15 bis 18 zeigen die Ergebnisse der Freifeldaudiometrie ohne Hörhilfe bei den Frequenzen 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz und 4000 Hz.

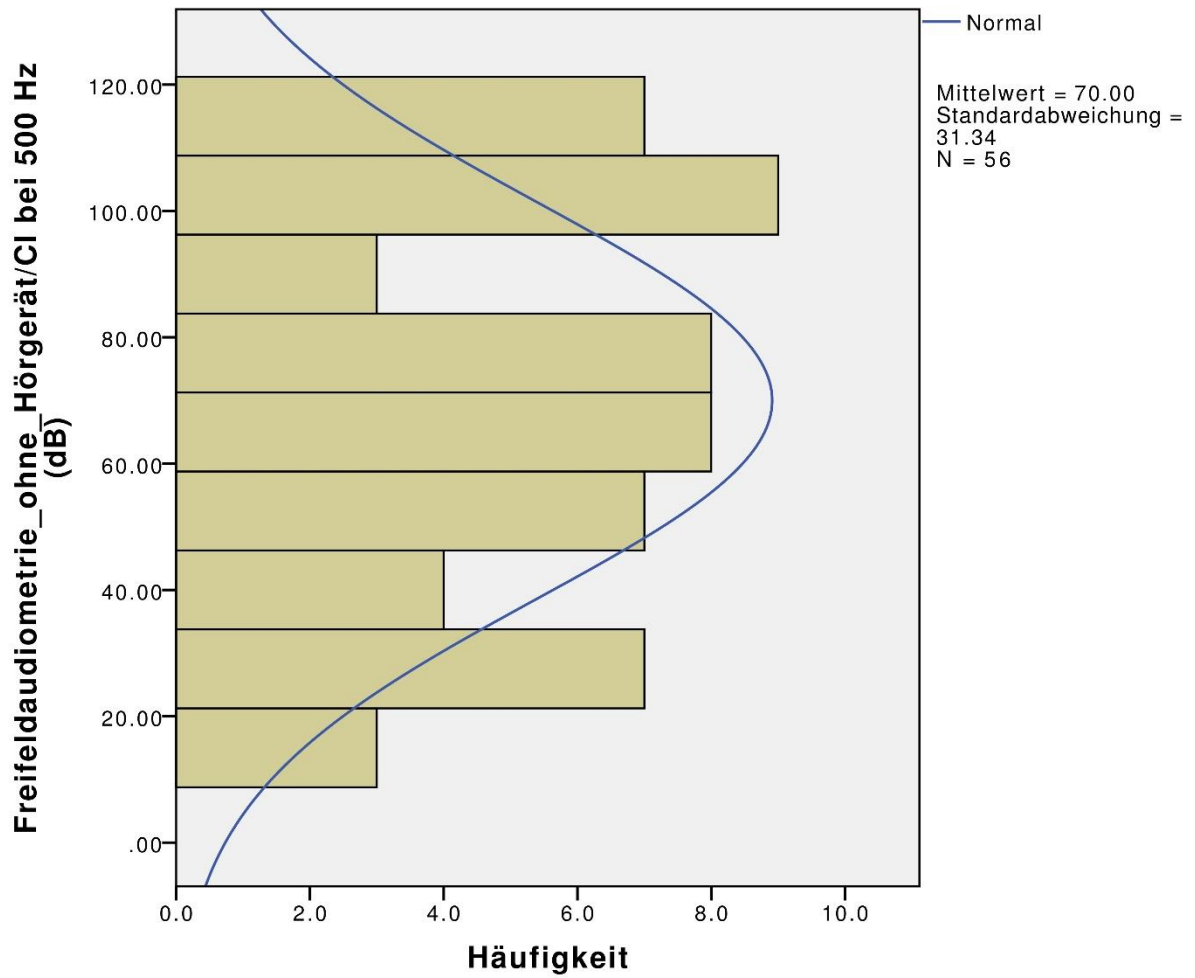


Abbildung 15: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Freifeld-Audiometrie ohne Hörhilfe bei einer Frequenz von 500 Hz.

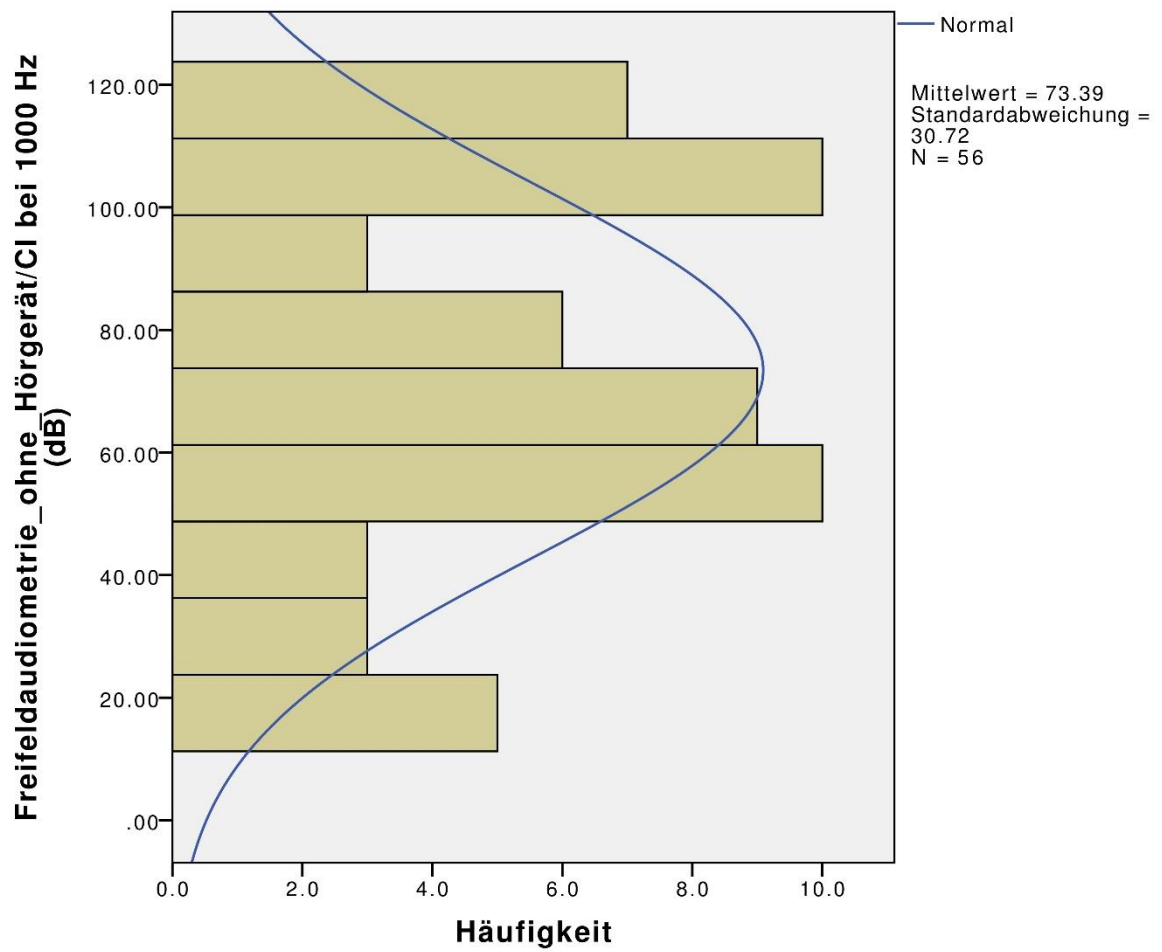


Abbildung 16: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Freifeld-Audiometrie ohne Hörhilfe bei einer Frequenz von 1000 Hz

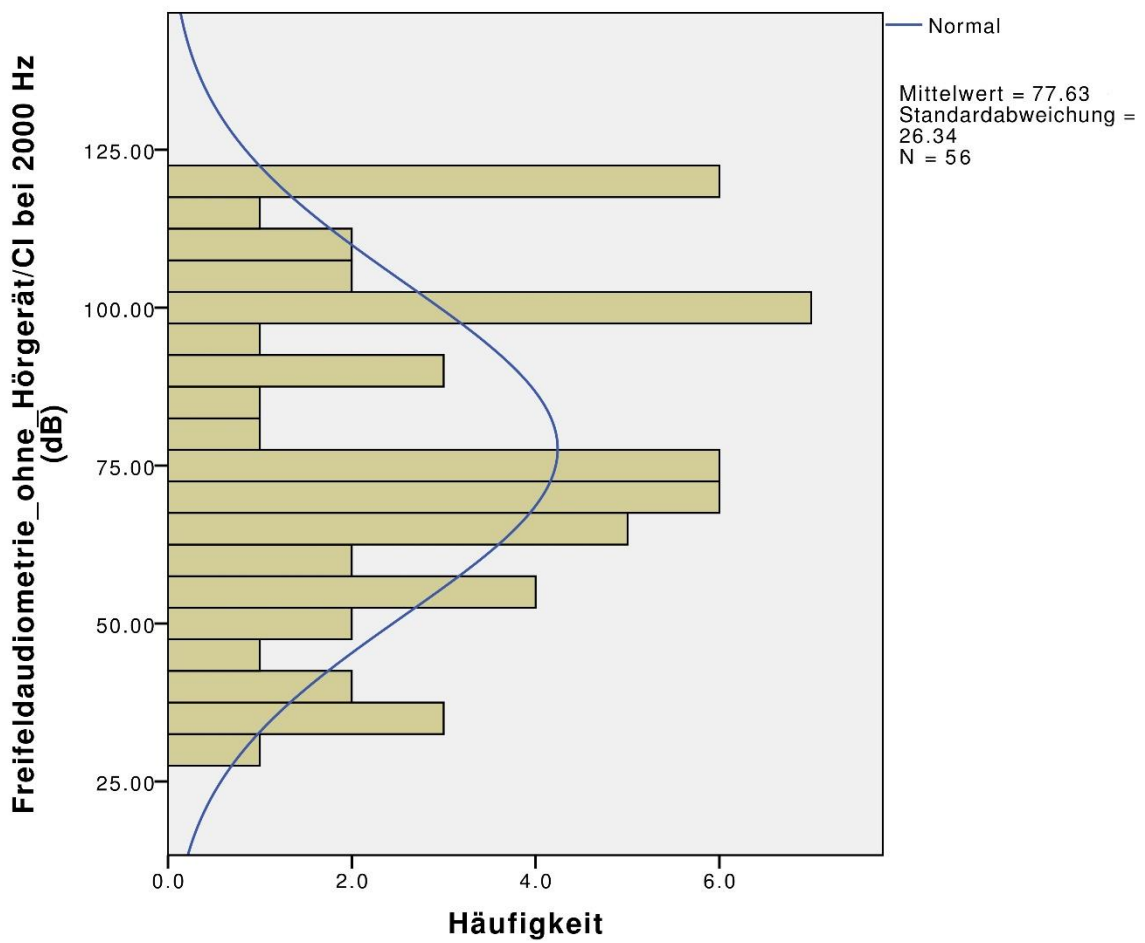


Abbildung 17: Darstellung des Mittelwerts und der Standardabweichung der Ergebnisse der Freifeld-Audiometrie ohne Hörgerät bzw. CI bei einer Frequenz von 2000 Hz

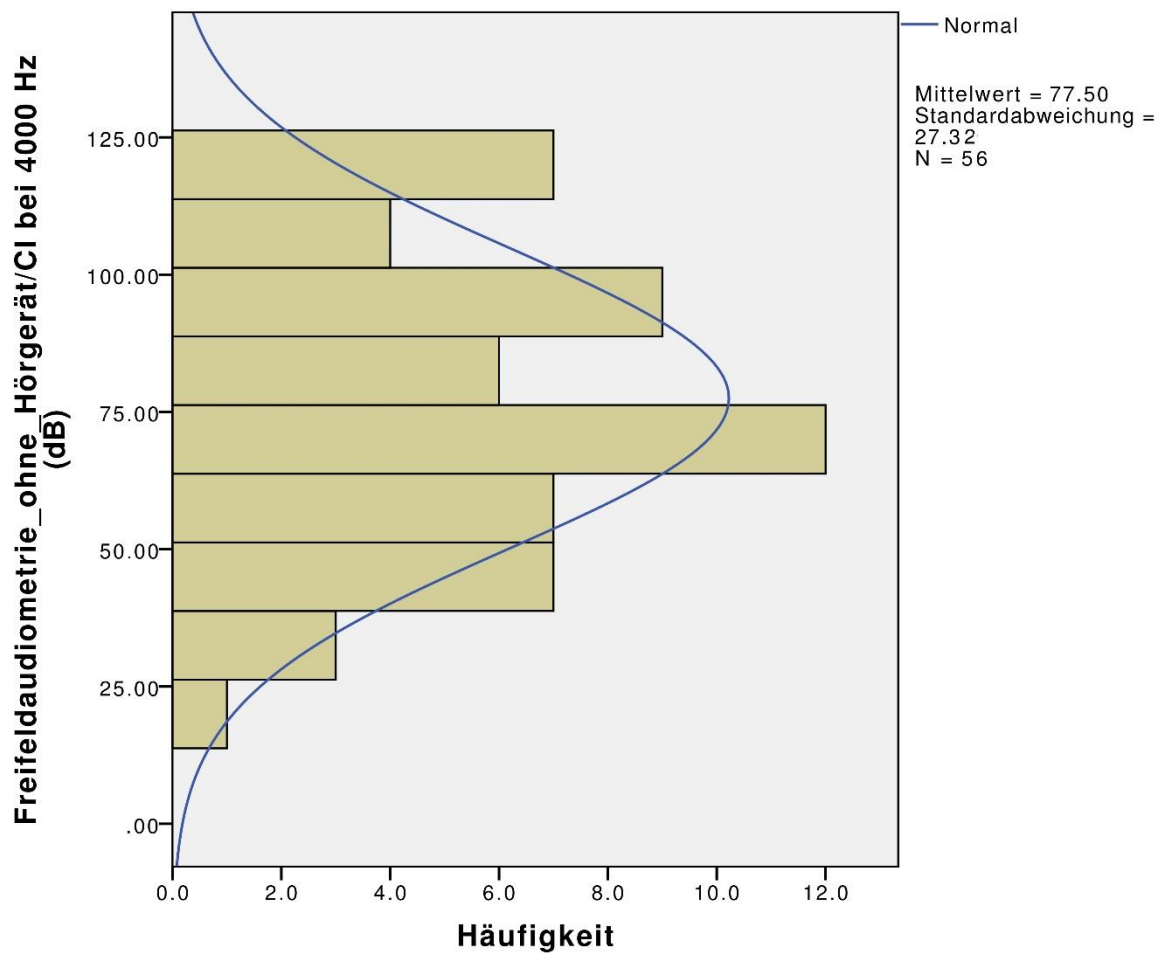


Abbildung 18: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Freifeld-Audiometrie ohne Hörhilfe bei einer Frequenz von 4000 Hz

In den Abbildungen 19 bis 22 sind die Ergebnisse der Freifeldaudiometrie mit Hörgerät bzw. CI bei einer Frequenz von 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz und 4000 Hz dargestellt. Hier wird deutlich, dass durch das Hörgerät bzw. ein Cochlea-Implantat ein Hörgewinn stattfindet. Der Mittelwert liegt je nach Frequenz zwischen 45 und 47 dB.

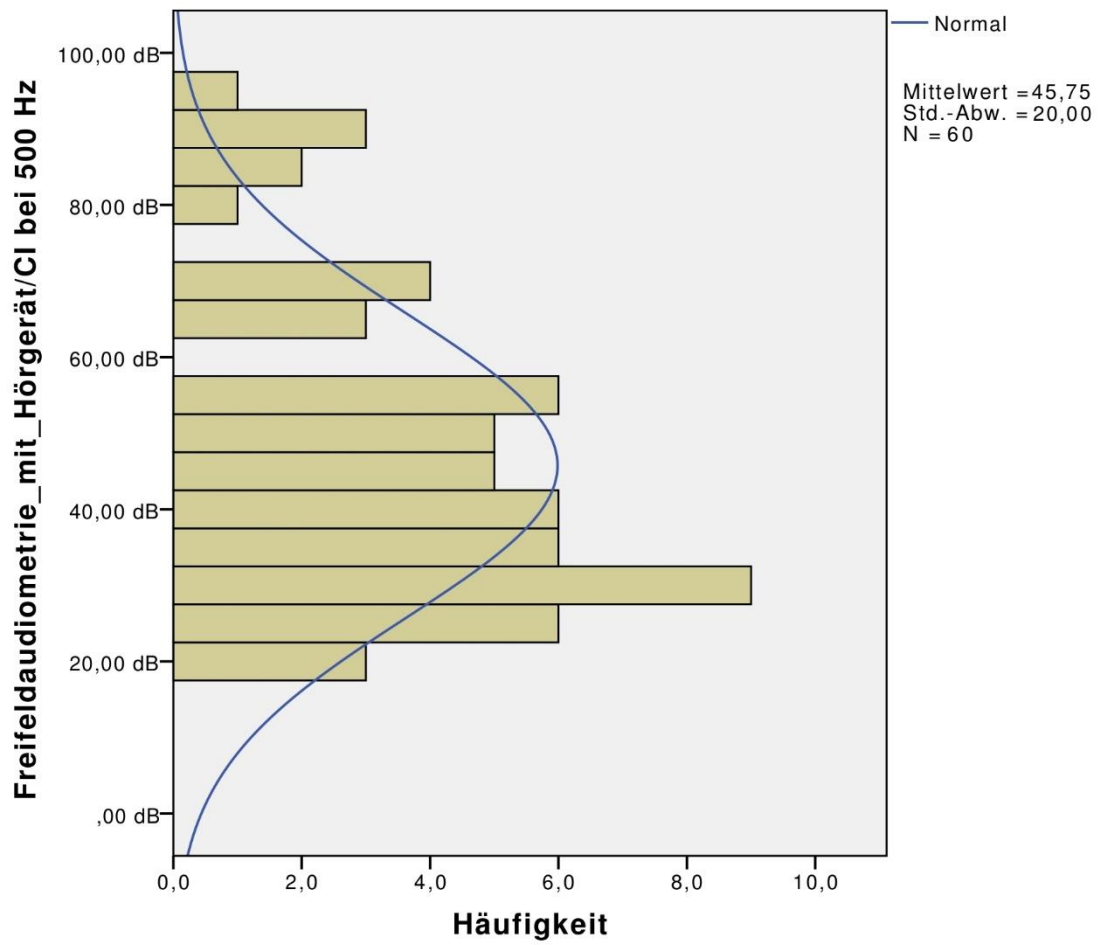


Abbildung 19: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Freifeld-Audiometrie mit Hörhilfe bei einer Frequenz von 500 Hz



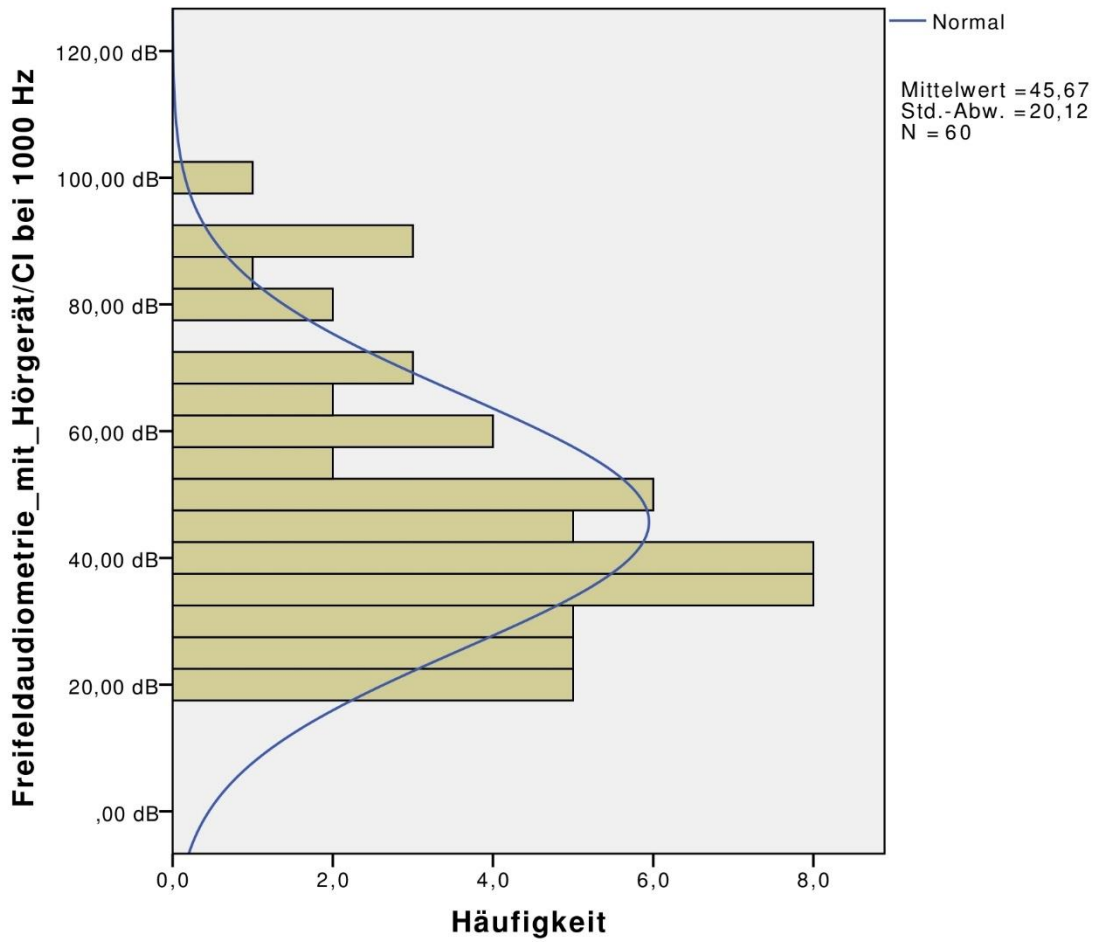


Abbildung 20: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Freifeld-Audiometrie mit Hörhilfe bei einer Frequenz von 1000 Hz

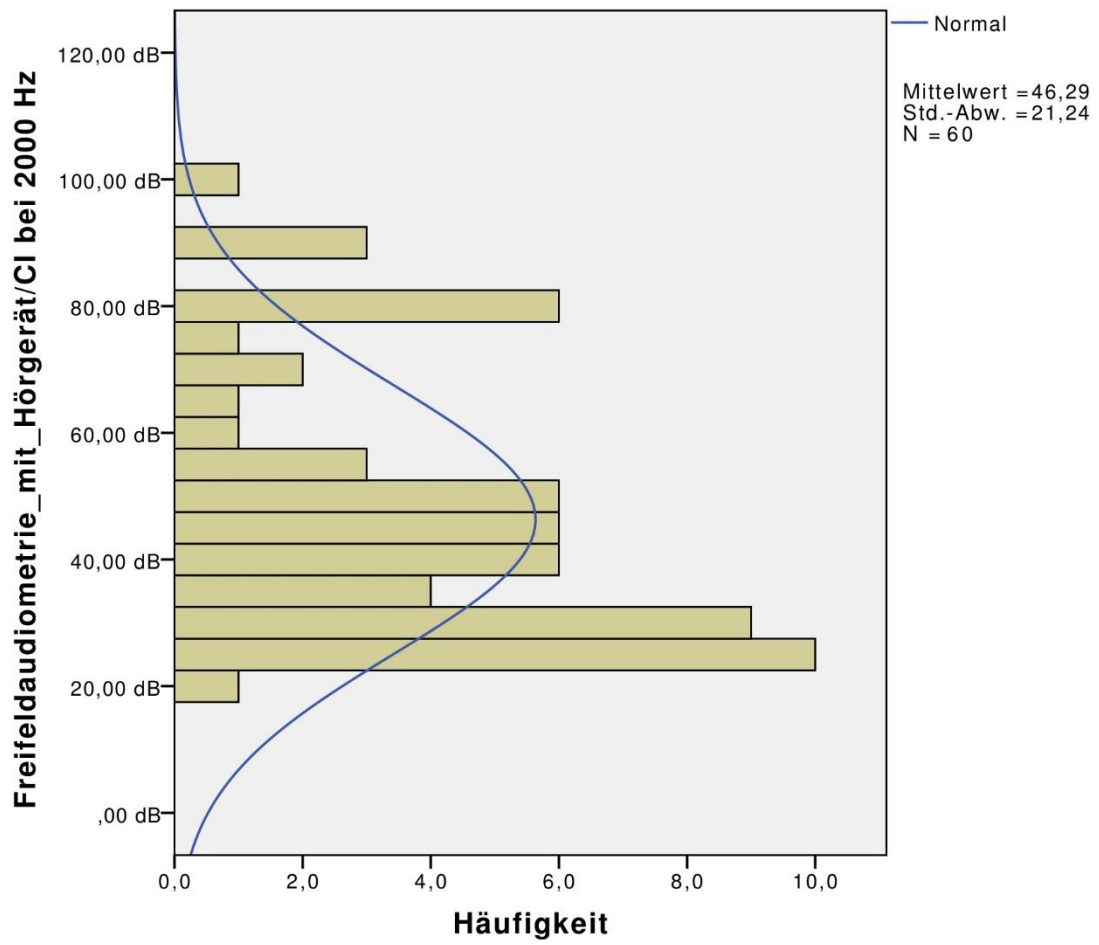


Abbildung 21: Darstellung des Mittelwerts und der Standardabweichung der Ergebnisse der Freifeld-Audiometrie mit Hörgerät bzw. CI bei einer Frequenz von 2000 Hz

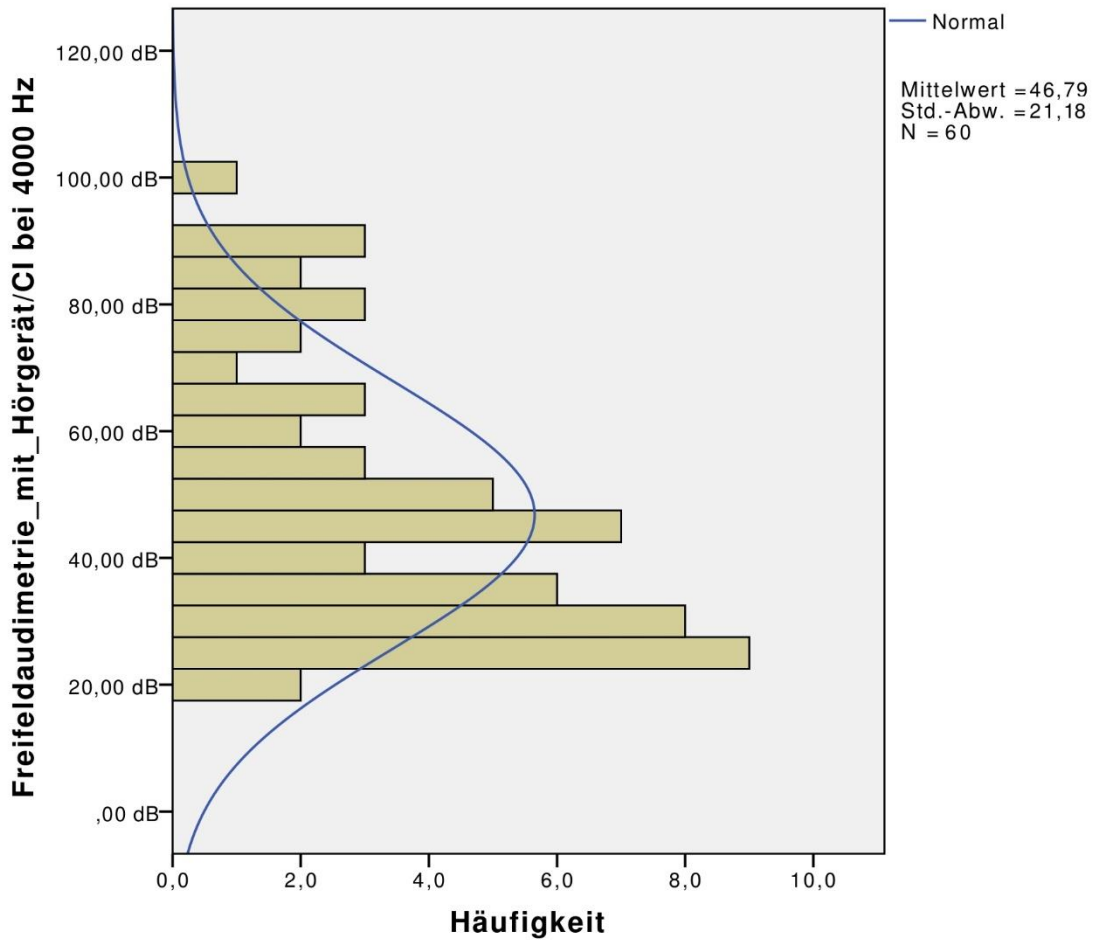


Abbildung 22: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Freifeld-Audiometrie mit Hörhilfe bei einer Frequenz von 4000 Hz

Die Daten der Freifeldaudiometrie mit und ohne Hörhilfe (Hörgerät bzw. Cochlea-Implantat) sind Abbildung 23 dargestellt. Es ist klar zu erkennen, dass die Versorgung mit einem Hörgerät bzw. Implantat einen deutlichen Gewinn des Hörvermögens bewirkt.

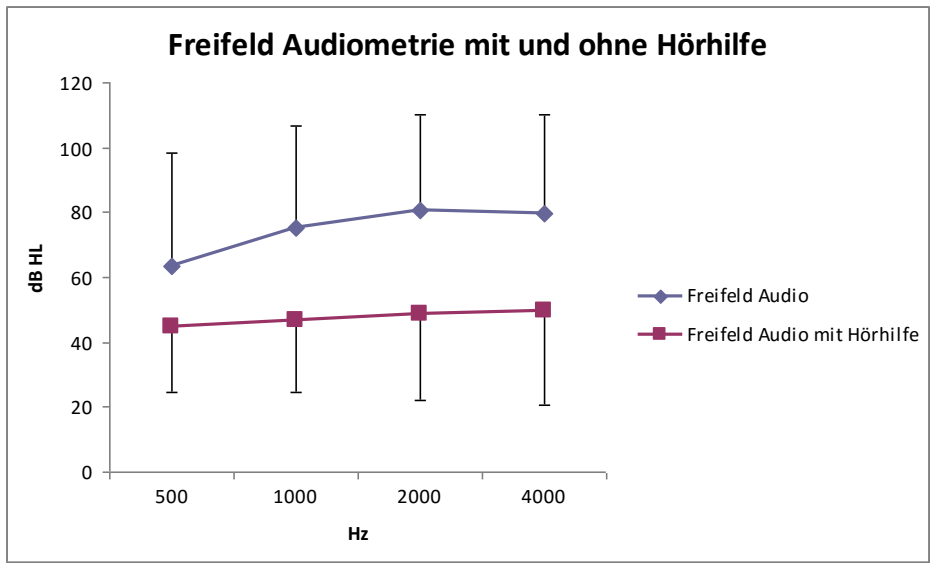


Abbildung 23: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Freifeld-Audiometrie über ein Liniendiagramm

In den Abbildungen 24 bis 27 sind die Balkendiagramme der Tonaudiometrie bei verschiedenen Frequenzen dargestellt. Im Mittel ist ein Hörverlust von 45,64 dB bei 500 Hz zu erkennen. Bei einer Frequenz von 1000 Hz liegt der Verlust im Mittel bei 54,57 dB. Bei steigender Frequenz erhöht sich der Mittelwert und erreicht bei einer Frequenz von 4000 Hz einen Hörverlust vom 55,14 dB.

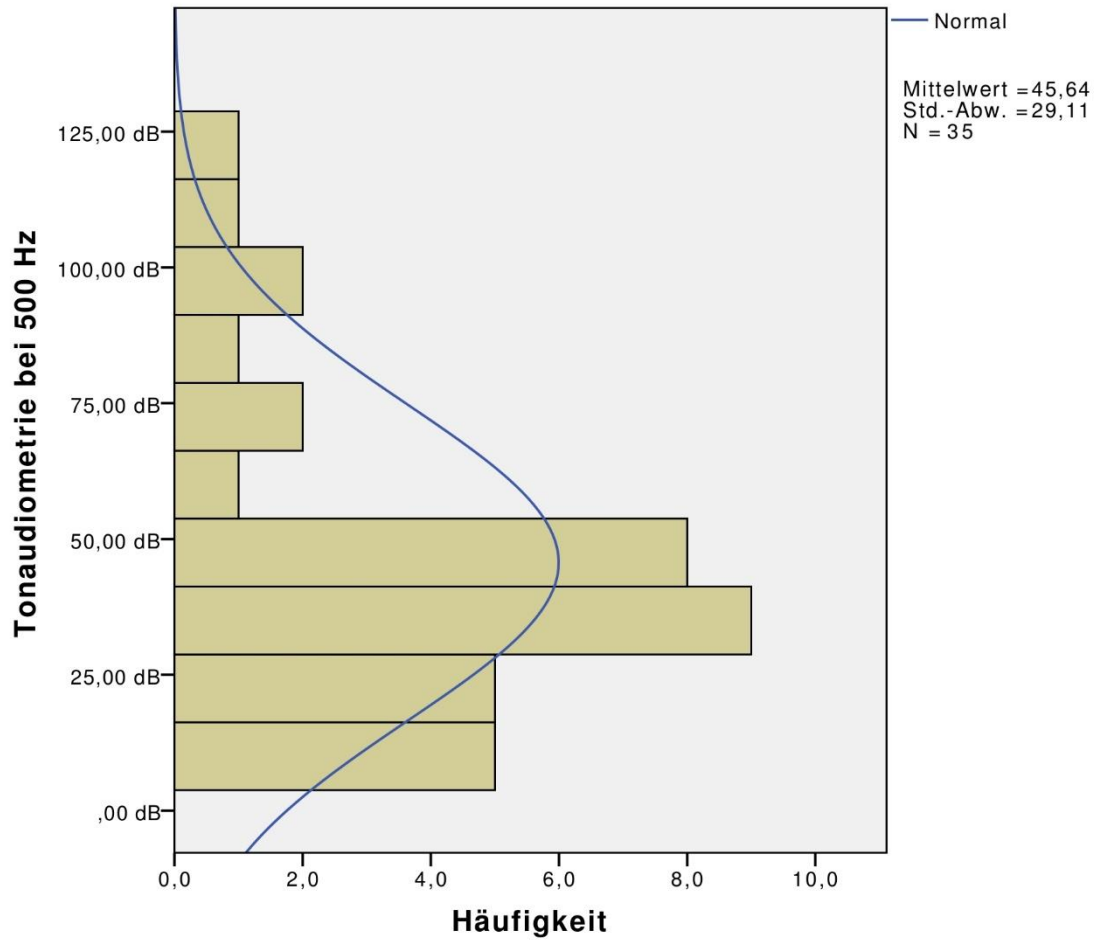


Abbildung 24: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Ton-Audiometrie bei einer Frequenz von 500 Hz

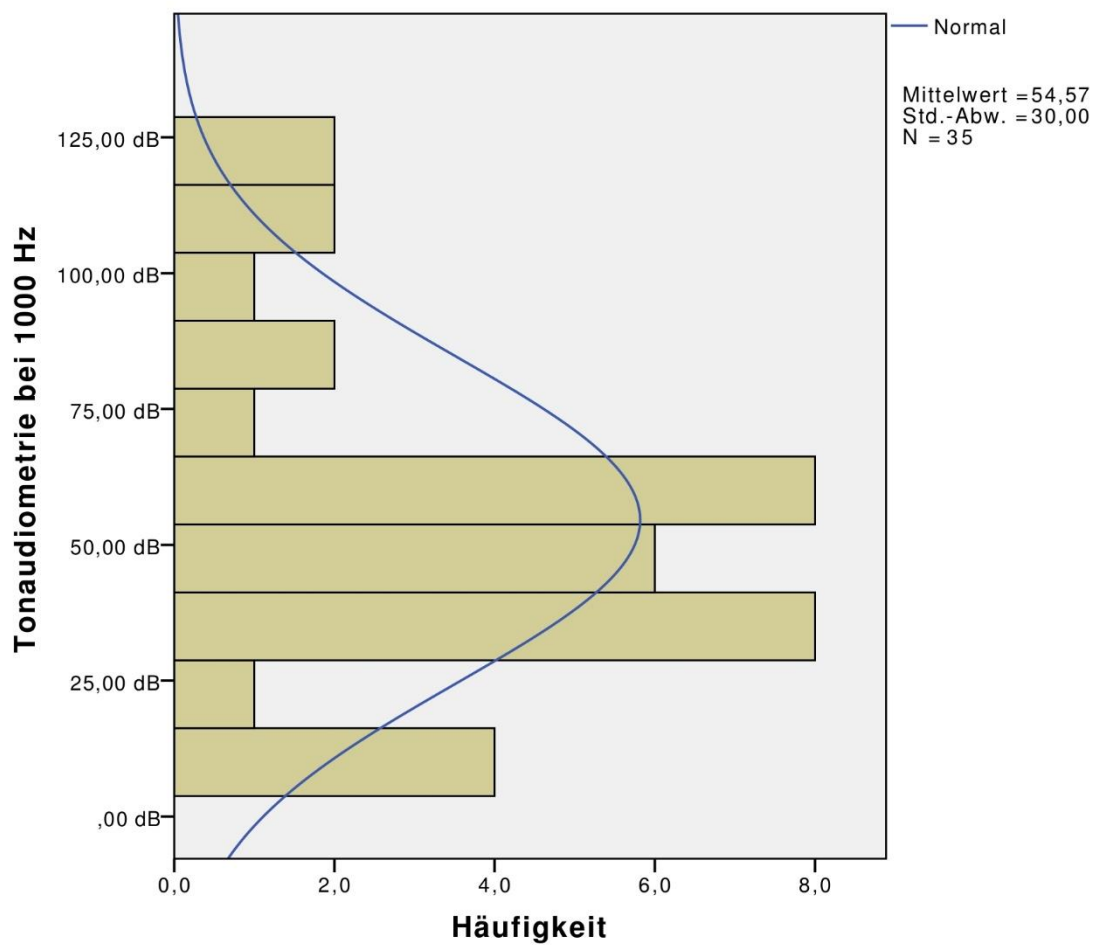


Abbildung 25: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Ton-Audiometrie bei einer Frequenz von 1000 Hz

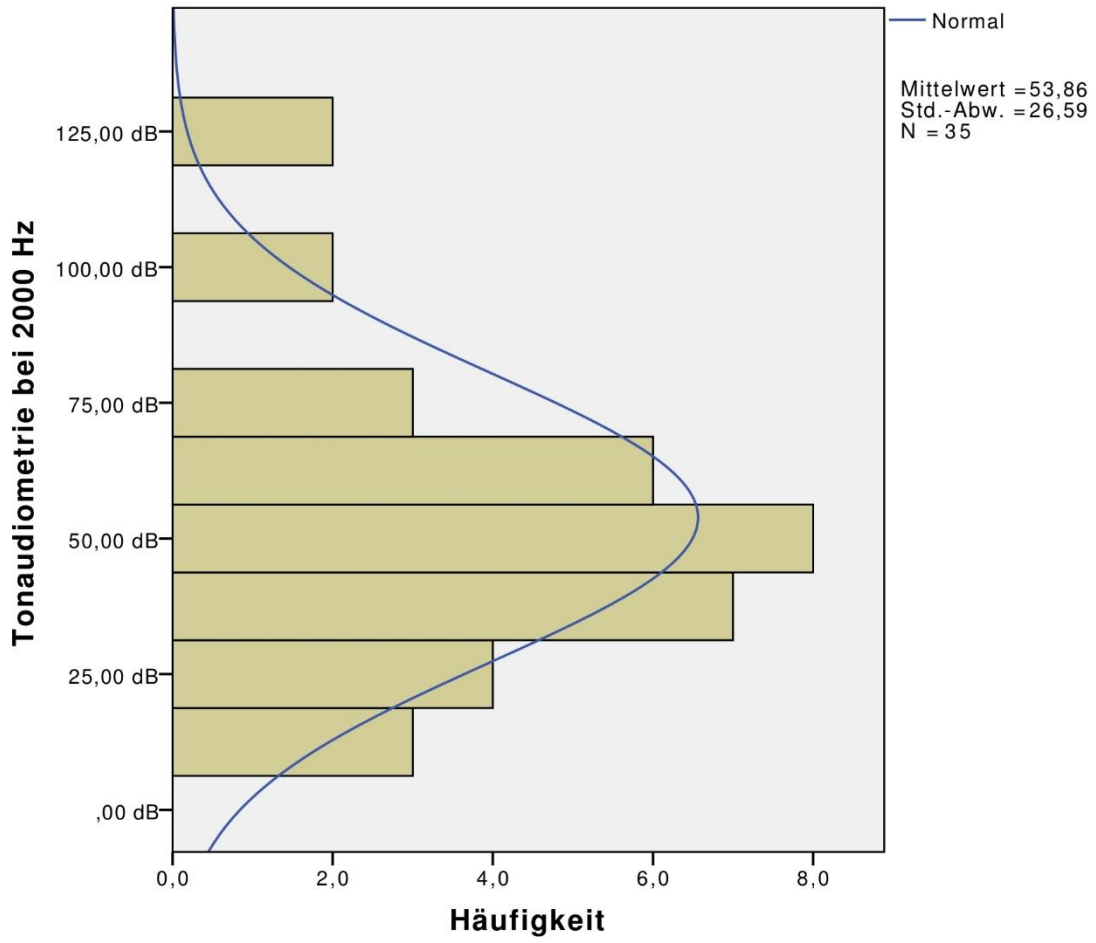


Abbildung 26: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Ton-Audiometrie bei einer Frequenz von 2000 Hz

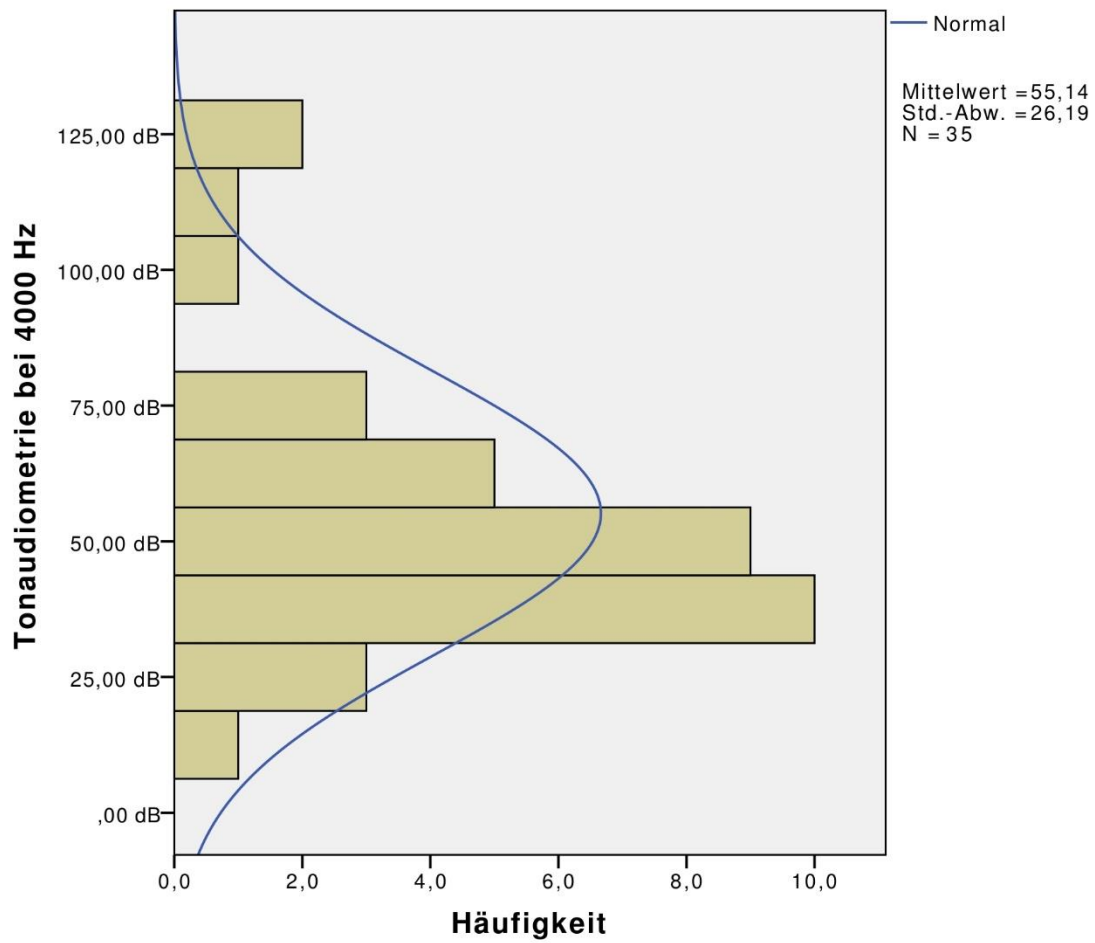


Abbildung 27: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Ton-Audiometrie ohne Hörgerät bei einer Frequenz von 4000 Hz

Ein Liniendiagramm in Abbildung 28 fasst die Mittelwerte der Tonaudiometrie zusammen und unterstreicht die stetige Zunahme bei höheren Frequenzen.



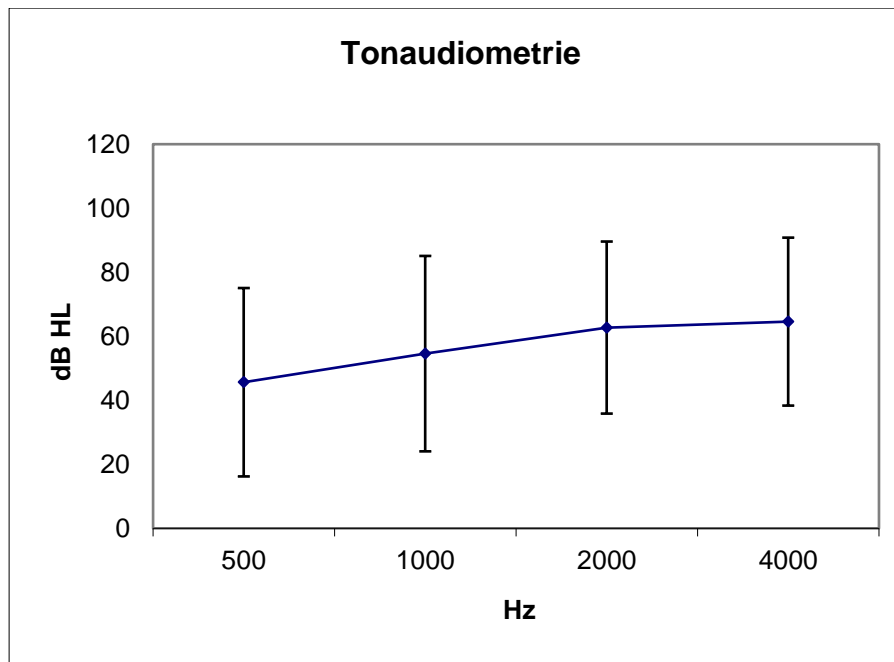


Abbildung 28: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der Tonaudiometrie

Die Abbildungen 29 bis 32 fassen die Ergebnisse der Messung akustisch evozierter Potenziale ASSR (auditory steady state responses) bei verschiedenen Frequenzen zusammen. Die Ergebnisse der ASSR werden schließlich in Abbildung 33 in einem Liniendiagramm zusammengefasst.

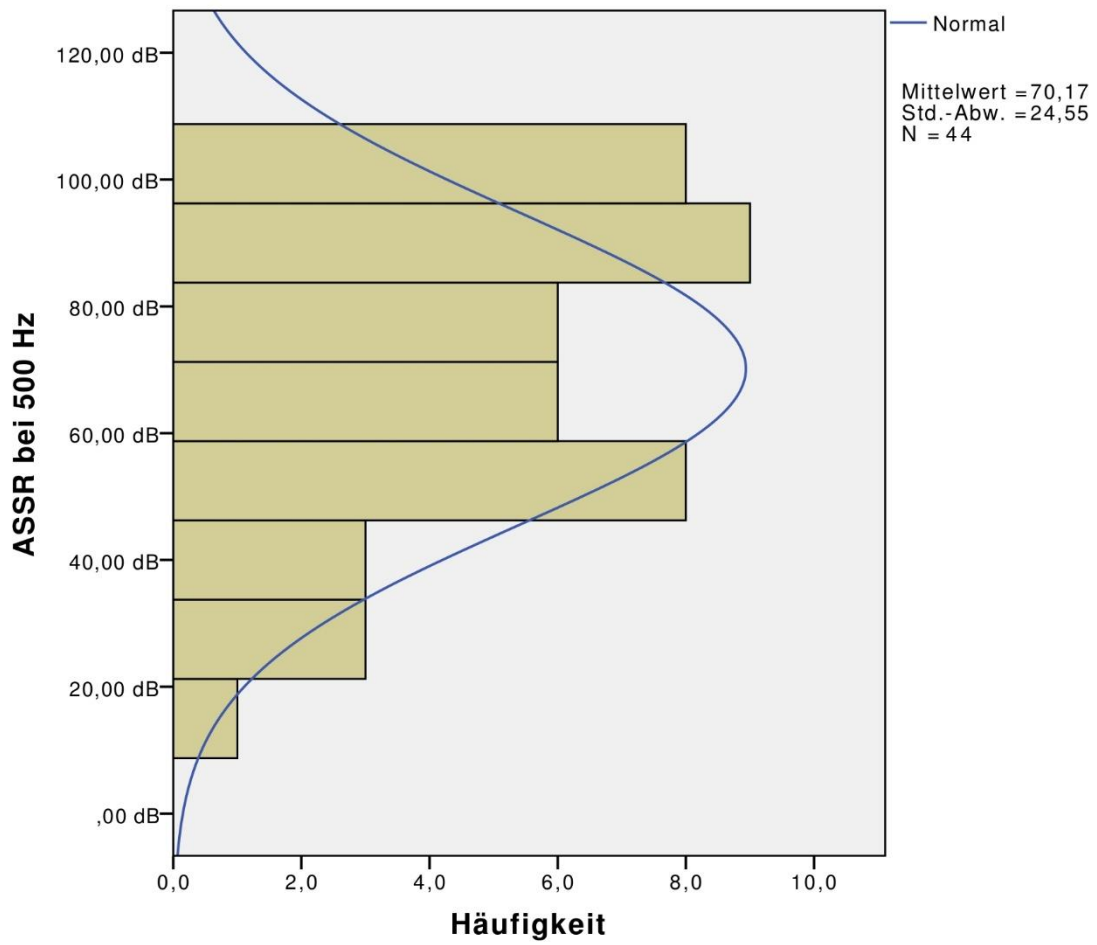


Abbildung 29: Darstellung des Mittelwerts und der Standardabweichung der Ergebnisse der ASSR bei einer Frequenz von 500Hz

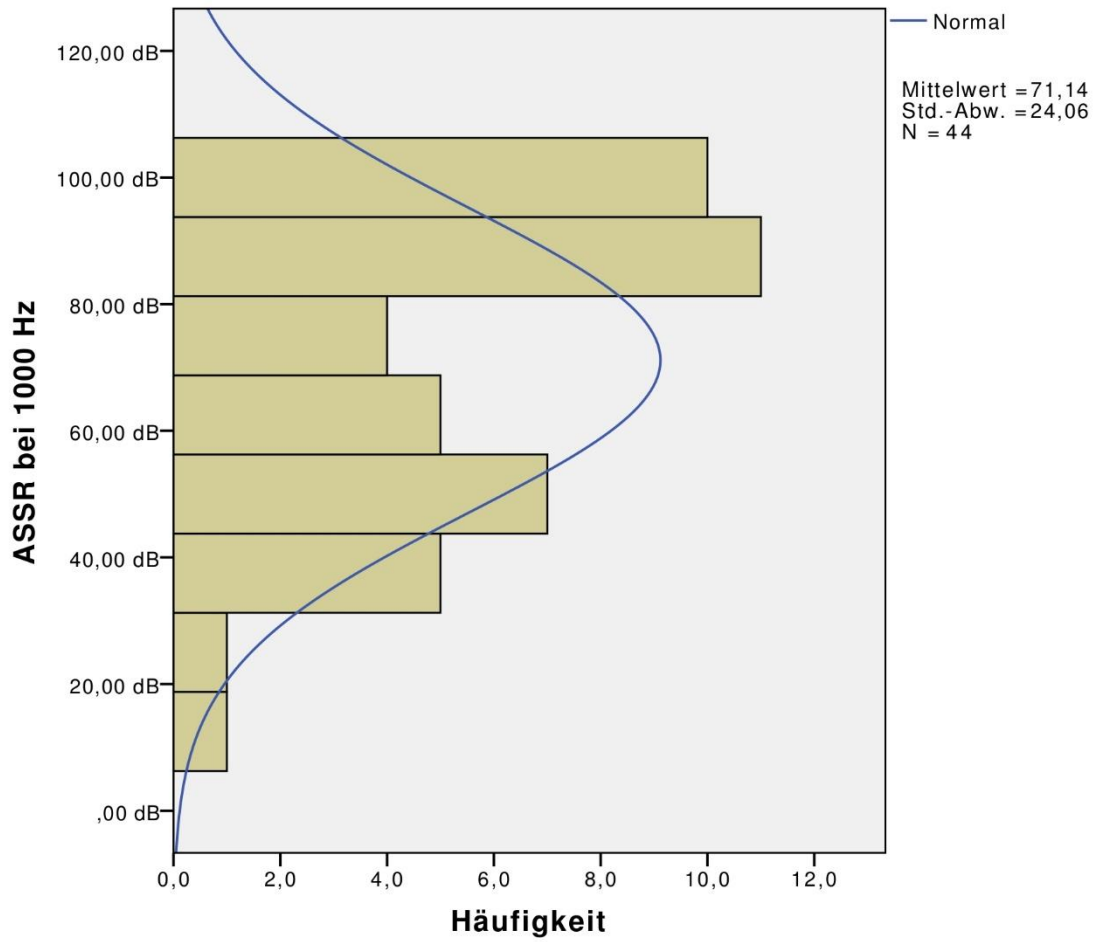


Abbildung 30: Darstellung des Mittelwerts und der Standardabweichung der Ergebnisse der ASSR bei einer Frequenz von 1000 Hz

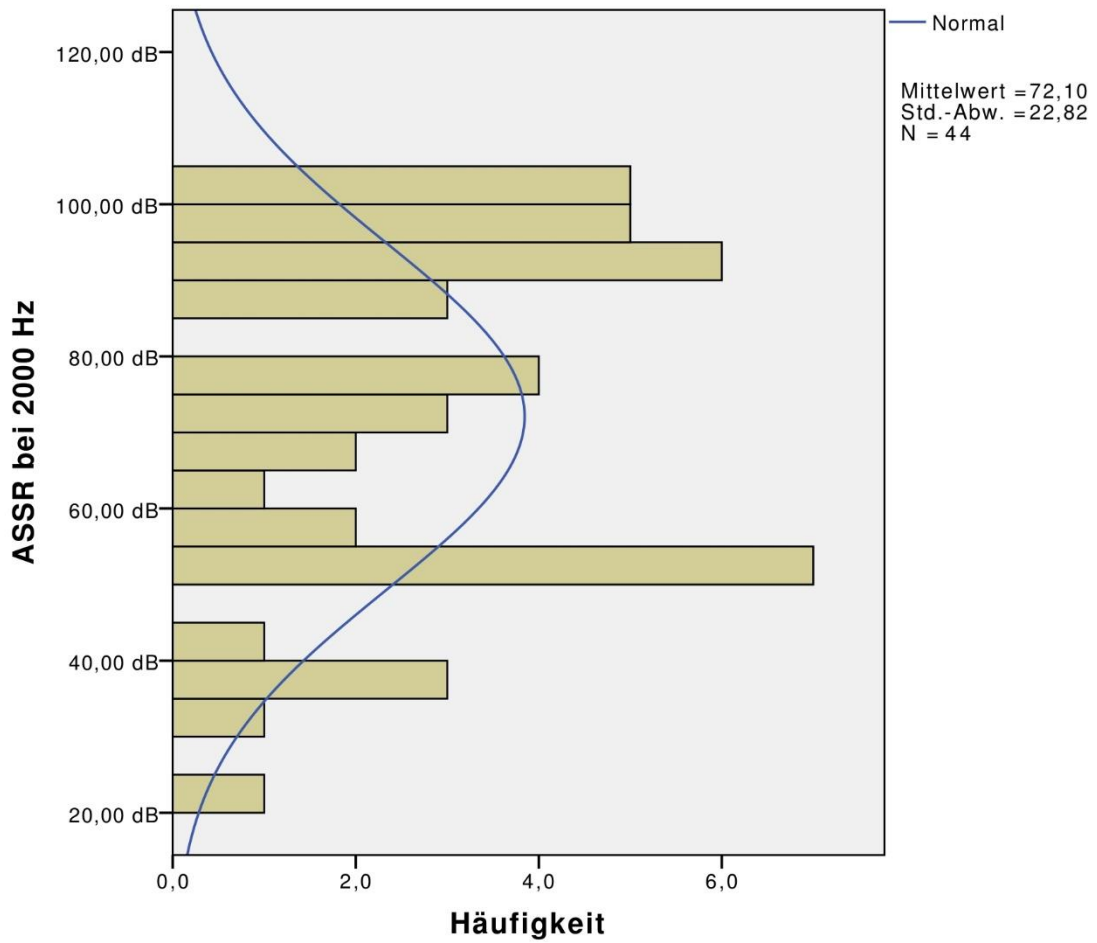


Abbildung 31: Darstellung des Mittelwerts und der Standardabweichung der Ergebnisse der ASSR bei einer Frequenz von 2000 Hz

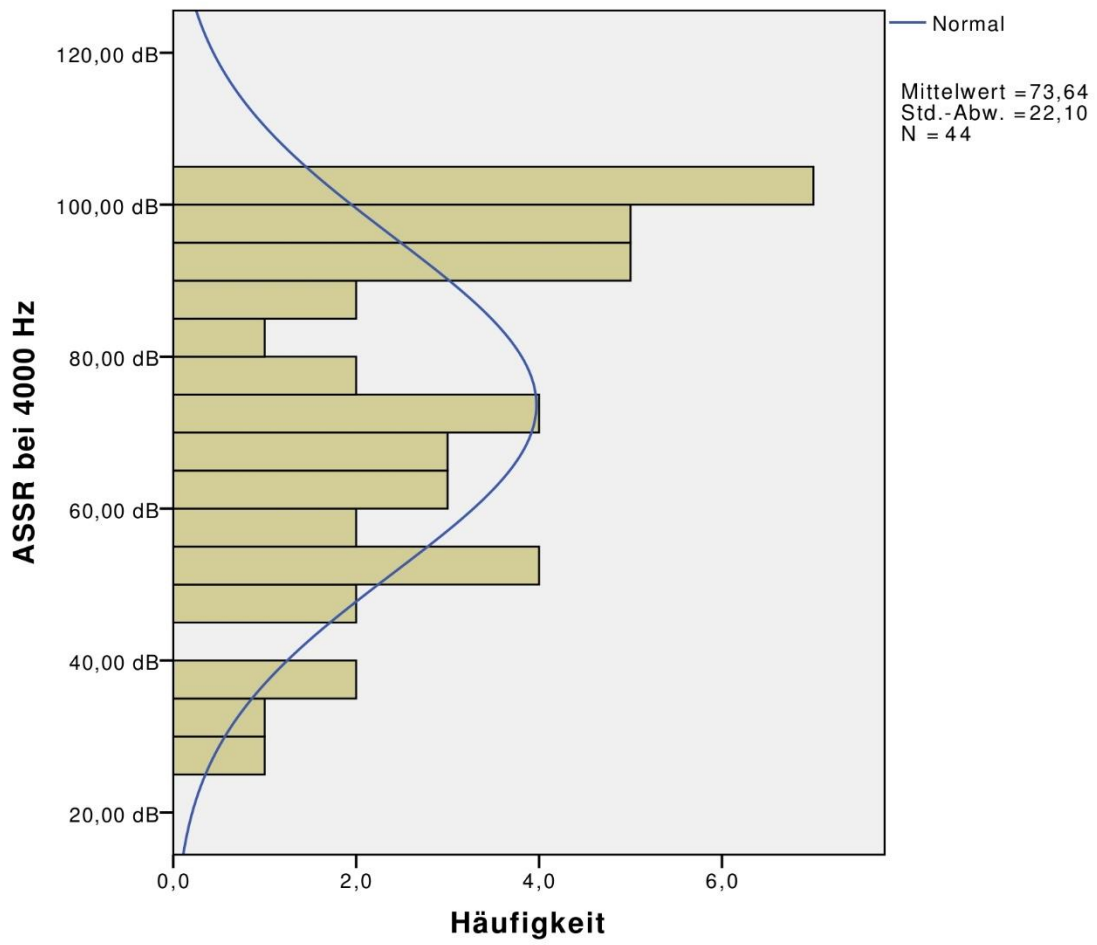


Abbildung 32: Darstellung des Mittelwerts und der Standardabweichung der Ergebnisse der ASSR bei einer Frequenz von 4000 Hz

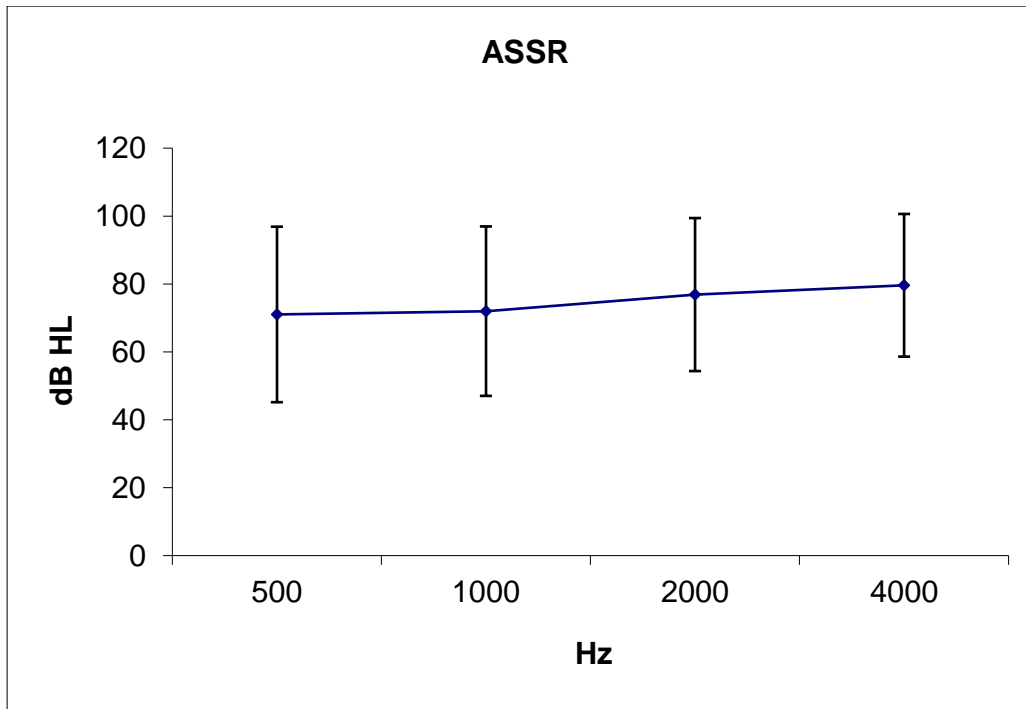


Abbildung 33: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse der ASSR

In Abbildung 34 sind die Ergebnisse der Click-BERA im Vergleich zu den ASSR dargestellt.

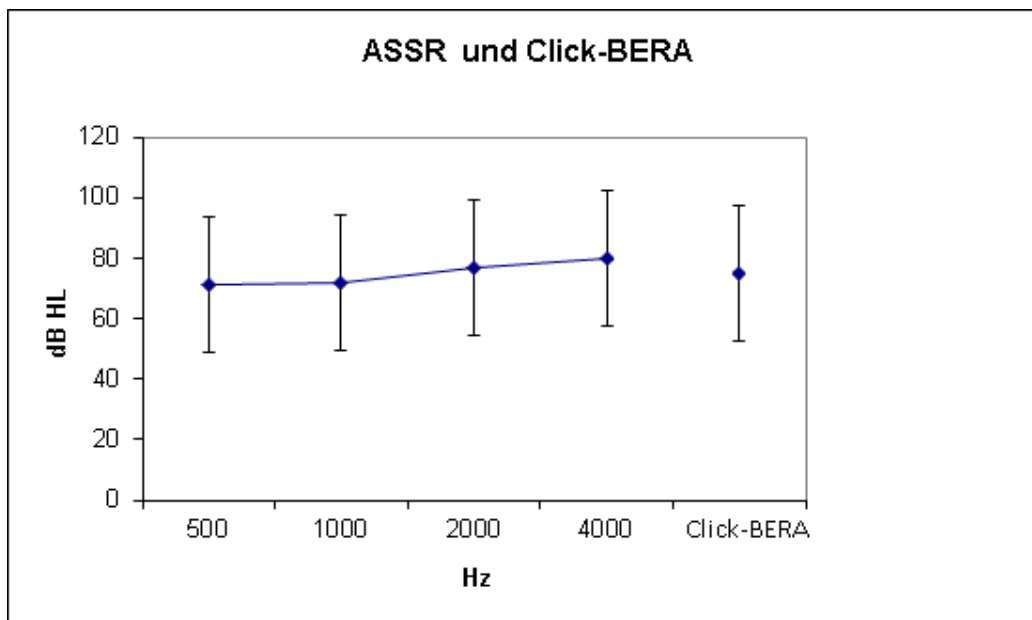


Abbildung 34: Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung der Ergebnisse von Click-BERA und ASSR

## Material zur genetischen Untersuchung:

Zur Mutationsanalyse im Connexin-26-Gen wurde den Patienten Blut (44 Kinder) bzw. eine Speichelprobe aus der Mundschleimhaut (15 Kinder) entnommen (Abbildung 35). Lediglich bei sechs Kindern wurde nach einer ausführlichen genetischen Beratung zwar ein Auftrag zur Blutuntersuchung erstellt, allerdings aus unbekanntem Gründen nicht durchgeführt.

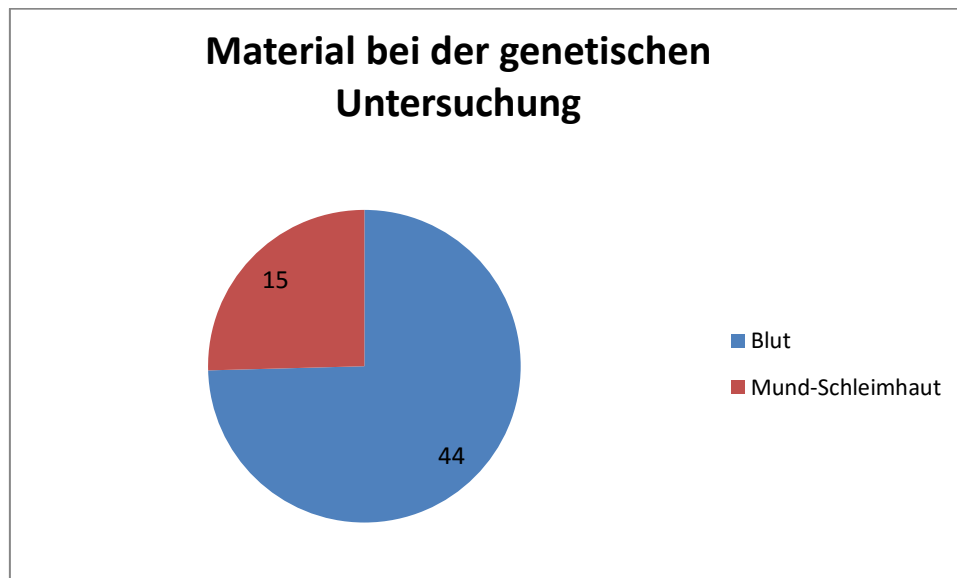


Abbildung 35: Verwendetes Material bei der genetischen Untersuchung

## Genetische Untersuchungsergebnisse

Bei den untersuchten Patienten ergab sich bei 44 Kindern (ca. 68 %) ein negatives Untersuchungsergebnis und somit eine nicht Connexin-26-Gen bedingte Schwerhörigkeit. Bei 15 Kindern (23 %) bestätigte sich der Verdacht der Mutation und damit für die Ursache der Schallempfindungsschwerhörigkeit. Bei elf dieser Kinder war die Mutation homozygot und damit reinerbig. Eine zusammengesetzte Heterozygotie lag bei vier Untersuchten vor. Bei sechs (9 %) der insgesamt 65 Patienten konnte bezüglich der genetischen Untersuchung noch keine Aussage getroffen werden. Kinder mit einer rein heterozygoten Mutation (Wildtyp) wurden zur Gruppe der Kinder mit negativem Ergebnis gezählt, da die Mutation nicht nachweislich als Ursache der Hörminderung anzusehen ist. Die Gruppe der homozygoten und compound-heterozygoten Patienten wird dabei als eine Gruppe zusammengefasst. Die Abbildungen 36 und 37 geben eine Übersicht über die Ergebnisse der genetischen Untersuchungen.

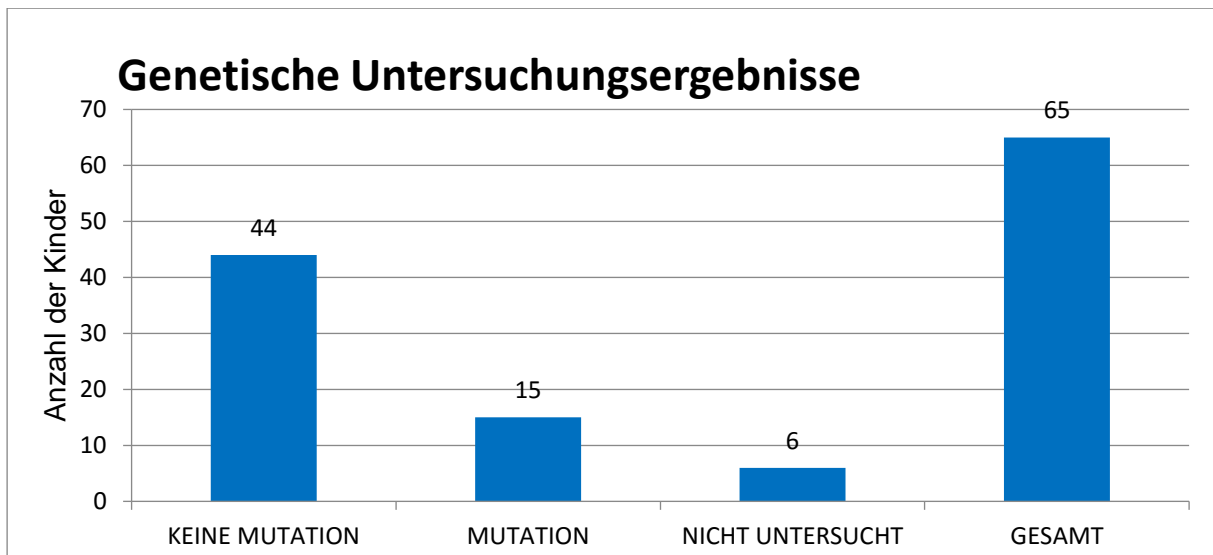


Abbildung 36: Genet. Untersuchungsergebnisse, Anzahl der Kinder

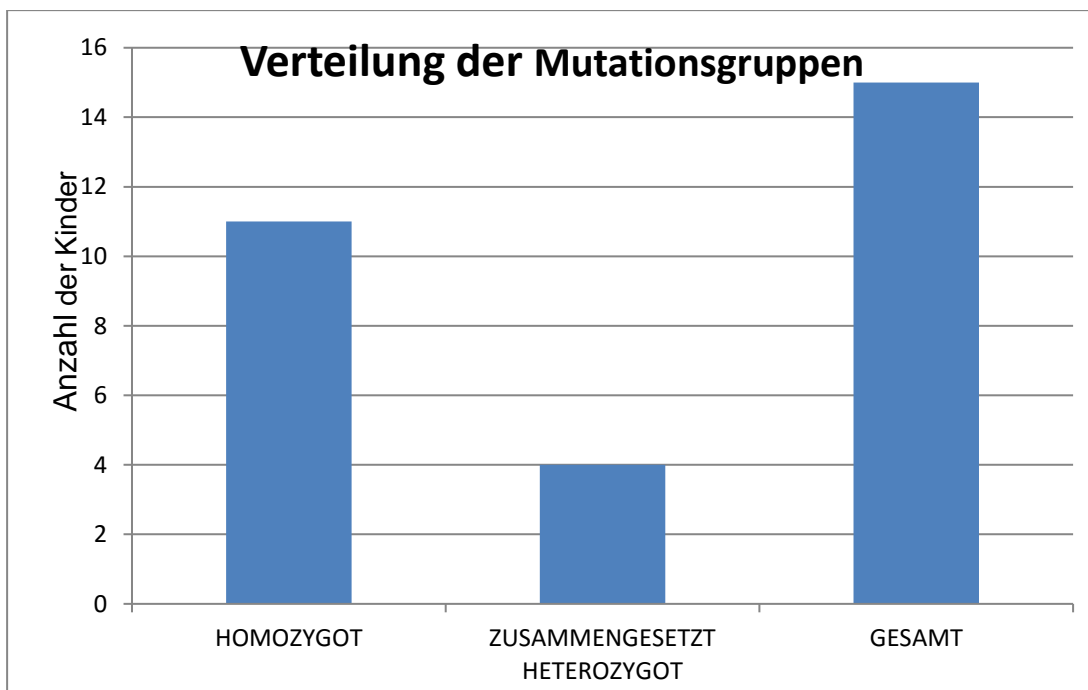


Abbildung 37: Verteilung der Mutationsgruppen

### Genetik und Grad der Hörminderung

Es wurde eine Häufigkeitstabelle (Tabelle 7) über Gendefekt und Grad der Hörminderung erstellt.



Tabelle 7: Darstellung der Mutation mit dem Grad der Hörminderung, n=59

			Grad der Hörminderung					Gesamt
			gering	gering-mittel	mittel	mittel-hoch	hoch	
Mutation	Ja	Anzahl	0	3	1	0	11	15
		%	0 %	20 %	7 %	0 %	73 %	100,0 %
	Nein	Anzahl	2	3	11	2	26	44
		%	5 %	7 %	25 %	5 %	58 %	100,0 %
Gesamt	Anzahl	2	6	12	2	37	59	
	%	3 %	10 %	20 %	3 %	64 %	100,0 %	

Daraus ergibt sich, dass die meisten Patienten des Kollektivs (64 %) an einer hochgradigen Hörstörung leiden. In Prozentzahlen ausgedrückt, leiden 58 % der Kinder ohne nachgewiesene Mutation im Connexin-26-Gen an einer hochgradigen, bis an Taubheit grenzenden Hörminderung. Bei 73 % der Patienten mit einer nachgewiesenen Mutation des Gens wurde eine hochgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit festgestellt. Die folgenden Diagramme (Abbildung 38 und 39) fassen die Ergebnisse der genetischen Untersuchungen mit dem Grad der Hörminderung zusammen.

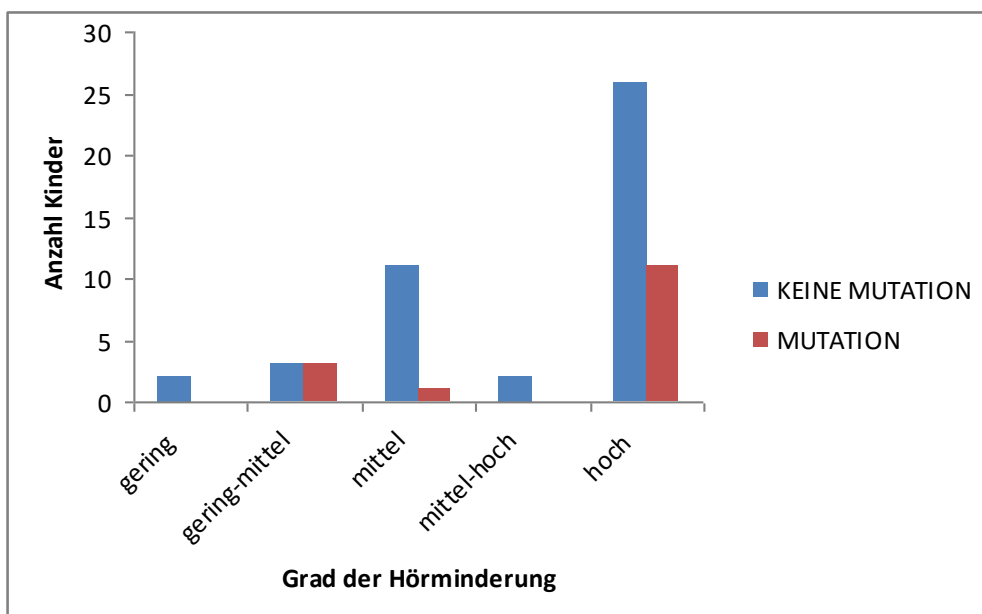


Abbildung 38: Darstellung der Mutation in Abhängigkeit vom Grad der Hörminderung

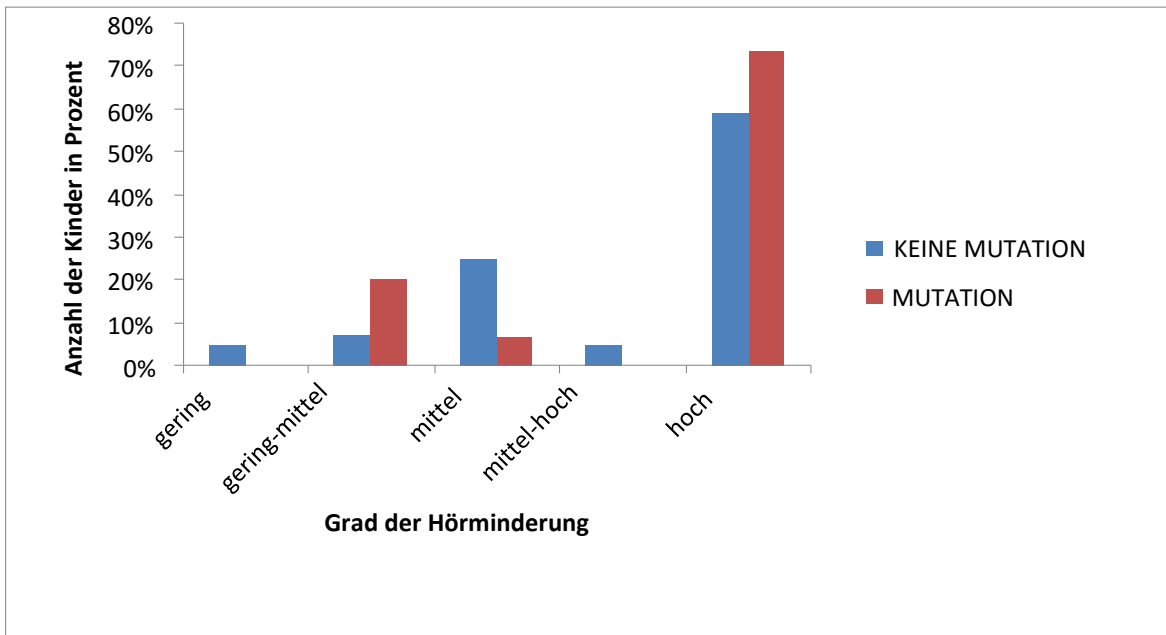


Abbildung 39: Darstellung der Mutation in Abhängigkeit vom Grad der Hörminderung in Prozent

Die Ergebnisse wurden auf Signifikanz geprüft. Bezüglich der Fragestellung, ob der Grad der Schwerhörigkeit mit der Connexin-26-Genmutation korreliert, konnte keine Signifikanz festgestellt werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Chi-Quadrat-Test mit dem nicht signifikanten Ergebnis

Ergebnis genet. Untersuchung	Grad der Hörminderung			
	gering	mittel	Hoch	Insgesamt
Mutation	3	1	11	15
Keine Mutation	5	13	26	44
Gesamt	8	14	37	59
Erwartete Häufigkeit				
Mutation	2,03	3,56	9,41	Aussage.insg.*Mutation insg./59
Keine Mutation	5,97	10,44	27,59	Aussage.insg.*keine Mutation insg./59
Chi-Quadrat-Test	p=0,18		Signifikant, wenn p< 0.05	

## Konfiguration der Hörminderung/Audiogrammformen

Die verschiedenen Konfigurationen der Hörminderungsformen pancochleär, hochfrequenzbetont, tieffrequenzbetont und wannenförmig kamen im untersuchten Kollektiv nicht gleichermaßen vor. Die hochfrequenzbetonte Konfiguration war am häufigsten in der Gruppe der Kinder zu finden, bei denen die Mutation nachweislich als Ursache der Hörminderung anzusehen war. In Abbildung 40 ist die Verteilung und der Vergleich der beiden Gruppen der Kinder dargestellt. Hier muss erwähnt werden, dass alle Kinder mit einer an Taubheit grenzenden Schwerhörigkeit und Resthörigkeit in den tiefen und mittleren Frequenzen in die Gruppe der hochfrequenzbetonten mit eingeschlossen wurden.

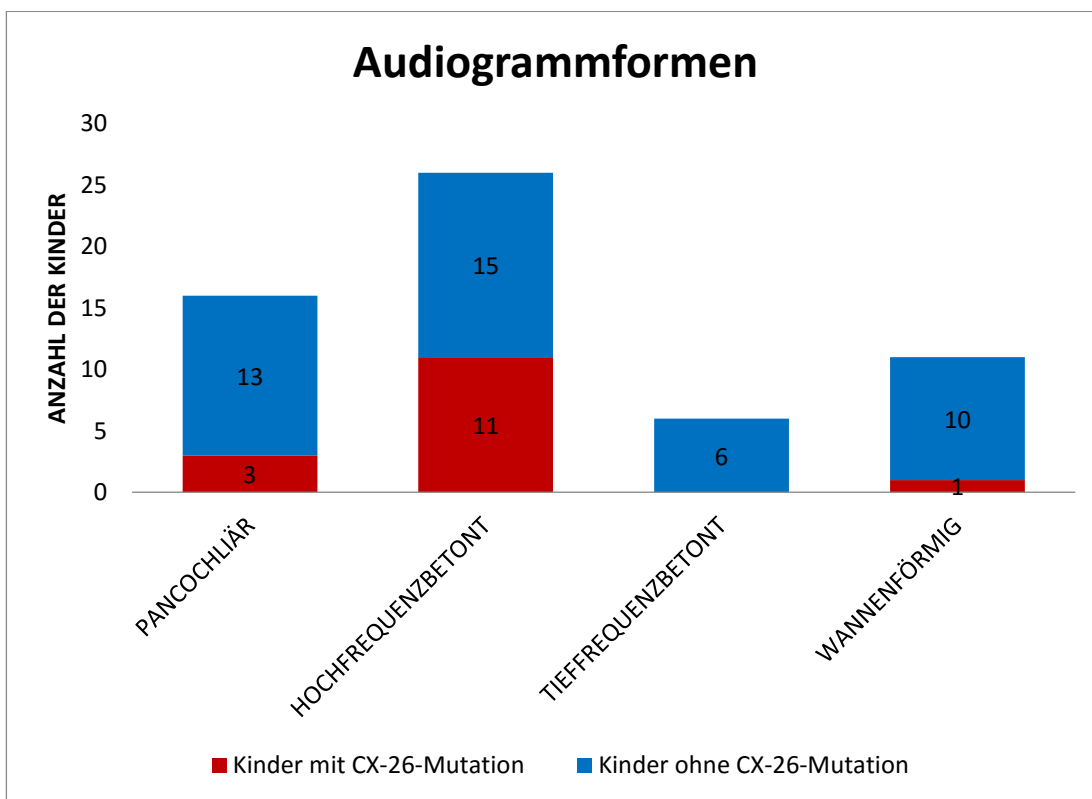


Abbildung 40: Verteilung der Audiogrammformen

Die Signifikanz wurde mit dem Chi-Quadrat-Test geprüft. Auf die Fragestellung, ob bei der Gruppe der Kinder mit Mutation eine Konfiguration häufiger vorkommt als bei der Gruppe der Kinder ohne Mutation, ergab der Test ein signifikantes Ergebnis mit einem Wert  $p$  von  $< 0.05$  (Tabelle 9). Dies bedeutet, dass die Unterschiede in der Häufigkeit der verschiedenen Konfigurationen hoch signifikant sind. Um statistisch zu überprüfen, welche Konfiguration signifikant häufiger ist, wurde ein gepaarter Ver-

gleich der verschiedenen Konfigurationen mit dem Test „Pairwise comparison of proportions“ durchgeführt. Der gepaarte Vergleich zeigte, dass in der Gruppe mit Mutation (Gruppe A) die hochfrequenzbetonten Konfigurationen deutlich signifikant häufiger vorkommen als die anderen drei Konfigurationen ( $p < 0.05$ ). In der Gruppe ohne Mutation (Gruppe B) erbrachte der Test kein signifikantes Ergebnis ( $p > 0.05$ ), Tabelle 10.

Tabelle 9: Chi-Quadrat-Test mit der Bestätigung der Signifikanz

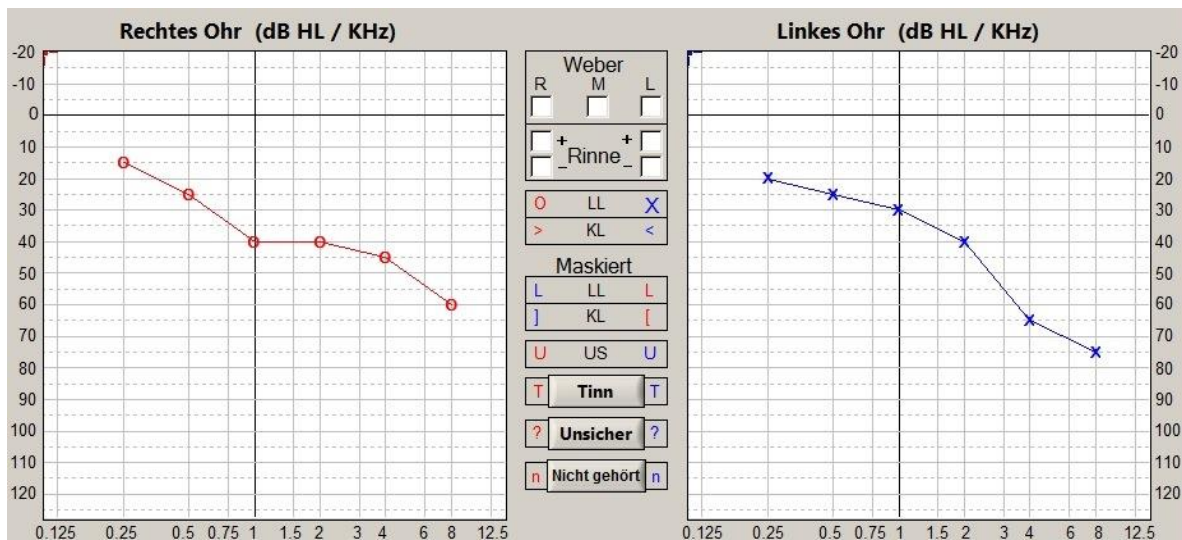
Ergebnis genet. Untersuchung	Konfiguration				
	pancochliär	hochtonbetont	tieftbetont	wannenförmig	Insgesamt
Mutation	3	11	0	1	15
Keine Mutation	13	15	6	10	44
Gesamt	16	26	6	11	59
Erwartete Häufigkeit					
Mutation	4,07	6,61	1,53	2,80	Aussage.insg.*Mutation/59
Keine Mutation	5,97	10,44	27,59	8,20	Aussage.insg.*keine Mutation/59
Chi-Quadrat-Test	p=0,04		Signifikant, wenn $p < 0.05$		

Tabelle 10: Chi-Quadrat-Test, aufgeteilt nach Gruppe A und B

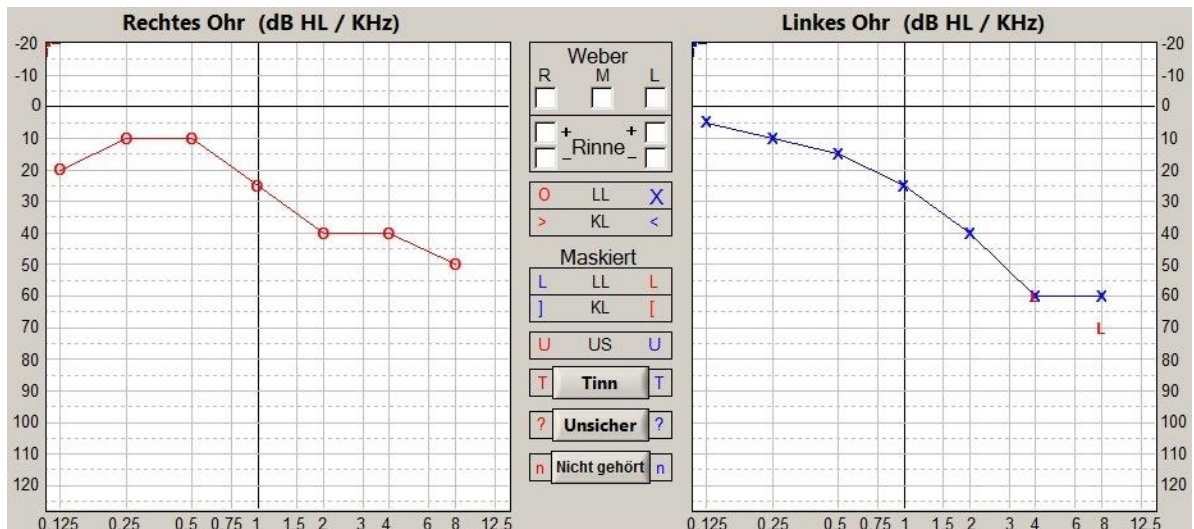
<b>Frage: Welche Konfiguration der Hörminderung tritt häufiger auf?</b>			
<b>Gruppe A „mit Mutation“</b>			
n=15			
4-sample test for equality of proportions without continuity correction			
X-squared = 13.85	df = 3	<b>p-value=0.01</b>	
sample estimates:			
Pancochliär	hochfrequenzbetont	tiefrequenzbetont	Wannenförmig
0.16	0.43	0.00	0.06
„Pairwise comparison of proportions“ data: patWithMu out of patWithMuSum			
Pancochliär	Hochfrequenzbetont	Tiefrequenzbetont	
0.04	---	---	
0.67	0.01	---	
1.00	0.01	1.00	
P value adjustment method: holm			
<b>Gruppe B “ ohne Mutation”</b>			
n=44			
4-sample test for equality of proportions without continuity correction			
X-squared = 3.43	df = 3	<b>p-value = 0.33</b>	

### Verlauf der Hörminderung:

Über die Ergebnisse mehrerer Verlaufskontrollen, die sich je nach Kind über eine Zeitspanne von 1 bis 9 Jahren erstreckten, wurde die Progredienz der Erkrankung geprüft und damit kontrolliert, ob eine Verschlechterung der Hörminderung stattfand. Bei keinem der 15 Kinder mit einer nachgewiesenen Mutation konnte eine Progredienz festgestellt werden. Abbildung 41 zeigt zwei Audiogramme eines Patienten als Beispiel für den Verlauf der Hörminderung bei einem Kind mit einer Connexin-26-Gen bedingten Schwerhörigkeit.



Messdatum: 30.03.2010



Messdatum: 17.11.2011

Abbildung 41: Ergebnisse der Tonaudiometrie und Verlaufskontrolle bei einem Patienten mit einer Connexin-26-bedingten Schwerhörigkeit.

Das obere Tonaudiogramm zeigt die Messung vom 30.03.2010 mit einem Abfall im Hochtonfrequenzbereich und damit die Schwerhörigkeit. Die Messung ergab am rechten Ohr bei einer Frequenz von 4000 Hz einen Wert von ca. 40 dB HL und am linken Ohr bei gleicher Frequenz einen schlechteren Wert von ca. 60 dB HL.

Bei einer Verlaufskontrolle ca. 19 Monate später konnte kaum eine Änderung und somit keine Progredienz der Schwerhörigkeit festgestellt werden.

## Alter bei Diagnosestellung und Therapie

Die Diagnose wurde bei der Mehrheit des Kollektivs recht früh gestellt. Zunächst zeigt Abbildung 42 zur Übersicht das Alter des Patientenkollektivs bei Diagnosestellung in Jahren. Zwei Kinder des Kollektivs waren bei der Diagnosestellung über sieben Jahre und einundzwanzig Kinder unter sechs Monate alt.

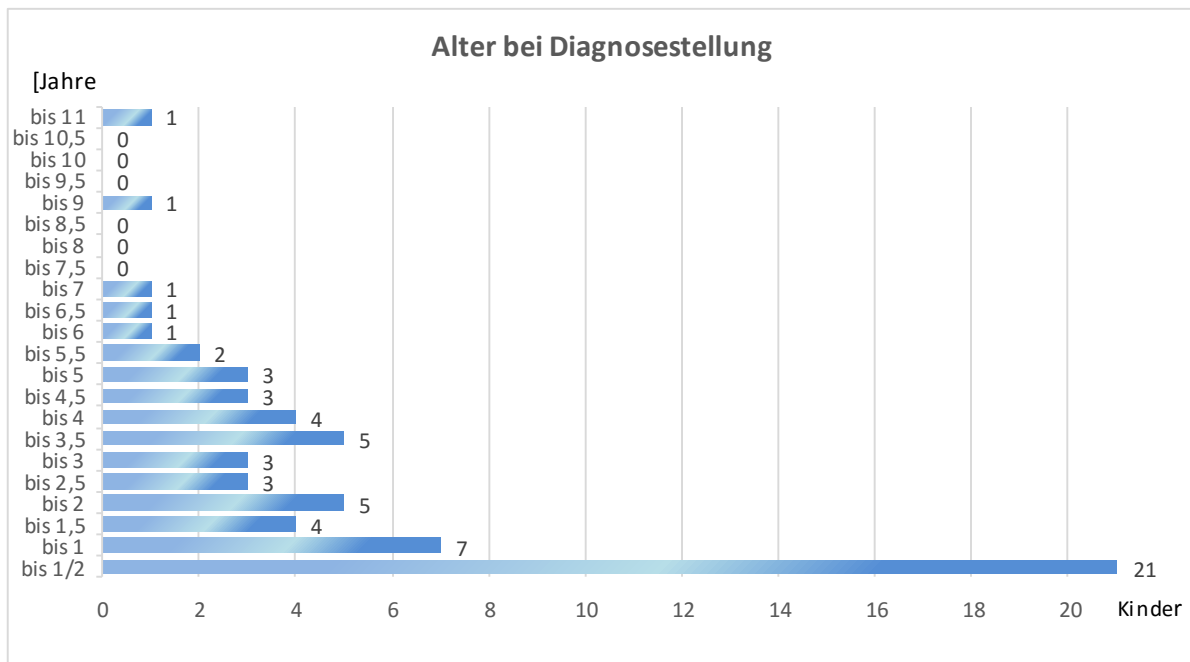


Abbildung 42: Alter bei Diagnosestellung in Jahren

Es wurde ein Boxplot (Abbildung 43) erstellt, bei dem man Median, erste, dritte Quantile sowie Minimal- und Maximalalter ablesen kann. Die Kinder wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Bei der Gruppe der Kinder ohne nachweisliche Mutation im Connexin-26-Gen war das jüngste Kind bei Diagnose weniger als ein Monat alt und das älteste Kind 127 Monate. Bleibt man bei dieser Gruppe und betrachtet das Alter bei Therapie, so war das jüngste Kind ca. einen Monat und das älteste Kind in dieser Gruppe 130 Monate alt. Der Medianwert lag bei 25 Monaten (Diagnose) und 45 Monaten (Therapie). Im Gegensatz dazu war bei den Kindern mit nachgewiesener Connexin-26-Mutation das jüngste Kind bei Diagnosestellung weniger als einen Monat und bei Therapie vier Monate alt. Das älteste Kind in dieser Gruppe war bei Diagnose und Therapie jeweils 68 Monate alt. Der Median liegt hier bei vier Monaten (Diagnose) und zehn Monaten (Therapie). Der Median von Diagnose- und Therapiealter

war bei der Connexin-26-Mutationsgruppe (pos.) deutlich kleiner als bei der Gruppe ohne nachweisliche Mutation (neg.).

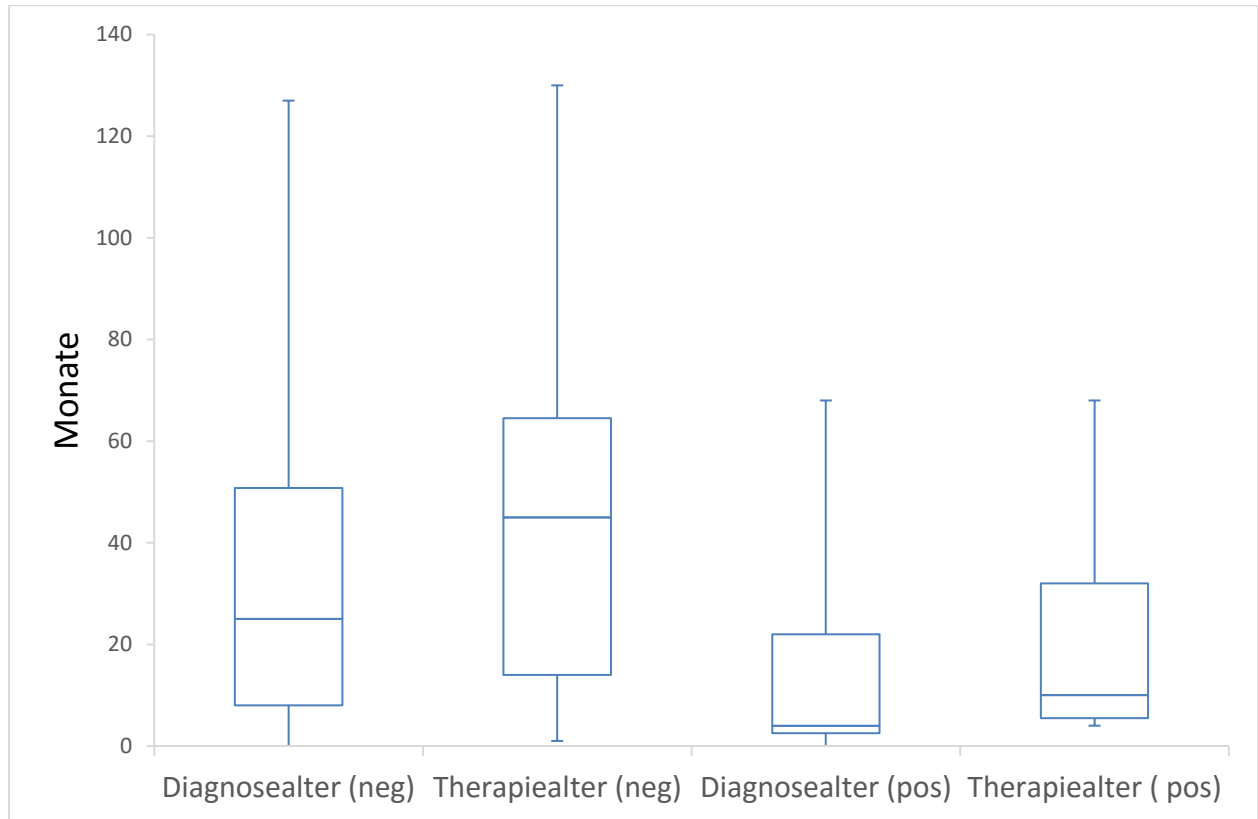


Abbildung 43: Boxplot: Alter bei Diagnose und Therapie in Monaten bei Kindern mit Connexin-26-Mutation (pos.) und Kindern ohne Mutation (neg.)

## Hörtechnische Versorgung

Hörtechnisch versorgt waren bis auf zwei Patienten alle Kinder. Das folgende Diagramm in Abbildung 44 zeigt die Art der Versorgung. Die Mehrheit der Kinder war mit Hörgeräten versorgt (60 %), während bei 34 % des Kollektivs Cochleaimplantate eingesetzt wurden. Bei 3 % der Kinder erfolgte bei Desinteresse der Eltern keine Versorgung.



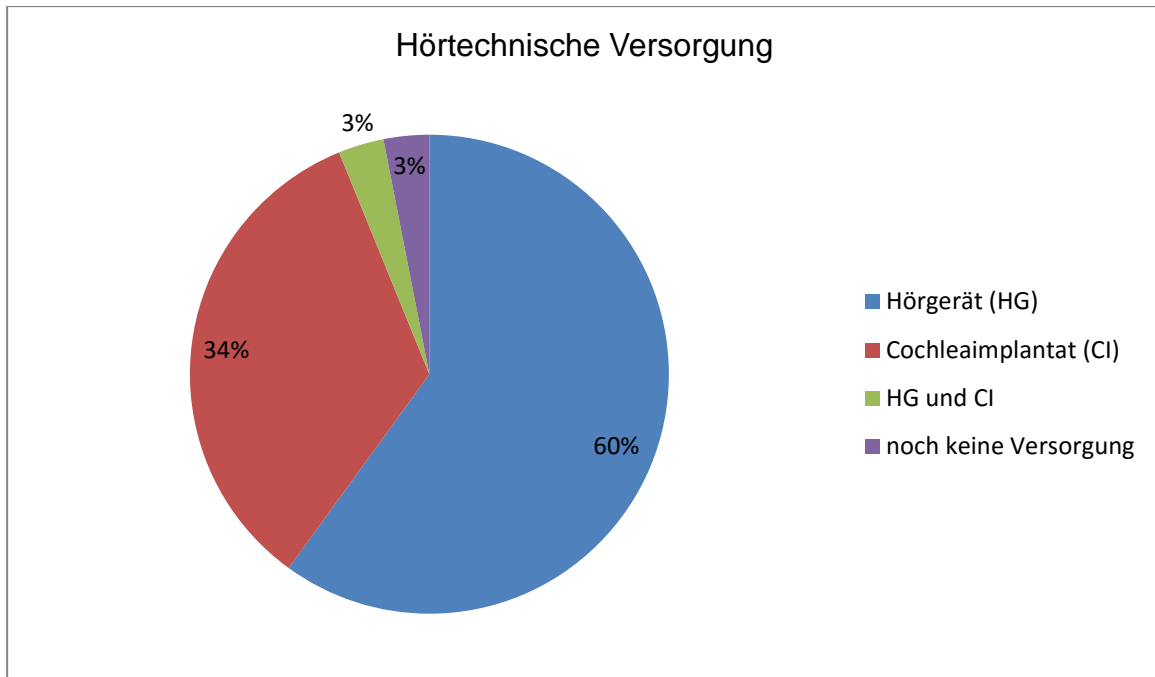


Abbildung 44: Hörtechnische Versorgung der Patienten

In den Abbildungen 45 und 46 ist das mittlere Alter der Kinder, die mit Hörgeräten bzw. CI therapiert wurden, dargestellt. Differenziert wird hier wiederum nach positivem und negativem Ergebnis des Mutationstests. Hier lag der Mittelwert aller Kinder mit Hörgerätversorgung bei 38,6 Monaten und bei Kindern mit Cochlea-Implantaten zwischen 29,5 und 48,2 Monaten. Eine genauere Darstellung zeigen die nachfolgenden Diagramme.

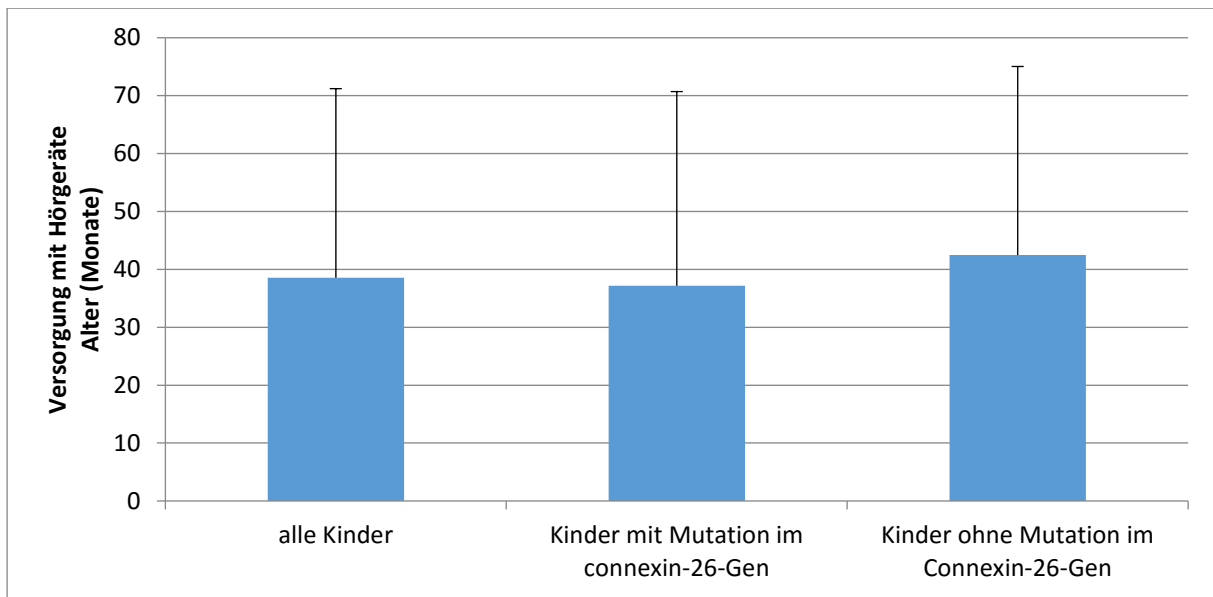


Abbildung 45: Alter der hörtechnischen Versorgung der Patienten (Hörgeräte)

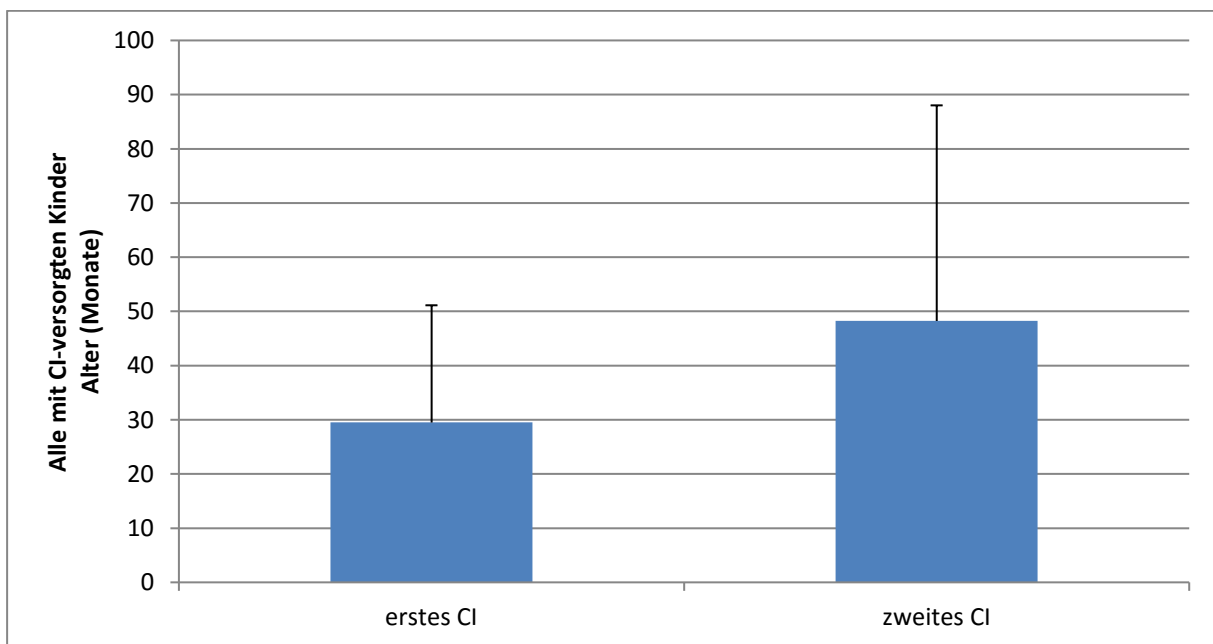


Abbildung 46: Alter bei der Implantation (Cochleaimplantate)

## 9. Diskussion der Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Daten von 65 an der Universitätsklinikum Würzburg untersuchten Patienten im Alter von 1 bis 15 Jahre ausgewertet. Anhand der vorhandenen Ergebnisse und Befunde der audiologischen und genetischen Untersuchungen wurden die Daten verglichen und ausgewertet. Anfangs waren in der Patientengruppe häufig auch Kinder, die nur einseitig schwerhörig waren. In der Annahme, dass bei einseitig erkrankten Patienten andere Ursachen wie z. B. eine traumatische Genese der Schwerhörigkeit wahrscheinlicher sei (Denoyelle et al., 1999), wurden einseitig Erkrankte nicht mehr in das Patientengut aufgenommen. Es wurden nur Kinder bis 15 Jahre mit einer beidseitigen Schallempfindungsschwerhörigkeit betrachtet, bei denen auch eine genetische Untersuchung wegen des Verdachts auf eine Mutation im Connexin-26-Gen stattfand.

### Prävalenzen

Aus anderen Studien (Vona et al., 2015; Ptok, 2011) ist bereits bekannt, dass die Prävalenz von NSHL (Nonsyndromic Hearing loss oder nicht-syndromale Hörminderung) ca. 1,33 pro 1000 Neugeborenen beträgt. Etwa die Hälfte hiervon haben eine genetische Ursache. Von den genetischen Hörstörungen sind etwa 70 % nicht syndromal, d. h., die Hörstörung ist nicht Teil eines Syndroms. Von diesen werden etwa drei Viertel der Fälle autosomal rezessiv vererbt. Trotz einer außerordentlich großen genetischen Heterogenität überwiegen Mutationen im Connexin-26-Gen und sind ursächlich für bis zu 60 % dieser Hörstörungen (Propping, 2008). Andere für die Hörminderung verantwortliche Gene sind z. B. *GJB3*, *GJB6*, *MYO6* und das bisher unterschätzte Gen *DFNB16*, das auch als *STRC* bekannt ist (Vona et al., 2015). Bei der hier durchgeführten Studie wurden 59 Kinder mit Verdacht auf eine Mutation im Connexin-26-Gen untersucht. Davon hat sich bei 15 der 59 untersuchten Kinder die Mutation am *GJB2*-Gen bestätigt, dies entspricht einem Prozentsatz von 25 %.

### Grad der Hörminderung und Progredienz

Je nach Genotyp können zum Teil progrediente Hörstörungen aller Schweregrade der Hörminderung resultieren (Bartsch et al., 2010). Bei den ausgewählten Patienten an der HNO-Klinik Würzburg waren bei 59 der 65 Patienten die Ergebnisse der DNA-Untersuchung dokumentiert worden. Bei 15 von 59 Kindern wurde der Verdacht auf

eine Mutation des Connexin-26-Gens bestätigt, das entspricht 25 % der Gesamtgruppe. Insgesamt 37 Kinder litten an einer hochgradigen Schallempfindungsschwerhörigkeit. Bei 11 der 37 Patienten (73 %) konnte die Mutation des Gens nachgewiesen werden. Das heißt: In der Gruppe der Patienten mit hochgradiger Schwerhörigkeit wurden die höchsten Prävalenzen von Mutationen auf dem Connexin-26-Gen, Exon2 gefunden. Eine statistische Aussage zur Signifikanz (Abhängigkeit zwischen dem Grad der Hörminderung und dem Vorhandensein der Mutation) konnte allerdings aufgrund der geringen Fallzahlen und unterschiedlichen Gruppengrößen hier nicht getroffen werden. In einer von Gabriel publizierten Studie an deutschen Patienten konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit mindestens hochgradiger Schwerhörigkeit (n=134 Patienten) 22 % eine Mutation auf dem Connexin-26-Gen aufwiesen (Gabriel et al., 2001). In der hier vorliegenden Arbeit konnte dieses Ergebnis bestätigt werden. Betrachtet man den Schwerhörigkeitsgrad in den weiteren Studien (Denoyelle et al., 1999; Green et al., 1999; Gabriel et al., 2001), so stellt sich die Stichprobe der untersuchten Patienten bezüglich der Schweregrade der Schwerhörigkeit gleichmäßig verteilt dar. Bei der hier untersuchten Patientengruppe (n = 59) konnte anders als in den aufgeführten Studien die gleichmäßige Verteilung nicht bestätigt werden. In der eigenen Studie war ersichtlich, dass die überwiegende Zahl der Kinder mit einer Connexin-26-Gen-Mutation als Ursache der Schwerhörigkeit eine hochgradige Schwerhörigkeit aufweist. Der Vergleich mit anderen Studien lässt sich aber nur bedingt führen, da unterschiedliche Einteilungen des Schweregrades verwendet wurden (Cohn et al., 1999).

In der Literatur werden rezessive wie auch dominante Erbgänge für Mutationen auf dem Connexin-26-Gen Exon2 beschrieben. Bisher sind allerdings nur wenige dominante Mutationen gesichert (Kelsell et al., 1997; Carrasquillo et al., 1997; Martin et al., 1999), wobei diese inzwischen angezweifelt werden (Scott et al., 1998; Gabriel et al., 1998; White et al., 1998; Wilcox et al., 2000). Homozygote und Compoundheterozygote Mutationen in der codierenden Region von Connexin-26 führen zum klinischen Bild der nicht-syndromalen, sensorineuralen Hörstörung (Murgia et al. 1999). In dieser Arbeit wurden nur rezessive Mutationen vorgefunden. Dabei fiel auf, dass im untersuchten Patientengut elf Kinder eine homozygote und vier eine zusammengesetzt heterozygote Mutation aufwiesen. Die homozygoten und compoundheterozygoten Patienten werden dabei zu einer Gruppe zusammengefasst. Die Patienten mit einer rein heterozygoten Mutation wurden zu den Kindern ohne Mutation

gezählt, da die Mutation nicht nachweislich als Ursache der Hörminderung anzusehen ist. Anhand der vorhandenen Angaben konnte festgestellt werden, dass bei 13 von 15 Patienten mit einer bestätigten Mutation die Familienanamnese auffällig war. Bei 73 % der untersuchten Kinder mit Mutation des Connexin-26-Gens war der Schwerhörigkeitsgrad hoch. Im Vergleich dazu hatten nur 58 % der Patienten ohne nachgewiesene Mutation eine hochgradige Schwerhörigkeit. Nach Green und Denoyelle gibt es keinen klar definierbaren Phänotyp für Schwerhörigkeit, der dem Locus DFNB1 zugeordnet werden kann (Denoyelle et al., 1999; Green et al., 1999). Allerdings kann man feststellen, dass die mit dem DFNB1 Locus bzw. mit der Mutation c.35delG im Connexin-26-Gen-assoziierte Schwerhörigkeit bestimmte Charakteristika aufweist.

Das auffälligste Merkmal ist der Schweregrad. Viele Studien über die Ausprägung der Schwerhörigkeit kamen zu dem Ergebnis, dass in nur seltenen Fällen geringgradige Schwerhörigkeit mit dem DFNB1-Locus und damit vermutlich mit dem Connexin-26-Gen assoziiert ist (Cohn et al., 1999; McGuirt und Smith, 1999; Mueller et al., 1999). Durch die Studie von Cohn et al. (1999) konnte belegt werden, dass zwei Drittel der Patienten, die eine Mutation auf dem Connexin-26-Gen besaßen, an einer hochgradigen Schwerhörigkeit litten. Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass es durch die unterschiedlichen und überschneidenden Einteilungen der Schwerhörigkeit zu Unstimmigkeiten kommen kann. Diese Ergebnisse konnten in dieser Arbeit bestätigt werden. So lagen in der Gruppe der mindestens hochgradig schwerhörigen Patienten die meisten Mutationen auf dem Connexin-26-Gen. Der Chi-Quadrat-Test ergab jedoch in unserer Studie keine Signifikanz. Vermutlich liegt das an der geringen Stichprobe in der Studie.

Ein Charakteristikum, dass eine genetisch bedingte Schwerhörigkeit beidseitig ist, wie es in Lagenbecks Postulat erwähnt wird, scheint nur begrenzt Gültigkeit zu besitzen (Königsmark und Gorlin, 1976). So kann z. B. beim Waardenburg-Syndrom (Mutation im Gen *PAX3*, *MITF*) eine einseitige Schwerhörigkeit entstehen und damit eine Lateralisation der Erkrankung stattfinden. Cohn beschreibt in seiner Arbeit Fälle von Patienten mit Lateralisation, bei denen eine Connexin-26-Mutation vorkommen kann (Cohn et al., 1999). In der aktuellen Studie wurden keine Patienten mit einseitiger Hörstörung eingeschlossen.

In der Literatur konnte bis dato die Frage der Progredienz bei Connexin-26-Mutationen induzierter Schwerhörigkeit nicht eindeutig beantwortet werden. Denoyelle geht davon aus, dass die DFNB1-assoziierte Schwerhörigkeit nicht oder nur geringfügig progredient ist (Denoyelle et al., 1999). Dem entgegen wurde der Verdacht geäußert, dass die unterschiedlich ausgeprägten Phänotypen im Zusammenhang mit denselben Connexin-26-Mutationen durch einen progredienten Verlauf (Cohn et al., 1999), zumindest im Fall der c.35delG-Mutation, verursacht werden. Die Untersuchungszeitspanne pro Kind in dieser Studie lag zwischen einem Jahr und neun Jahren. Anhand dieser Zeitspanne konnte festgestellt werden, ob der Verlauf der Schwerhörigkeit progredient war. Dabei wird auf die Audiogramme im Ergebnisteil verwiesen (Abb.: 39).

Eine mögliche Erklärung dafür, dass in anderen Studien diesbezüglich keine genaueren Angaben gemacht werden konnten, ist, dass in der Regel nur der Hörverlust zum Zeitpunkt des Studieneintritts einmalig bewertet wurde. Auch ist die Progredienz bei Kleinkindern aufgrund der hohen Testvariabilität und aufgrund von Mittelohrerkrankungen (z. B. Paukenerguss), die die Ergebnisse verfälschen können, nicht leicht zu beurteilen. In manchen Studien – wie auch bei Denoyelle et al. (1999) – geht man davon aus, dass eine sich im Verlauf entwickelnde Hörstörung, die nicht prälingual ist, progredient verläuft. Diese Aussage konnte durch die eigene Studie nicht bestätigt werden.

Eine *GJB2*-Mutation manifestiert sich klinisch meistens in einer prälingualen, hochgradigen, sensorineuralen, bilateralen, symmetrischen Schwerhörigkeit, wobei meist Hochton-Frequenzen betroffen sind. Der Grad der Schwerhörigkeit ist überwiegend hoch. In der vorliegenden Studie konnte festgestellt werden, dass die Schwerhörigkeit im Laufe der Jahre keine Progredienz zeigt.

### **Konfiguration der Hörminderung**

Nach einer Studie von McGuirt und Smith (1999) wird keine typische Audiogrammform für Patienten mit Connexin-26-Mutationen und deren betroffene Frequenzen beschrieben. In einer Studie von Denoyelle (Denoyelle et al., 1999) wird aber über den Phänotyp von DFNB1-assoziierten Schwerhörigkeiten berichtet. Dort wird angegeben, dass sich die von DFNB1-Mutationen betroffenen Patienten in einer Einteilung der Audiogramme nach ihrer Form (Ascending, U-Shaped, Flat, Gently sloping,

Sharply sloping, Residual) von den Nicht-DFNB1-assoziierten signifikant unterscheiden. Bei seiner Gruppe, bestehend aus 54 DFNB1-assoziierten Patienten, fand er in keinem Fall eine überwiegende Beeinträchtigung der mittleren oder tiefen Frequenzen (wannenförmige oder tieftonfrequenzbetonte Audiogramme). Die Audiogramme werden überwiegend als pancochleär oder hochtonfrequenzbetont beschrieben. Eine DFNB1-typische Audiogrammform wurde dennoch nicht postuliert (Denoyelle et al., 1999). In der vorliegenden Studie ergaben sich typische Audiogramme für DFNB1-assoziierte Schwerhörigkeit. Ähnlich wie bei den Ergebnissen von Denoyelle et al. (1999) waren in dieser Studie vorwiegend pancochleäre und hochtonfrequenzbetonte Audiogramme vertreten. Trotz der niedrigen Fallzahl in der aktuellen Studie hat sich bestätigt, dass sich die von DFNB1-Mutationen betroffenen Patienten (n = 15) in der Einteilung der Audiogramme nach ihrer Form von den Nicht-DFNB1-assoziierten (n = 44) signifikant unterscheiden. Bei der Gruppe der Kinder mit einer nachgewiesenen Mutation konnte der gepaarte Vergleich zeigen, dass die hochfrequenzbetonten Konfigurationen signifikant häufiger vorkommen als die anderen drei Konfigurationen (pancochleär, tieffrequenzbetont, wannenförmig). Anzumerken ist hier, dass alle Patienten mit einer hochgradig bis an Taubheit grenzenden Schwerhörigkeit als hochfrequenzbetont eingeteilt wurden. Es konnte bezüglich der Konfiguration kein Vergleich mit aktuelleren Studien über DFNB1 durchgeführt werden, da in vielen Studien die Konfiguration unberücksichtigt blieb.

Erst kürzlich wurde das Gen *STRC* (Stereocilin) identifiziert, das für die Schwerhörigkeit in einigen DFNB16-Familien verantwortlich ist. Das auf 15q15.3 lokalisierte *STRC* besteht aus 28 Exons, umspannt einen ca. 19 kb großen Bereich der genomischen DNA und wird ausschließlich in den Stereozilien sensorischer Haarzellen der Cochlea exprimiert (Verpy et al., 2001). Verpy und Mitarbeiter konnten nur in zwei von drei DFNB16-Familien Mutationen im *STRC*-Gen nachweisen. In einem aktuellen Report (Vona et al., 2015) wird die *STRC*-Mutation ähnlich wie die *GJB2*-Mutation als Ursache von nicht-syndromalen Hörstörungen aufgezählt. Über die *STRC*-Mutationen gibt es bis dato wenige Studien. Im aktuellen Report von Vona et al. aus dem Jahr 2015 ergab sich, dass sich die Mutation im *STRC*-Gen klinisch als sensorineurale Schwerhörigkeit mit einer signifikant gering- bis mittelgradigen Hörminderung manifestiert.

Vergleicht man nun die Konfiguration des *DNFB1*-Gens mit der Konfiguration des kürzlich identifizierten *DFNB16*-Gens (*STRC*), so zeigt diese ebenfalls einen schrägen Abfall im Hochtonfrequenzbereich. Abbildung 47 zeigt zwei Beispiele der Ergebnisse der Tonaudiogramme bei *STRC*-nachgewiesener, sensorineuraler Hörminderung bei Patienten aus der Abteilung der Pädaudiologie der Universitätsklinikum Würzburg. Die grauen Balken sind die Click-BERA-Schwellen. Die Sterne zeigen die ASSR-Schwellen, und die nach oben offenen Klammern symbolisieren die Stapedius-Reflex-Schwellen.

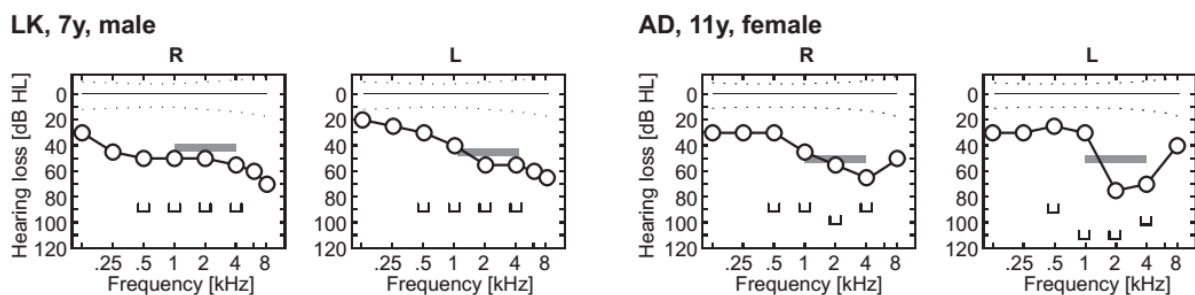


Abbildung 47: Ergebnisse der Audiogramme zweier verschiedener Patienten mit nachgewiesener *STRC*-Mutation

## Zeitpunkt der Diagnose und Therapie

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. des Verdachtes der Schwerhörigkeit und zum Zeitpunkt des Therapiebeginns wurde jeweils in den beiden Gruppen betrachtet. Interessant in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, dass sich der Medianwert des Alters zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und des Therapiebeginns in den einzelnen Patientengruppen unterscheidet. Bei der Gruppe der Kinder mit einer bestätigten Connexin-26-Mutation war der Median für das Alter bei Diagnosestellung mit 4 Monaten deutlich geringer als bei der nicht-Connexin-26-assoziierten Gruppe mit 25 Monaten. Dies könnte daran liegen, dass bei 13 von 15 Patienten in der *DFNB1*-assoziierten Gruppe die Familienanamnese auffällig war und daher die Kinder sehr früh zur Diagnostik vorgestellt wurden. Darüber hinaus wies diese Gruppe einen höheren Anteil an Patienten auf, die an einer hochgradigen Schwerhörigkeit litten (73 %), was zu einer früheren Diagnose führen kann (vgl. Grad der Hörminderung und Progredienz). Möglicherweise erfolgte bei den Kindern, die an einer leichten oder mittelgradigen Hörminderung erkrankt sind, eine spätere Diagno-



sestellung. Man kann sagen, dass mit zunehmendem Schweregrad der Hörstörung das Alter beim erstmaligen Verdacht abnimmt. Da nach Mueller et al. (1999) und Denoyelle et al. (1999) die DFNB1-assoziierte Schwerhörigkeit als frühkindlich oder prälingual beschrieben wird, ist anzunehmen, dass auch Patienten, deren Schwerhörigkeit erst später auffällt, von einer DFNB1-Mutation betroffen sein können. In dieser Studie wiesen nur 5 Kinder aus der DFNB1-Gruppe keine hochgradige Schwerhörigkeit auf. Daher wurde bei diesen 5 Kindern auch die Diagnose später gestellt (im Alter von 60 Monaten). Alle diese Kinder hatten auffällige Ergebnisse beim Neugeborenenhörscreening gezeigt. Lediglich bei einem Kind fand kein Screening statt. Daher ist davon auszugehen, dass die Hörstörung von Geburt an bestand.

Eine frühe Diagnose ermöglicht einen früheren Therapiebeginn. In dieser Studie war das Alter bei Therapiebeginn bei beiden Gruppen sehr unterschiedlich. Im Median lag das Alter bei Therapiebeginn bei der Gruppe, die eine Mutation im entsprechenden Gen aufwies, bei 10 Monaten und somit deutlich früher als bei der Nicht-Connexin-26-Gruppe. Betrachtet man nun die Nicht-Connexin-26-Gruppe, so liegt der Medianwert bei 45 Monaten.

Ein Grund für die hohe Altersstreuung bei Diagnose und Therapiebeginn in beiden Gruppen ist, dass das Neugeborenen-Hörscreening zu der damaligen Zeit überwiegend im Rahmen von Studien durchgeführt wurde und dass ein auffälliges NHS nicht konsequent nachverfolgt worden ist. In mehreren Fällen, vor allem bei Kindern mit geringer bis mittelgradiger Hörminderung, wurden die Kinder trotz auffälligem NHS erst nach Monaten oder Jahren, wenn auffällige Hörreaktionen oder eine verzögerte Sprachentwicklung beobachtet wurden, vorgestellt.

## 10. Zusammenfassung

Verschiedene Forschungsergebnisse der letzten zehn Jahre ergaben, dass die weit- aus häufigeren, nicht-syndromalen Schwerhörigkeiten durch Mutation eines Gens (*GJB2*-Gen) entstehen, welches im Cortischen Organ des Innenohrs exprimiert wird. Das *GJB2*-Gen (Connexin-26-Gen), dessen Veränderung etwa 50 % der Fälle von autosomal rezessiver Schwerhörigkeit ausmacht, liegt im Chromosomenbereich 13q11–12 (Eisen und Ryugo, 2007). Aktuell identifiziert sind mehr als 70 weitere Loci, die in Verbindung mit nicht-syndromalen Formen von Schwerhörigkeit stehen. Die Prävalenz von NSHL beträgt nach neusten Studien ca. 1,33 pro 1000 Neugeborenen (Vona et al., 2015).

In Würzburg wurden bis zum Jahr 2011 auf der Neugeborenenstation der Frauenklinik der Universitätsklinik in einem bewährten zweistufigen Neugeborenen-Hörscreening ca. 12853 Babys untersucht (Shehata-Dieler et al., 2015). Ziel des Neugeborenen-Hörscreenings ist eine frühestmögliche Erkennung von Schwerhörigkeit bei Neugeborenen, damit durch die Behandlung eine ungehinderte Sprachentwicklung gewährleistet werden kann (Shehata-Dieler et al., 2002).

In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen der Mutation im Connexin-26-Gen und dem Grad, dem Verlauf und der Konfiguration der Hörminderung untersucht. Hierfür wurden 59 Patienten im Alter von 1 bis 15 Jahren mit beidseitigen, nicht-syndromalen Hörstörungen der Schallempfindung verschiedenen Grades rekrutiert. Mithilfe der molekulargenetischen Befunde konnten Veränderungen im Connexin-26-Gen diagnostiziert werden. Anschließend wurde versucht, unter Zuhilfenahme aller vorhandenen Befunde der individuellen Audiogramm- und BERA- oder ASSR-Befunde eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation abzuleiten

Aus den Ergebnissen lassen sich die folgenden Punkte zusammenfassen:

Bei Patienten mit hochgradiger Schwerhörigkeit wurden die höchsten Prävalenzen von Mutationen auf dem Connexin-26-Gen gefunden. Insgesamt konnte in dieser Studie bei 73 % der Patienten, die an einer hochgradigen Schallempfindungsschwerhörigkeit leiden ( $n = 37$ ), die Mutation im Connexin-26-Gen nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass die überwiegende Zahl der Kinder mit einer Connexin-

26-Gen-Mutation als Ursache der Schwerhörigkeit an einer hochgradigen Schwerhörigkeit leiden.

Die Progredienz der Schwerhörigkeit wurde anhand von Verlaufskontrollen überprüft. Dabei konnten kaum Änderungen der Hörminderung festgestellt werden.

Hingegen konnten DFNB1-typische Audiogrammformen in diese Studie evaluiert werden. Vorwiegend waren pancochleäre und hochfrequenzbetonte Audiogramme vertreten. Es konnte bestätigt werden, dass sich die von DFNB1-Mutationen betroffenen Patienten (n = 15) bei einer Einteilung der Audiogramme nach ihrer Form von den Nicht-DFNB1-assoziierten (n = 44) signifikant unterscheiden.

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung und des Therapiebeginns lag deutlich früher bei der Gruppe der Kinder mit einer bestätigten Connexin-26-Mutation im Vergleich zu der nicht-Connexin-26-assoziierten Gruppe.

Schlussfolgernd empfiehlt es sich, zukünftig weiterführende Untersuchungen in den verschiedenen Gruppen der Schwerhörigkeit vorzunehmen. So sollte in der Gruppe der mindestens hochgradig schwerhörigen Patienten eine Mutationsdiagnostik angewandt werden, die eine höhere Sensitivität und Spezifität erlaubt. Für eine genetische Beratung könnte ein autosomal-rezessiver Erbgang der Nachweis von nur einer Mutation auf Exon2 des Connexin-26-Gens als Hinweis auf das Risiko einer Schwerhörigkeit eines weiteren Kindes dienen. Auch sollten bei der Beratung und Untersuchung mögliche Mutationen wie z. B. im *STRC*-Gen nicht unbeachtet bleiben und genaue phänotypische Charakterisierungen von Patienten durchgeführt werden.

Die Schwerhörigkeit von Patienten, deren Genotyp komplett aufgeklärt werden konnte, sollte also klinisch genau beschrieben werden, mit dem Ziel, einzelne Attribute einer Connexin-26-korrelierten Schwerhörigkeit nachzuweisen. Patienten oder Familien, die an dieser genau definierten Schwerhörigkeit leiden, könnte im Rahmen einer genetischen Beratung Hilfe bei der Vorhersage des Erkrankungsrisikos angeboten werden. Es sollte auch versucht werden, bei auffälligen Familienanamnesen eine pränatale Diagnostik in Erwägung zu ziehen. Nur durch eine möglichst frühzeitige und genaue Diagnostik und Klassifizierung der Hörstörung kann eine optimale Therapie gewährleistet werden. Dies ist eine Voraussetzung dafür, den betroffenen Kin-

dern eine rasche Einleitung der individuell angepassten Therapie und damit die Chance auf eine komplikationsarme Entwicklung in der Gesellschaft zu ermöglichen.

## I Literatur

**Appuzo ML, Yoshinaga-Itano C (1995):** Early identification of infants with significant hearing loss and the Minnesota Child Development Inventory. *Sem hear* 16: 124–140

**Avraham KB (1997):** Deafness. Sounds from the cochlea. *Nature* 390: 559–560

**Ballana E, Ventayol M, Rabionet R, Gasparini P, Estivill X (2005):** Connexins and deafness Homepage. URL: <http://www.crg.es/deafness>

**Bartsch O, Vatter A, Zechner U, Kohlschmidt N, Wetzig C, Baumgart A, Nospes S, Haaf T, Keilmann A (2010):** GJB2 mutations and genotype-phenotype correlation in 335 patients from Germany with nonsyndromic sensorineural hearing loss: evidence for additional recessive mutations not detected by current methods. *Audiol Neurootol* 15: 375–382

**Baumann U, Schorn K (2001):** Früherkennung kindlicher Hörschäden. Visuelle und automatische Verfahren im Vergleich. *HNO* 49: 118–125

**Behrbohm H, Kaschke O, Nawka T (2009):** Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Thieme, Stuttgart

**Benninghoff A, Drenckhahn D (2008):** Taschenbuch Anatomie. Urban & Fischer, Würzburg

**Birkenhäger R, Aschendorff A, Schipper J, Laszig R (2007):** Nicht-syndromale hereditäre Schwerhörigkeiten. *Laryngo-Rhino-Otol* 86: 299–312

**Böhme G (2003):** Sprach-, Sprech-, Stimm- und Schluckstörungen, 4. Auflage. Urban & Fischer, München

**Böhme G, Welzl-Müller K (2005):** Audiometrie. Hörprüfungen im Erwachsenen- und Kindesalter. Ein Lehrbuch, 5. Auflage. Huber, Bern

**Bönninghaus H, Lenarz T (2001):** Hals-Nasen-Ohrenheilkunde für Studierende der Medizin, 11. Auflage. Springer, Heidelberg

**Buselmaier W, Tariverdian G (2007):** Humangenetik, 4. neu bearbeitete Auflage. Springer, Heidelberg

**Butzkamm WG (2004):** Wie Kinder sprechen lernen. Kindliche Entwicklung und die Sprachlichkeit des Menschen, 2. Auflage. Francke, Tübingen

**Carrasquillo MM, Zlotogora J, Barges S, Chakravarti A (1997)** : Two different connexin 26 mutations in an inbred kindred segregating non-syndromic recessive deafness: implications for genetic studies in isolated populations. *Hum Mol Genet* 6: 2163–2172

**Castrillon DH, Quade BJ, Wang TY, Quigley C, Crum, CP (2000)**: The human VASA gene is specifically expressed in the germ cell lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 9585–9590

**Chiveralls K, Fitzsimons R (1973)**: Stapedial reflex action in normal subjects. *Brit J Audiol* 7: 105

**Cohn ES, Kelley PM, Fowler TW, Gorga MP, Lefkowitz DM, Kuehn HJ, Schaefer GB, Gobar LS, Hahn FJ, Harris DJ, Kimberling WJ (1999)**: Clinical studies of families with hearing loss attributable to mutations in the connexin 26 gene. *Pediatrics* 103: 546–550

**Cole SK, Robertson D (1992)**: Early efferent innervations of the developing rat cochlea studied with cabocyanine dye. *Brain Research* 509: 254–260

**Coninx F (2004)**: Die Hörentwicklung in den ersten zwei Jahren, deren Erfassung und Dokumentation. In Horsch, U. (Hrsg.): Frühe Dialoge- Früherziehung hörgeschädigter Säuglinge und Kleinkinder. Ein Handbuch. Verlag hörgeschädigte Kinder, Hamburg

**Davis A, Parving A (1994)**: Towards appropriate epidemiology data on childhood hearing disability: a comparative European study of birth cohorts 1982–1988. *J Audiol Med* 3: 35–47

**Del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, del Castillo FJ, Alvarez A, Telleria D, Menendez I, Moreno F (2002)**: A deletion involving the connexin 30 gene in non-syndromic hearing impairment. *N Engl J Med* 346: 243–249

**Denoyelle F, Marlin S, Weil D, Moatti L, Chauvin P, Garabedian EN, 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: 1298–1303

**Diller G (2004)**: Hörstörungen – pädagogische Möglichkeiten. Studienbrief 1 im QUESWHIC-Projekt: Comenius-Projekt zur Qualifikation von pädagogischen Fachkräften in der Hörgeschädigtenförderung. URL:<http://www.lehn-acad.net>

- Dittmann J (2002):** Der Spracherwerb des Kindes. C.H. Beck, München
- Djupesland G (1965):** Electromyography of the tympanic muscles in man. *Int Audiol* 4: 33
- Eisen MD, Ryugo DK (2007):** Hearing molecules: contributions from genetic deafness. *Cell Mol Life Sci* 64(5): 566–580
- Eliot L (2002):** Was geht da drinnen vor? Die Gehirnentwicklung in den ersten fünf Lebensjahren. 2. Auflage. Berlin, Berlin
- Esser G (1982):** Praktische Durchführung der Früherkennung und Therapie. In: Plath, P. (Hrsg.): Koordination und Rationalisierung bei der Früherkennung und Therapie von Hörstörungen bei Kindern in den ersten Lebensjahren. Schriftenreihe der Geers-Stiftung, Band 3. Median, Heidelberg: S. 47–58
- Forge A, Marziano NK, Casalotti SO, Becker DL, Jagger D (2003):** The inner ear contains heteromeric channels composed of cx26 and cx30 and deafness-related mutations in cx26 have a dominant negative effect on cx30. *Cell Commun Adhes* 10(4–6): 341–346
- Fortnum H, Davis A (1997):** Epidemiology of permanent childhood hearing impairment in Trent Region, 1985–1993. *British Journal of Audiology* 31: 409–446
- Gabriel H, Jung D, Butzler C, Temme A, Traub O, Winterhager E, Willecke K (1998):** Transplacental uptake of glucose is decreased in embryonic lethal connexin26-deficient mice. *J Cell Biol* 140: 1453–1461
- Gabriel H, Kupsch P, Sudendey J, Winterhager E, Jahnke K, Lautermann J (2001):** Mutations in the connexin26/GJB2 gene are the most common event in non-syndromic hearing loss among the German population. *Hum Mutat* 2001(6): 521–522
- Georgii H (2009):** Stochastik: Einführung in die Wahrscheinlichkeitstheorie und Statistik, 4. Auflage. De Gruyter, Berlin
- Goldstein EB (1997):** Wahrnehmungspsychologie. Kapitel 8: Physiologische Grundlagen des Hörens. Gut verständliche und ausführlich illustrierte Einführung. Spektrum, Berlin
- Gorlin R, Toriello H, Cohen M (1995):** Hereditary hearing loss and its syndromes. Oxford University Press, New York

**Götte K, Nicolai T (2010):** Pädiatrische HNO Heilkunde. Elsevier, Urban & Fischer, München

**Green GE, Scott DA, McDonald JM, Woodworth GG, Sheffield VC, Smith RJ (1999):** Carrier rates in the Midwestern United States for GJB2 mutations causing inherited deafness. *Jama* 281: 2211–2216

**Grifa A, Wagner CA, D'Ambrosio L, Melchionda S, Bernardi F, Lopez-Bigas N, Rabionet R, Arbones M, Monica MD, Estivill X, Zelante L, Lang F, Gasparini P (1999):** Mutations in GJB6 cause nonsyndromic autosomal dominant deafness at DFNA3 locus. *Nat Genet* 23: 16–18

**Gross M (1990):** Methoden der Kinderaudiometrie. In: Heinemann, M. (Hrsg.): Subjektive Audiometrie bei Kindern und akustisch evozierte Potentiale. R. Gross, Bingen/Rhein: S. 1–31

**Gross M, Finckh-Krämer U, Spormann-Lagodizinski M (2000):** Angeborene Erkrankungen des Hörvermögens bei Kindern. *HNO* 2000 48: 879–886

**Grundfast K (1992):** Practical approach to diagnosis and management of hereditary hearing impairment. *ENT Journal* 37, 479–493

**Hauser R (1995):** Anwendung otoakustischer Emissionen. Ferdinand Enke, Stuttgart

**Hoffmann GF, Lentze, MJ, Spranger J, Zepp F (2014):** Pädiatrie, Grundlagen und Praxis, 4. Auflage. Springer, Heidelberg

**Hoffmann SD, Cebulla M, Hagen R, Shehata-Dieler W (2013):** Sensitivitätsstudie zum Neugeborenen-Hörscreening mit dem Beraphon, Vortrag. Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie: 30. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP), Bochum, 20.–22.09.2013. German Medical Science GMS Publishing House, Düsseldorf

**Holm S (1979):** A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics* 6(2): 65–70

**Holme RH, Steel KP (1999):** Genes involved in deafness. *Curr Opin Genet Dev* 9: 309–314

**Holzgreve W, Tercanli S, Miny P (2007):** Pränatale Diagnostik und genetische Beratung. In: Diedrich, K. et al. (Hrsg.): Gynäkologie und Geburtshilfe, 2. Auflage. Springer, Heidelberg: S. 440–475



**Hutchin TP, Thompson KR, Parker M, Newton V, Bitner-Glindzicz M, Mueller RF (2001):** Prevalence of mitochondrial DNA mutations in childhood/congenital onset non-syndromal sensorineural hearing impairment. *J Med Genet* 38(4): 229–231

**Huttenlocher PR, Dabholkar AS (1997):** Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 387: 167–178

**Jentsch JT, Schroeder BC, Kubisch C, Friedrich T, Stein V (2000):** Special Report: Pathophysiology of KCNQ Channels: Neonatal Epilepsy and Progressive Deafness, *Epilepsia*, 41(8): 1068–1069

**Kalatzis V, Petit C (1998):** The fundamental and medical impacts of recent progress in research on hereditary hearing loss. *Hum Mol Genet* 7: 1589–1597

**Kamps U (2014):** Gabler Wirtschaftslexikon, Stichwort: Chi-Quadrat-Test. URL: <http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Archiv/3769/chi-quadrat-test-v10.html>

**Kelley PM, Harris DJ, Comer BC (1998):** Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss. *Am J Hum Genet* 62: 792–799

**Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, Lench NJ, Liang JN, Parry G, Mueller RF, Leigh IM (1997):** Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* 387: 80–83

**Kenna MA, Wu BL, Cotanche DA, Korf BR, Rehm HL (2001):** Connexin 26 studies in patients with sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127(9): 1037–1042

**Kenneson A, Van Naarden Braun K, Boyle C (2002):** GJB2 (connexin 26) variants and nonsyndromic sensorineural hearing loss: a huge review. *Genet Med* 4(4): 258–274

**Kiang DT, Jin N, Tu ZJ, Lin HH (1997):** Upstream genomic sequence of the human connexin26 gene. *Gene* 199: 165–171

**Kikuchi T, Kimura R, Paul D, Adams J (1995):** Gap junctions in rat cochlea: Immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Anatomische Embryologie* 191: 101–118

- Klinke R, Kral A, Heid S, Tillein J, Hartmann R (1999):** Recruitment of the auditory cortex in congenitally deaf cats by long-term cochlear electrostimulation. *Science* 285(5434): 1729–1733
- Klinke R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S (2009):** Physiologie, 6. Auflage. Thieme, Stuttgart
- Klinke R, Silbernagl S (1996):** Lehrbuch der Physiologie. Thieme, Stuttgart
- Kochhar A, Hildebrand MS, Smith RJ (2007):** Clinical aspects of hereditary hearing loss. *Genet Med* 9(7): 393–408
- Kollmeier B, Kießling J, Kollmeier B, Diller G (1997):** Versorgung und Rehabilitation mit Hörgeräten – Grundlagen. Thieme, Stuttgart
- Kompis M, Krebs M, Häusler R (2007):** Speech understanding in quiet and in noise with the bone-anchored hearing aids Baha Compact and Divino. *Acta otolaryngologica* 127(8): 829–835
- Königsmark B (1972):** Genetic hearing loss with no associated abnormalities: a review. *J Speech Hear Disord* 37: 89–99
- Königsmark BW, Gorlin RJ (1976):** Genetic and Metabolic Deafness. W.B. Saunders, Philadelphia
- Koopmans-van Beinum FJ, van der Stelt JM (1986):** Early Stages of Speech Movements. In: Lindblom B, Zetterström R (Hrsg.): Precursors of Early Speech. Stockson, New York: S. 37–50
- Kral A, Tillein J, Heid S, Hartmann R, Klinke R (2005):** Postnatal cortical development in congenital auditory deprivation. *Cereb Cortex* 15: 552–562
- Kubisch C (2005):** Genetische Grundlagen nichtsyndromaler Hörstörungen. *Dtsch Arztebl* 102(43): 2946–2953
- Kubisch C, Schroeder BC, Friedrich T, Lutjohann B, El-Amraoui A, Marlin S, Petit C, Jentsch TJ (1999):** KCNQ4, a novel potassium channel expressed in sensory outer hair cells is mutated in dominant deafness. *Cell* 1999(96): 437–446
- Kumar NM, Gilula NB (1992):** Molecular biology and genetics of gap junction channels. *Semin Cell Biol* 3(1): 3–16
- Kumar NM, Gilula NB (1996):** The gap junction communication channel. *Cell* 84(3): 381–388

- Kuppler K, Lewis M, Evan AK (2013):** A review of unilateral hearing loss and academic performance: it is time to reassess traditional dogmata? *Int J Pediatr Otorhi* 77: 617–622
- Lauer N (1999):** Zentral-auditive Verarbeitungsstörungen im Kindesalter. *Forum Logopädie* 3: 1–3
- Lauffer H, Pröschel U, Gerling S, Wenzel D (1994):** Click evozierte otoakustische Emissionen und akustisch evozierte Hirnstammpotential in der Früherkennung von Hörstörungen bei Früh- und Neugeborenen nach neonataler Intensivtherapie. *Klinische Pädiatrie* 206: 73–79
- Lautermann J, ten Cate WJ, Altenhoff P, Grummer R, Traub O, Frank H, Jahnke K, Winterhager E (1998):** Expression of the gap-junction connexins 26 and 30 in the rat cochlea. *Cell Tissue Res* 294: 415–420
- Leonhardt A, Zaiß U (2002):** Hörgerichtet fördern – Auditiv-verbale Therapie für hörgeschädigte Kinder. Belz, Berlin
- Li H, Liu TF, Lazrak A, Peracchia C, Goldberg GS, Lampe PD, Johnson RG (1996):** Properties and regulation of gap junctional hemichannels in the plasma membranes of cultured cells. *J Cell Biol* 134(4): 1019–1030
- Martin PE, Coleman SL, Casalotti SO, Forge A, Evans WH (1999):** Properties of connexin26 gap junctional proteins derived from mutations associated with non-syndromal hereditary deafness. *Hum Mol Genet* 8, 2369–2376
- Marziano NK, Casalotti SO, Portelli AE, Becker DL, Forge A (2003):** Mutations in the gene for connexin 26 (GJB2) that cause hearing loss have a dominant negative effect on connexin 30. *Hum Mol Genet* 12, 805–812
- Matschke RG (1993):** Untersuchungen zur Reifung der menschlichen Hörbahn. Thieme, Stuttgart
- Mattes V (2002):** Von der Silbe zum Segment – Die Rolle der Silbe im Spracherwerb. Unveröffentlichte Diplomarbeit, Universität Graz
- Maurer K (1982):** Akustisch evozierte Potentiale. Enke, Stuttgart
- McGuirt WT, Smith R (1999):** Connexin 26 as a cause of hereditary hearing loss. *Am J Audiol* 8: 41–49

**McKusick VA (1992):** Human genetics: the last 35 years, the present, and the future. *Am J Hum Genet* 50(4): 663–670

**Mese G, Richard G, White TW (2007):** Gap junctions: basic structure and function. *J Invest Dermatol* 127(11): 2516–2524

**Mirowski D, Scholz G (2002):** Audiometrie, 2. Auflage. Georg Thieme, Stuttgart

**Morton NE (1991):** Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann NY Acad Sci* 630: 16–31

**Mueller RF, Nehammer A, Middleton A, Houseman M, Taylor GR, Bitner-Glindzicz M, Van Camp G, Parker M, Young ID, Davis A, Newton VE, Lench NJ (1999):** Congenital non-syndromal sensorineural hearing impairment due to connexin 26 gene mutations – molecular and audiological findings. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 50: 3–13

**Müller-Benedict V (2007):** Grundkurs Statistik in den Sozialwissenschaften, 4. Auflage. Springer VS, Wiesbaden

**Murgia A, Orzan E, Polli R, Martella M, Vinanzi C, Leonardi E, Arslan E, Zacchello F (1999):** Cx26 deafness: mutation analysis and clinical variability. *J Med Genet* 36: 829–832

**Murken J (2006):** Pränatale Diagnostik. In: Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E (Hrsg.): *Humangenetik*, 7. Auflage. Thieme, Stuttgart: S. 386–411

**Nicholson BJ, Weber PA, Cao F, Chang H, Lampe P, Goldberg G (2000):** The molecular basis of selective permeability of connexins is complex and includes both size and charge. *Braz J Med Biol Res* 33(4): 369–378

**Northern J, Downs M (2002):** *Hearing in Children*, 5. Auflage. Williams & Wilkins: Baltimore/Maryland

**Oesterreicher E, Burk A (2003):** *HNO, Augenheilkunde, Dermatologie und Urologie*. Thieme, Stuttgart

**Oller DK (2000):** *The Emergence of the speech Capacity*. Lawrence Erlbaum Associates Publishers, Mahwah/New York

**Oudesluys-Murphy AM, Straaten HLM, Bolasingh R, Zanten GA (1996):** Neonatal hearing screening. *Eur J Pediatrics* 155: 429–435

- Parving A (1999):** Hearing screening – aspects of epidemiology and identification of hearing impaired children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 49: 287–292
- Parving A (1999):** The need for universal neonatal hearing screening – some aspects of epidemiology and identification. *Acta Paediatr Suppl* 432: 69–72
- Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qiu WQ, Arnos KS, Cortopassi GA, Jaber L, Rotter JI et al. (1993):** Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 4(3): 289–294
- Probst R (2008):** Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde: 58 Tabellen. Thieme, Stuttgart
- Probst R, Grevers G, Iro H (2003):** Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, 2. Auflage. Thieme, Stuttgart
- Propping P (2008):** Genetic screening for early detection of ENT diseases. *Laryngorhinootologie* 87 Suppl 1: 72–80
- Ptok M (2000):** Auditiver Verarbeitung- und Wahrnehmungsstörungen und Legasthenie. *Hessisches Ärzteblatt* 2: 52–54
- Ptok M (2011):** Early detection of hearing impairment in newborns and infants. *Dtsch Arztebl Int* 108(25): 426–431
- Ptok M, Berger R, von Deuster C, Gross M (2000):** Auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen – Konsensus-Statement. *HNO* 48: 357–360
- Ptok M, Ptok A (1996):** Die Entwicklung des Hörens. *Sprache – Stimme – Gehör* 20: 1–5
- Ptok M, Ptok A (2001):** Formen kindlicher Schwerhörigkeit. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 149: 870–876
- Radeloff A, Cebulla M, Shehata-Dieler W (2014):** Akustisch evozierte Potentiale: Grundlagen und klinische Anwendung. *Laryngo Rhino Otol* 93: 625–637
- Reiß M (2009):** Facharztwissen HNO-Heilkunde – Differenzierte Diagnostik und Therapie. Springer, Heidelberg
- Revel JP, Karnovsky MJ (1967):** Hexagonal array of subunits in intercellular junctions of the mouse heart and liver. *J Cell Biol* 33(3): C7–C12

**Riazuddin S, Castelein CM, Ahmed ZM, Lalwani AK, Mastroianni MA, Naz S, Smith TN, Liburd NA, Friedman TB, Griffith AJ, Riazuddin S, Wilcox ER (2000):** Dominant modifier DFNM1 suppresses recessive deafness DFNB26. *Nat Genet* 26: 431–434

**Riemann K, Tóth T, Kupka S (2002):** Genetik der HNO-Krankheiten – Autosomal rezessiv vererbte Schwerhörigkeiten. *Medgen* 14: 37–43

**Rosenbauer T (1999):** Die Bedeutung von humangenetischer Beratung im Rahmen von pränataler Diagnostik. Thieme, Stuttgart

**Schmidt RF, Lang F, Thews C (2004):** Physiologie des Menschen. Springer, Heidelberg

**Schmidt RF, Thews G (1995):** Physiologie des Menschen. Springer, Heidelberg

**Schulte BA, Steel KP (1994):** Expression of alpha and beta subunit isoforms of Na,K-ATPase in the mouse inner ear and changes with mutations at the Wv or Sld loci. *Hear Res* 78: 65–76

**Scott DA, Kraft ML, Stone EM, Sheffield VC, Smith RJ (1998):** Connexin mutations and hearing loss. *Nature* 391: 32

**Shehata-Dieler W, Cebulla M (2012):** ABR-based newborn hearing screening with MB11 BERAphone1 using an optimized chip for acoustical stimulation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 76: 536–543

**Shehata-Dieler W, del Castillo I, Völter C (2010):** Elektrocochleografische Muster bei Patienten mit auditorischer Neuropathie. In: Groß M (Hrsg.): Aktuelle phoniatrich-paedaudiologische Aspekte. Median, Heidelberg

**Shehata-Dieler W, Dieler R, Wenzel G, Keim R, Singer D, von Deuster C (2002):** Das Würzburger Hörscreening Programm bei Neugeborenen: Erfahrung bei mehr als 4000 Säuglingen – Einfluss nicht pathologischer Faktoren auf die Messergebnisse. *Laryngo Rhino Otol* 81: 204–210

**Shehata-Dieler W, Finkenzeller P, Keim R, Rosanowski F, Dieler R (2000):** Ergebnisse des universellen Hörscreening bei mehr als 2600 Neugeborenen. Deutsche Gesellschaft für Audiologie, Hannover

**Shehata-Dieler W, Hagen R, Lundershausen A (2015):** Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie. 32. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP). Oldenburg, 24.–27.09.2015. German Medical Science GMS Publishing House, Düsseldorf

**Shehata-Dieler W, Keim R, Berning K, Finkenzeller P, Helms J (2000):** Generelles Hörscreening bei Neugeborenen mit dem BERAphon®. *Laryngo-Rhino-Otol* 79(2): 69–76

**Shehata-Dieler W, Keim R, Dieler R, Finkenzeller P, Helms J (1999):** Universelles Neugeborenen-Hörscreening mit dem BERAphon®. *Otorhinolaryngol Nova* 9: 5–71

**Shy ME, Siskind C, Swan ER, Krajewski KM, Doherty T, Fuerst DR, Ainsworth PJ, Lewis RA, Scherer SS, Hahn AF (2007):** CMT1X phenotypes represent loss of GJB1 gene function. *Neurology* 68: 849–855

**Siegel S, Castellan NJ (1988):** Nonparametric Statistics for the behavioural sciences. McGraw-Hill, New York/Toronto/London

**Söhl G, Willecke K (2003):** An update on connexin genes and their nomenclature in mouse and man. *Cell Commun Adhes* 10(4–6): 173–180

**Spitzer M (2003):** Musik im Kopf – Hören, Musizieren, Verstehen und Erleben im neuronalen Netzwerk. Schattauer, Stuttgart/New York

**Spreng M (1994):** Beeinträchtigung der Kommunikation durch Lärm. Umweltbundesamt, Berlin

**Spreng M (2003):** Die Wirkung von Lärm und unerwünschten Geräuschen auf die Sprachentwicklung bei Kindern. In: Schick A, Klattke, M, Meis, M, Nocke, Ch (Hrsg.): Beiträge zur psychologischen Akustik – Hören in Schulen. BIS, Oldenburg, S. 117–147

**Spreng M (2004):** Physiologische Grundlagen der kindlichen Hörentwicklung und Hörerziehung. Institut für Physiologie und Biokybernetik, Universität Erlangen. Vortrag Hochschule der Medien, Stuttgart

**Stander S, Stadelmann A, Traub O, Traupe H, Metze D (2005):** Erythrokeratoderma variabilis (EKV) – a disorder due to altered epidermal expression of gap junction proteins. *J Dtsch Dermatol Ges* 3: 354–358

**Stark RE (1980):** Stages of speech development in the first year of life. In: Yenikomshian GH, Kavanagh JF, Ferguson CA (Hrsg.): Child Phonology Production. Academic Press, New York u.a.: S. 7–92

**Strenzke N, Pauli-Magnus D, Meyer A, Brandt A, Maier H, Moser T (2008):** Update on physiology and pathophysiology of the inner ear: Pathomechanisms of sensorineural hearing loss. HNO 56(1): 27–36

**Trepel M (1999):** Neuroanatomie Struktur und Funktion, 2. Auflage. Urban & Fischer, München

**Van Camp G, Smith RJ (2005):** Hereditary Hearing Loss Homepage. URL: <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh/>

**Van Camp G, William PJ, Smith RJ (1997):** Nonsyndromic hearing impairment: unparallelled heterogeneity. American Journal of human Genetics 60: 758–764

**Verpy E, Masmoudi S, Zwaenepoel I, Leibovici M, Hutchin TP, Del C, I Nouaille S, Blanchard S, Laine S, Popot JL, Moreno F, Mueller RF, Petit C (2001):** Mutations in a new gene encoding a protein of the hair bundle cause non (syndromic) deafness at the DFNB16 locus. Nat Genet 29: 345–349

**Vihman M (1996):** Phonological Development – The origins of Language in the Child. Blackwell Publishers, Cambridge

**Vona B, Nanda I, Hofrichter MAH, Shehata-Dieler W, Haaf T (2015):** Nonsyndromic hearing loss gene identification: A brief history and glimpse into the future Molecular and Cellular Probes. Mol Cell Probes 29(5): 260-70

**Vona B, Nanda I, Neuner C, Schröder J, Kalscheuer VM, Shehata-Dieler W, Haaf T (2014):** Terminal chromosome 4q deletion syndrome in an infant with hearing impairment and moderate syndromic features: review of literature. BMC Med Genet 2014: 15–72

**Walger M, von Wedel H (2001):** Objektive und subjektive Hördiagnostik bei Kindern im ersten Lebensjahr. Internat. Symposium „Früherkennung von Hörstörungen und frühe Sprachanbahnung“. Thieme, Stuttgart

**Walsh MK, Lichtman JW (2003):** In vivo time-lapse imaging of synaptic takeover associated with naturally occurring synapse elimination. Neuron. 37(1): 67–73



**Watters G, Jones J, Freeland A (1997):** The predictive value of tympanometry in the diagnosis of middle ear effusion. *Clin Otolaryngol* 22: 343–345

**Welzl-Müller K, Stefan K, Nekahm-Heis D (2003):** Neugeborenen-Screening. Deutsche Gesellschaft für Audiologie, 6. Jahrestagung. Eigenverlag, Würzburg

**Wenzel K, Manthey D, Willecke K, Grzeschik KH, Traub O (1998):** Human gap junction protein connexin31: molecular cloning and expression analysis. *Biochem Biophys Res Commun* 248: 910–915

**Wermke K (2002):** Untersuchung der Melodieentwicklung im Säuglingsschrei von monozygoten Zwillingen in den ersten fünf Lebensmonaten. Habilitationsschrift. Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin

**White TW, Bruzzone R (1996):** Multiple connexin proteins in single cellular channels: connexin compatibility and functional consequences. *J Bioenerg Biomembr* 28: 339–350

**White TW, Deans MR, Kelsell DP, Paul DL (1998):** Connexin mutations in deafness. *Nature* 394: 630–631

**Wilcox SA, Saunders K, Osborn AH, Arnold A, Wunderlich J, Kelly T, Collins V, Wilcox LJ, McKinlay Gardner RJ, Kamarinos M, Cone-Wesson B, Williamson R, Dahl HH (2000) :** High frequency hearing loss correlated with mutations in the GJB2 gene. *Hum Genet* 106: 399–405

**Willecke K, Eiberger J, Degen J, Eckardt D, Romualdi A, Guldenagel M, Deutsch U, Sohl G (2002):** Structural and functional diversity of connexin genes in the mouse and human genome. *Biol Chem* 383(5): 725–737

**Wirth G (2000):** Sprachstörungen, Sprechstörungen, Kindliche Hörstörungen. Lehrbuch für Ärzte, Logopäden und Sprachheilpädagogen, 5. Auflage. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln

**World Health Organization (Hrsg.) (1999):** WHO Ear and Hearing Disorders survey: Protocol and Software Package. Eigenverlag, Genf



## **II Danksagung**

Die vorliegende Dissertation habe ich an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten der Universität Würzburg angefertigt. Mein großer Dank gilt zunächst dem Direktor der Klinik, Herrn Professor Dr. med. Dr. h. c. R. Hagen, für die Möglichkeit, diese Dissertation in seiner Klinik durchführen zu können.

Frau Professor Dr. W. Shehata-Dieler möchte ich herzlich danken für die Überlassung des interessanten und aktuellen Themas, die freundliche Unterstützung, Betreuung und Durchsicht der Arbeit.

Ein Dank gilt an Herrn Prof. Dr. Haaf für die Übernahme des Ko-referates. Vielen Dank auch an Herrn Dr. Schröder und Frau Dr. Vona für die fachliche Betreuung im Bereich der Humangenetik.

Allen Mitarbeitern des Institutes CHC und der Neugeborenenstation der Frauenklinik Würzburg möchte ich für die herzliche Aufnahme in der Abteilung und geduldige Zusammenarbeit danken. Vor allem möchte aber ich Herrn Professor Cebulla für die Hilfe bei der Statistik danken.

Als Nächstes gilt mein Dank an Frau Sabine Karl aus der Abteilung für Statistik der Universität Würzburg für die wertvollen Tipps und die Unterstützung bei der Auswertung der Ergebnisse.

Besonders danken möchte ich Dr. Omar Al-Janabi für die Unterstützung und vielen lieben Worte während der letzten Phase meiner Dissertation.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen lieben Eltern Dr. Mazin Al-Hazza und Manal Kado und meinem Bruder Yasin und Omar Al-Hazza für die stetige Unterstützung, Motivation und Fürsorge und dafür, dass sie einfach immer für mich da sind.