

Was verbindet Beethoven, Walzer und Yellow Submarine?

Erbliche Hörerkrankungen – **erforscht** an Mausmutanten

- Georg Christoph Eichhom, Victoria Haberkorn, *Friederike Kuhnt*, Philip Scholz -

Im **ersten** Moment wurde bei **diesem Thema** jeder an Musik **denken**. Beethoven (bth), Walzer (v) und Yellow Submarine (ysb) sind jedoch auch Bezeichnungen **für** Mausmutanten **mit** Störungen des Hor- und Gleichgewichtsorgans. So entfernt war die erste Vermutung also doch nicht. Voraussetzung **um** Musik wahrzunehmen ist **schließlich** das Hören. **Ziel** der Untersuchung von horgeschedigten Mausmutanten ist es, Erklärungen für entsprechende Erkrankungen beim Menschen zu erhalten und bisher unerforschte Horstörungen zu deuten. Bisher **weiß** man noch sehr wenig darüber, wie unser Gehör eigentlich auf molekularer Ebene funktioniert. Genmaterial des menschlichen Corti Organs ist nur sehr schwer in größeren Mengen zu beschaffen, daher bedient man sich bei der Untersuchung entsprechender **Mausmutanten**¹.

Die Namensgebung der Mausmutanten erfolgte hierbei nach auffallenden Merkmalen der **Mäuse**. Beethoven-Mäuse hören zum Zeitpunkt der Geburt noch vollkommen normal. Jedoch nimmt ihr **Hörvermögen** mit der Zeit immer weiter ab, so dass sie, ähnlich wie Beethoven, **schließlich** erblinden.

Bei **Walzer-Mäusen**, ist nicht nur das Corti-Organ betroffen, sondern auch noch das Gleichgewichtsorgan (Vestibularapparat). Daher sind diese **Mäuse** nicht nur taub, sondern sie drehen sich orientierungslos im Kreis.

Mäuse der "Yellow-Submarine"-Mutante **schließlich** haben **neben** der Horstörung auch noch ein auffallend gelbes Fell und sind schwimmunfähig.

Ein Funftel der gesamten deutschen Bevölkerung, also etwa 15 Millionen Menschen, ist wegen einer Horstörung **behandlungs-**bedürftig. Bei den **über 65-jährigen** sind ca. 10% und bei den über 80-jährigen **sogar 50%** der Menschen von **diesem Leiden** so stark betroffen, dass die lautsprachliche Kommunikation beeinträchtigt ist². Bei einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 77,2 Jahren (Frauen: 80,3; Männer: 74,0 Jahre)³ bedeutet das, dass etwa jeder zweite

irgendwann in seinem Leben von einer Horstörung betroffen sein wird. Wie diese Verschlechterung des Hörvermögens entsteht und welche Faktoren dafür verantwortlich sind, wird zur Zeit intensiv erforscht.

Generell muss zwischen postnatal **erworbenen** und angeborenen Horstörungen unterschieden werden. Zu den erworbenen Horstörungen gehören die durch Infektionen und Lärm



Funktion des Ohres:

Schallwellen erreichen das Ohr und versetzen die *Membrana Tympanica* in Schwingungen. Diese werden durch die drei *Gehörknöchelchen* (*Malleolus*, *Incus*, *Stapes*) verstärkt und an das *ovale Fenster* der *Cochlea* weitergeleitet. Dort werden die Schwingungen an die *Perilymphe* übergeben. Entsprechend der Tonhöhe entsteht an einer bestimmten Stelle der *Cochlea* das Amplitudenmaximum der Welle. Hier werden die mit der *Membrana tectoria* verklebten aktinfilamenthaltigen *Stereozilien* der *äußeren Haarzellen* in ihrer Ausrichtung verändert. Durch aktive Kontraktion kommt es zu einer Verstärkung des Reizes, wodurch die *inneren Haarzellen* erregt werden. Die Erregung der Haarzellen wird an das Gehirn weitergeleitet und dort verarbeitet. Ein Ton einer bestimmten Frequenz wird wahrgenommen.

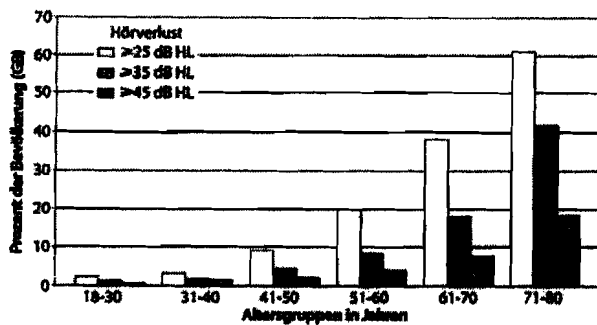


Abb. 1: Zunahme der Prävalenz von Hörstörungen mit dem Alter. Die Werte entsprechen dem Prozentanteil in der jeweiligen Altersgruppe mit einer Hörstörung mit unterschiedlichem Schweregrad bezogen auf die Bevölkerung von Großbritannien.

verursachten Hörstörungen. Eine tägliche 6- bis 8-stündige Lärmbelastung über 80 dB kann über Jahre eine beidseitige Innenohrschwerhörigkeit verursachen. Das ist oft bei einer Arbeitstätigkeit unter Lärm, wie sie zum Beispiel bei Metallarbeitern, Straßenbauarbeitern oder Discjockeys ohne entsprechenden Gehörschutz vorkommt, der Fall. Auch sind erworbene Hörstörungen zunehmend bei Jugendlichen zu verzeichnen. Dies kommt durch die erhöhte Lärmaussetzung in jungen Jahren beispielsweise durch laute Musik⁴. Besonders der Tinnitus ist unter jungen Menschen eine verbreitete Beeinträchtigung des Hörvermögens. Der hierbei vernommene Pfeifton kommt durch degenerative Veränderungen der Haarzellen und einer damit verbundenen Dauerstimulation bestimmter Hirnareale mit Wahrnehmung eines Tons konstanter Frequenz zustande.

Die angeborenen Erkrankungen des Hörvermögens sind zu 35% genetisch bedingt, zu 20% erworben und zu 45% unklarer Ursache.

Hörstörungen gehören zu den häufigsten sensorischen Beeinträchtigungen des Menschen².

In Deutschland wird etwa jedes tausendste Kind mit einer Hörstörung geboren. Pro Jahr sind das in Berlin etwa 30 Kinder, bundesweit ca. 1000-1800 Kinder⁵.

In Deutschland insgesamt sind ca. 500.000 Kinder hörgestört, davon schätzungsweise 80.000 so hochgradig, dass sie spezielle Sonderschulen besuchen müssen⁶.

Hierzulande werden Hörstörungen durchschnittlich erst mit 2-6 Jahren entdeckt. Die Grundlagen für ihre Hör-Sprachentwicklung erwerben Kinder in den ersten 2 Lebensjahren⁷, da die Hirnreifung zwar

genetisch präformiert aber durch exogene Einflüsse stimuliert werden muss. Verknüpfungen von Nervenbahnen, die beim Neugeborenen und Säugling in einer Vielfalt angelegt sind, werden durch tägliche Erfahrung und Übung entweder konsolidiert oder bei fehlendem Training ungenutzt zurückgebildet. Beim reifen Neugeborenen ist die Cochlea voll entwickelt, ebenso ist die Anzahl der Neurone im N. cochlearis bereits endgültig angelegt. Dagegen findet ein Reifungsprozess der afferenten Hörbahn während des ersten Lebensjahres statt.

Ebenso kann eine Hörschädigung im Kindesalter fehlende, verzögerte oder gestörte Sprachentwicklung, verzögerte geistige und eingeschränkte psychosoziale Entwicklung auslösen⁸.

Weiterhin muß zwischen syndromalen und non-syndromalen Hörstörungen unterschieden werden. Bei Letzteren sind Gene betroffen, die ausschließlich eine entscheidende Aufgabe in der Funktion des Innenohrs haben. Folglich sind bei syndromalen Hörstörungen Gene von Mutationen betroffen, die neben der Cochlea auch noch in anderen Geweben eine Funktion erfüllen.

Man nimmt an, dass etwa 70% der genetisch bedingten Hörstörungen non-syndromal und 30% syndromal sind².

Beethoven:

Beethoven (Bth) ist ein Mausmodell für den dominanten progredienten Hörverlust DFNA36 des Menschen. Die Beethoven Maus-Mutanten sind bei dem großangelegten „N-ethyl-N-nitrosourea (ENU) Mutagenesis Program“ entstanden. Hierbei wurden gezielt Mutationen bei Mäusen durch Behandlung mit ENU hervorgerufen.

Die Bth Mäuse besitzen zum Zeitpunkt der Geburt ein normal entwickeltes Hörvermögen. Erst später kommt es durch Degeneration der Haarzellen des Corti-Organ zum fortschreitenden Hörverlust.

Kiyoto Kurima et al. beschäftigten sich eingehend mit DFNA36. Sie untersuchten 12 große Familien mit gehäuftem Vorkommen von Hörstörungen. Nach Aufstellung der Stammbäume war klar, dass es sich in einem der Fälle um einen dominanten Erbgang, bei den anderen hingegen um einen rezessiven Erbgang handelte. Bei genetischen

Untersuchungen stellte sich heraus, dass es sich bei der dominanten Erkrankung um eine neue Form handelte. Man gab ihr den Namen DFNA36. Bei anschließenden Genanalysen mit Markern fand Kurima heraus, dass DFNA36 an ungefähr der gleichen Stelle wie die bereits bekannte rezessive Krankheit DFNB7/11 auf Chromosom 19 der Maus und Chromosom 9q13-q21 beim Menschen lag¹⁰.

Weitere Untersuchungen bestätigten den Verdacht, dass beide Loci für das gleiche Gen kodieren. 9q13-q21 kodiert für ein transmembranöses Protein - transmembrane cochlear-expressed gene 1 (TMCI) -¹⁰.

DFNA36 tritt auf, wenn ein Elternteil ein mutiertes Gen für das TMCI Molekül an einen Nachkommen vererbt. Die betroffenen Personen können zum Zeitpunkt ihrer Geburt normal hören. Ungefähr ab dem 5. bis 10. Lebensjahr kommt es jedoch zu einem progredienten Hörverlust, der nach 10-15 Jahren zu einer an Taubheit grenzenden Hörstörung führt.¹⁰ Die rezessive Form der Taubheit DFNB7/11 tritt auf, wenn beide Elternteile eine veränderte Form des TMCI Moleküls an ihre Nachkommen vererben. Kinder dieser Eltern werden bereits horgestört geboren. Träger nur einer rezessiven Mutation von TMCI haben ein normales Hörvermögen¹¹. Die Maus-Mutante „deafness“ (dn) steht für DFNB7/11 beim Menschen. Auch bei der dn-Mutante kommt es zu Veränderungen im Tmcl-Molekül.

Bei der Sequenzierung von Tmcl zeigte sich, dass dies auf der Bth-Sequenz der entsprechenden Mausmutanten liegt. Die Beethoven Mausmutanten Bth/+ zeigten zunächst bei der Geburt ein normales Hörvermögen. Ab dem 30. postnatalen Tag (P30) fand sich bei allen Mäusen ein progredienter Verlust des Preyer-Reflexes¹². Hierbei wird 30 cm oberhalb der Maus ein klickendes Geräusch mit einer Frequenz von 20kHz und einer Lautstärke von 90dB erzeugt¹³. Als Reaktion der Maus wird die Bewegung der Ohrmuschel in Richtung des Geräusches notiert. Bei Untersuchungen des Corti-Organ stellte sich heraus, dass sowohl die inneren (ihc) als auch die äußeren (ohc) Haarzellen bei der Geburt normal entwickelt waren. Im Laufe der Zeit degenerieren jedoch die Haamellen und das Hörvermögen der Maus nimmt ab.

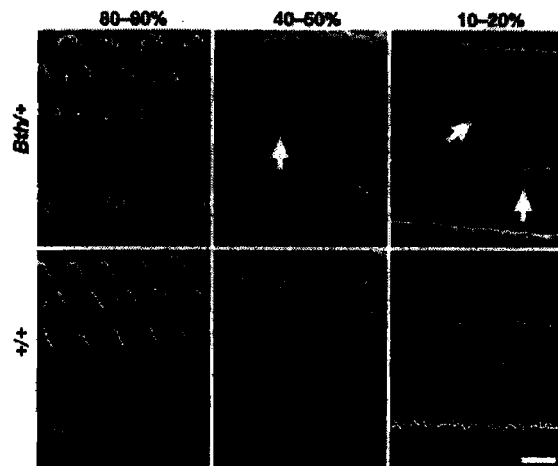


Abb. 2: Elektronmikroskopische Aufnahme des Corti-Organ bei Bth/+ und +/+ am P30

Untersuchungen von Vreugde et al¹². zeigten, dass bei Mausembryonen keine Präsentation des Tmcl Proteins stattfand. Erst ab dem dritten postnatalen Tag (P3) fand eine Expression statt. Von P5 bis P90 wurde diese Expression beobachtet. Ab P20 fand eine progrediente Degeneration der Haamellen statt. Die inneren Haamellen wurden hierbei nahezu vollständig zerstört, aber auch bei den äußeren fand sich vermehrter Haarzellverlust.

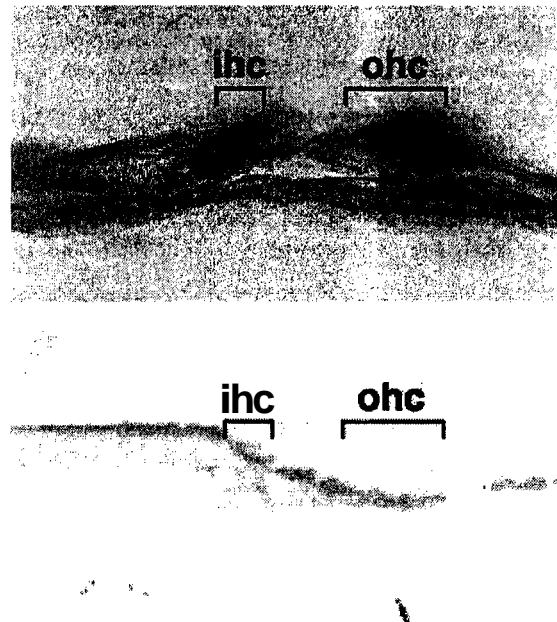


Abb. 3: Tmcl-Expression im Corti-Organ (P15)

Ausgelöst wird diese Degeneration durch eine Punktmutation in der Tmcl Sequenz. Anstatt Adenin wird bei der Maus fälschlicherweise Thymin in Exon 13 der Bth Sequenz eingebaut.



Abb. 4: Punktmutation in Exon 13

Die Funktion von Tmc1 ist noch nicht vollständig geklärt. Tmc1 hat keine Ähnlichkeiten in der Sequenz mit bekannten Proteinen oder Proteinabschnitten. Sicher ist jedoch, dass Tmc1 mehrere transmembranöse Domänen hat, deren topographische Organisation eine Funktion als Ionen-Kanal oder Transporter nahe legt.¹¹



Abb. 5: Schematische Darstellung der vermuteten TMC1-Struktur und Mutationsorten

Die Untersuchungen an den 6th Mäusen sind noch lange nicht abgeschlossen. Möglicherweise lässt sich gerade bei diesen Mäusen klären, welche Voraussetzungen für ein langfristiges Überleben der Haarzellen erforderlich sind. Die 6th Mäuse eignen sich hierfür natürlich besonders gut, da ihre Haarzellfunktion bei der Geburt noch vollständig erhalten ist und es erst später zu degenerativen Veränderungen kommt.

Außerdem sind Mutationen im TMC1-Teil des DFNB7/11 Locus ein häufiger Grund für nonsyndromale rezessive Schwerhörigkeit beim Menschen. In Pakistan und Indien leiden ungefähr $5,4 \pm 3,0$ % der schwerhörigen Menschen an diesem Typ der Hörstörung¹⁰.

Walzer:

Für die Forschung von großer Wichtigkeit sind jedoch auch Mausmutanten mit nicht progredienten Hörstörungen, bei denen die volle Symptomatik schon bereits bei der Geburt vorhanden ist. An Bedeutung gewinnen diese

Mutanten insbesondere dann, wenn ihr Phänotyp verstärkt in menschlichen Bevölkerungen auftritt. So stellt zum Beispiel Walzer ein Mausmodell für das Usher-Syndrom beim Menschen dar.

Bereits im Jahre 1858 wurde das Usher-Syndrom erstmalig durch von Graefe beschrieben. Es handelt sich dabei um eine angeborene Gehörlosigkeit, Gleichgewichtsstörung, Retinopathia pigmentosa und progrediente Demenz, die nach dem Ophthalmologen Charles Usher benannt wurde. Dieser stellte schließlich die Vererbbarkeit der Krankheit fest.

Die Inzidenz dieses autosomal rezessiven Erbganges liegt im heutigen Europa bei 51100.000. Damit ist das Usher-Syndrom die häufigste kombinierte Dysfunktion von Auge und Ohr^{14,15}.

Diese Tatsache erweckte bei den Forschern Interesse und sie arbeiteten mit Mausmodellen, um neue, auf den Menschen anwendbare Erkenntnisse über diesen genetischen Defekt, zu erlangen.

Die Wissenschaftler wurden fündig, da plötzlich die Labormause Walzer tanzten.

Es war ihnen somit gelungen, ein passendes Modelltier zu züchten.

Die gezüchteten Walzer-Mutanten zeichnen sich durch Hyperaktivität, Kopfschütteln, kreiselnde Bewegungen und eine Hörstörung aus¹⁶.



Abb. 6: WalzerMäuse

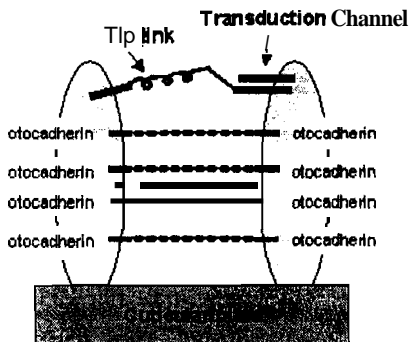
Im Innenohr sind die Cochlea mit dem Corti-Organ und das Vestibulum mit Maculae und Cristae lokalisiert. Dort befinden sich Sinneszellen mit Stereo- und Kinozilien (Haarzellen), die für die Hör- und Gleichgewichtswahrnehmung zuständig sind. Bei den Walzer-Mutanten sind die Haarzellen

des Corti-Organs und des Gleichgewichtsorgans geschädigt. Beim **Maus-Embryo** entwickeln sie sich zuerst normal. Ab dem 17. Schwangerschaftstag jedoch treten pathologische Veränderungen an den **basalen Enden** der Stereozilien auf und setzen sich nach der Geburt bis in den apikalen Teil fort^{17,18}.

Die molekularbiologischen Ursachen hierfür liegen in Mutationen von Proteinen, die an der Organisation und am Aufbau der Stereozilien beteiligt sind. Nach dem aktuellen Forschungsstand gehören Myosin VIIa, Otocadherin und Protocadherin 15 **dazu**^{14,19}.

Myosin VIIa verankert die **Stereozilien** in der aktinreichen Umgebung und übernimmt somit sowohl den Transport intrazellulärer Vesikel, als auch **Stützfunktion**. Eine Mutation führt zu einer progredienten Desorganisation der Stereozilien und tritt bei der sogenannten shaker-1- Mausmutante auf, die als **Modell** für das menschliche Usher-Syndrom **1B** (syndromale Hörstörung) gilt. Eine Myosin VIIa-Mutation kann aber beim Menschen auch zu non-syndromalen autosomal-rezessiven oder dominanten Hörstörungen führen^{14,15}.

Otocadherin wird durch das Gen **Cadherin 23** kodiert und ist in vielen Körpergeweben für die Bildung von Desmosomen unabdingbar. Im Innenohr spielt es wiederum eine wichtige Rolle bei der Embryonalentwicklung der Haarzellen bildet Proteinfäden zwischen den einzelnen **Haarzellspitzen**¹⁶.



Hypothesis: otocadherin forms homodimer links between adjacent stereocilia

Abb. 7: Otocadherin-Modell

Bei der Walzer-Maus liegt eine Mutation im **Cadherin 23** Gen vor. Dies führt zur Schädigung und zum Verlust der Stereozilien, was wiederum eine Hör- und Gleichgewichtsstörung nach sich zieht. Die Walzer-Mutante wird als Mausmodell für das **Usher-Syndrom 1D** benutzt.^{15,16,20}

Das Protocadherin 15 spielt möglicherweise während der Embryogenese des Sinnesepithels

im Innenohr eine Rolle, wo Mikrovilli zu Stereozilien umgebaut werden^{15,19}. Kommt es am Protocadherin 15 zu genetischen Veränderungen, wie dies auch bei der Ames Walzer **Maus** der Fall ist, so manifestiert sich beim Menschen das **Usher-Syndrom 1F**. Hierbei ist jedoch auffällig, dass die **bereits** zuvor beschriebene Retinopathia pigmentosa phänotypisch nur beim Menschen, nicht aber bei den Mausmodellen für Usher **1B** und **1F** auftritt. Dies lässt sich dadurch **erklären**, dass Myosin VIIa und Protocadherin 15 in der Retina der **Maus** andere Funktionen erfüllen als in der menschlichen. Folglich kommt es nicht zu einer **Sehstörung**¹⁵.

Locus	Gene	Assignment	Gene
USH1A	276900	14q32	
USH1B	276903	11q13.5	MyoVIIa
USH1C	276904	11p14.3	Harmonin
USH1D	601067	10q21-22	Otocadherin
USH1E	602097	21q21	
USH1F	602083	10q11.2-21	PCDH15
USH1G		17q24-25	
USH2A	276901	1q41	Usherin
USH2B	276905	3p24.2-23	
USH2C	605472	5q14.3-21.3	
USH3	276902	3q21-25	USH3
Sensorineural Deafness with RP		mtDNA position 12258	MTTS2

Tab. 1: Überblick über die verschiedenen Typen des Usher-Syndroms

Yellow Submarine:

Ohne einen so engen Zusammenhang zum Menschen wie die **Walzer-Maus** ist die **Yellow-Submarine-Mausmutante**. Diese hat jedoch besondere Bedeutung aufgrund der an ihr gewonnenen molekular-genetischen Erkenntnisse, welche helfen werden, genetisch bedingte **Hörstörungen** beim Menschen besser zu verstehen.

Die später als **Yellow-Submarine-Mäuse** bezeichneten Mausmutanten entstanden durch **Zufall**, als ein Student von Prof. Kathryn Cheahs, Keith Leung, 1995 bei Untersuchungen zur Genregulation DNA in Mauseier injizierte²¹. Die dadurch entstandenen **Mäuse fielen** durch ihr gelb erscheinendes Fell, durch Gleichgewichtsstörungen, durch ihre Unfähigkeit zu schwimmen und durch eine untypische Reiz-Antwort-Reaktion (abnormal reach response) auf. Die **Yellow-Submarine-**

Mäuse zeigen einen schwachen Preyer Reflex²².

Bei weiteren Forschungen fand Prof. Cheah heraus, dass für die charakteristischen Merkmale Veränderungen des **Maus-Chromosoms 3** verantwortlich sind. In diesem Zusammenhang wurde auch festgestellt, dass **alle** Yellow-Submarine-Mäuse homozygot (ysb/ysb) sind, da bei heterozygoten (+/ysb) **Mäusen** der ursprüngliche, nicht ysb-mutierte Phänotyp auftrat. Durch Untersuchungen der folgenden Mutantengenerationen wurde ersichtlich, dass die Veränderungen rezessiv vererbt werden.

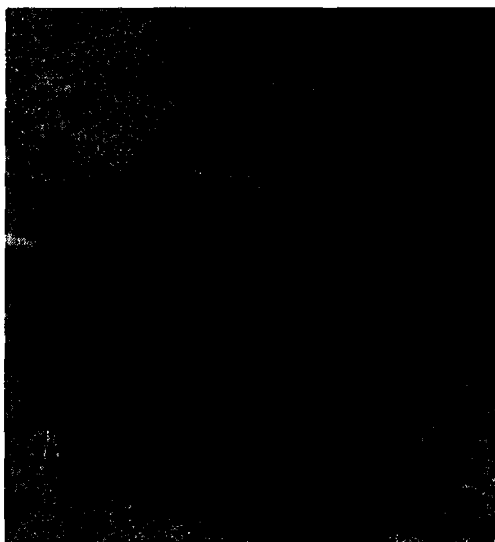


Abb. 8: Yellow Submarine -Maus

Bei der durch Keith Leung injizierten DNA handelte es sich um das Transgen **pAA2**. Transgene sind fremde Gene, die in das Erbgut höherer Organismen eingepflanzt werden und so an Nachkommen vererbbar bleiben. Das in die Mauseier injizierte Transgen **pAA2** fügte sich dabei an zwei verschiedenen Genorten ein, wobei zwei Kopien dieses Transgens in der Banden-Region A2-A3 liegen und eine Kopie in der Bandenregion B-C²².

Weiterhin konnte während dieser genetischen Untersuchungen festgestellt werden, dass sich das Erbgut in der A2-A3 Region um circa 20 kb verkürzt hat. Die Integration des Transgens **pAA2** in das Chromosom 3 führte zu einer vielgestaltigen Neuordnung und neuer räumlicher Anordnung der DNA.²¹ Weitere genetische Erkenntnisse darüber, wie es zu dem **ysb/ysb-Phänotyp** kommt, erhielten die

Forscher, als man die **Ysb-Mäuse** mit sogenannten **Lcc-Mäusen** verglich. **Homozygote Lcc-Mäuse** zeigen einen nahezu identischen Phänotyp wie **ysb/ysb-Mäuse**, bei dem die charakteristischen Merkmale zum Teil **sogar** noch verstärkt auftreten. Sie entstehen aufgrund von röntgenstrahleninduzierten Mutationen des Chromosoms 3. Wie man feststellte, handelt es sich bei **beiden** Mutationen um verschiedene Allele desselben Gens. Da die Veränderung der DNA bei den **Lcc-Mäusen** lediglich im B-C-Bandenbereich des Chromosoms 3 lag, konnte man daraus **schließen**, dass die für **diesen** Phänotyp wichtigen Gensequenzen in der B-C-Region liegen und nicht in der A2-A3-Region mit dem um 20kb verkürzten **Bereich**²². Die **cM-Position** liegt zwischen **15,8** und **17,4**, im **Mittel** also bei ca. **16,5**²³. Das verantwortliche Gen ist zwar weiterhin unbekannt, doch ist erwiesen, dass es sich in der oben genannten Region **finden** muss.

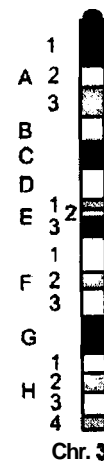


Abb. 9: Chromosom 3 einer ysb-Maus

Die Wirkungen, welche durch die Integration des Transgens **pAA2** in das Genom der **Mäuse** hervorgerufen werden, sind mannigfaltig. **Als** Ursache für den charakteristischen Gelbton des Fells der Yellow-Submarine-Mäuse wurde eine veränderte Haarzusammensetzung des Mausfells festgestellt. Die **Veränderungen** betrafen sowohl die Deckhaare als auch die Unterfellhaare. Bei den Deckhaaren sind **überwiegend** die am **meisten** auftretenden Nadelhaare betroffen. Dabei konnten die Forscher um Prof. Cheah feststellen, dass sowohl die schwarzen Nadelhaare vollständig fehlen, als auch die Agouti-Nadelhaare mit kurzen subapikalen **Banden**, während die Agouti-Nadelhaare mit langen **Banden** stark zugenommen haben. Die langen **Banden** enthalten das **gelbe** Pigment. **Außerdem** konnte festgestellt werden, dass bei den **Unterfell-**

haaren die sogenannten **Zickzack-Haare** stark zugenommen **haben**²². Da jedoch insbesondere für die Fellfarbe noch eine Reihe anderer Gene verantwortlich sind, geht Prof. Cheah davon aus, dass die bei **ysb-Mäusen** betroffenen Gene lediglich die Genexpression der für die Fellfarbe und die Verteilung der **jeweiligen** Haartypen kodierenden Gene steuern²¹.

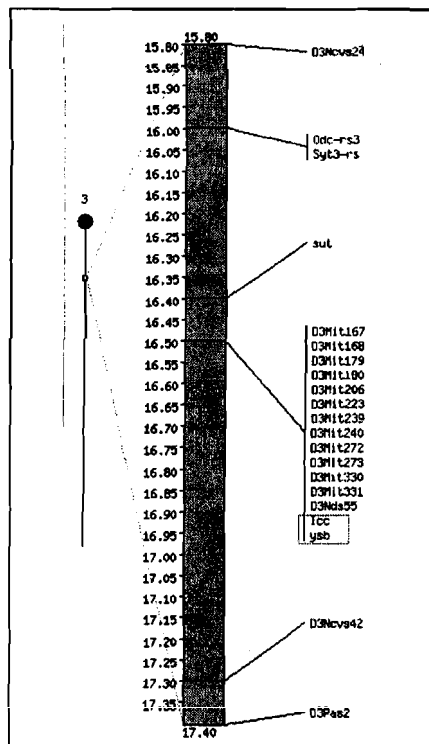


Abb. 10: Ausschnitt einer Genkarte von Chromosom 3

Die Gleichgewichtsstörungen, von welchen die **ysb/ysb-Mäuse** betroffen sind, sind in einer Fehlentwicklung der **halbmondförmigen** Ionenkanäle (Na⁺, K⁺, Cl⁻) des Innenohrs (Vestibularorgan) begründet. Dabei ist die Anordnung (Formation) der Kanäle fehlerhaft. Die seitlichen und vorderen Kanäle **waren** bei den Yellow-Submarine-Mäusen **verstümmelt**²⁴ und daher nur in einem **äußerst** geringem Maße funktionstüchtig. Durch die Fehlfunktion des Innenohrs wird auch das Hören der **ysb/ysb-Mäuse** stark beeinträchtigt. Dieses ist auf pathologische Veränderungen der Cochlea (Corti-Organ) zurückzuführen. Dabei lag die Hörschwelle der Yellow-Submarine-Mäuse, ab der sie Reaktionen zeigten, bei etwa 80-90 dB, und **damit** bei einer deutlich höheren Lautstärke als bei nicht ysb-mutierten **Mäusen**²². Durch diese **Tatsache** kann gleichzeitig der schwache Preyer Reflex **erklärt** werden.

Die Bedeutung der Yellow-Submarine-Mäuse liegt darin, dass durch sie **erstmalig** die Existenz von Genen bekannt wurde, die gleichzeitig beim Gleichgewicht, dem Hören und der Haarfarbe eine **Rolle spielen**²². Obwohl man beim Menschen noch keine äquivalenten Genregionen gefunden hat, die in ihrer Wirkung der B-C-Region der **ysb-Mäuse** entsprechen, wird das Wissen von der Existenz solcher Zusammenhänge zukünftige Diagnosen auch beim Menschen erleichtern.

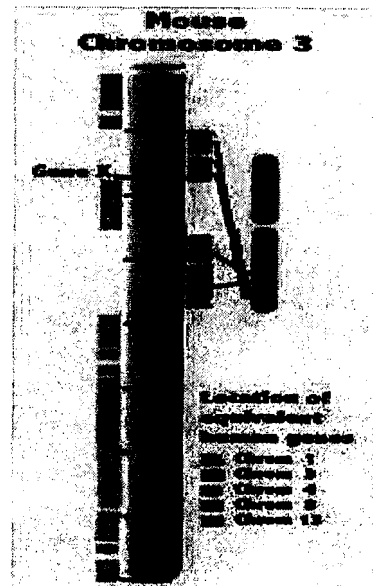


Abb. 11: Vergleich der Gen-Loci von Maus und Mensch auf Chromosom 3.

Ziel:

Die Forschung auf dem Gebiet der genetisch bedingten Hörstörungen steckt noch in den Kinderschuhen. Doch schon jetzt wird nach weiteren Erkenntnissen gesucht, um neue Möglichkeiten für zukünftige Therapien zu eröffnen. Nach Aussage von Frau Dr. Neitzel (Universitätsklinikum Charité / Campus Virchow Klinikum, Berlin) ist über die Realisierbarkeit von gentherapeutischen **Methoden** eine Heilung in absehbarer Zeit noch nicht möglich. Jedoch hat sich durch die Arbeit an den Mausmodellen ergeben, dass durch das Wissen der Zusammenhänge die zukünftige Diagnostik beim Menschen so früh wie möglich **beginnen** muss, **um** Nachfolgeschaden zu verhindern.

Zur Zeit können größere Heilungschancen durch eine verbesserte, auf Hörstörungen orientierte, Diagnostik im Säuglings- und Kindesalter eröffnet werden. Ist aus dem Verwandtenkreis eines Kindes das gehaufte

Auftreten von Horstörungen bekannt, **sollte** dies zu einer **gezielten Überprüfung** des Hörvermögens und zur Erstellung eines **Familienstammbaumes** führen. **Ziel** ist es, mit einer Therapie **möglichst** frühzeitig zu beginnen. **Hierzu läuft** derzeit im Land Berlin ein **Modellprojekt**, bei dem **alle** neugeborenen Kinder ein **routinemäßiges** Horscreening **durchlaufen**. Die so erhobenen Daten werden **helfen**, mehr über die Verbreitung, Vererbbarkeit, Ursachen und Symptome der verschiedenen Horstörungen zu erfahren.

Es ist **geplant**, Untersuchungen des Hörvermögens künftig **überall** in **Deutschland** ins **allgemeine** Neugeborenencreening mit aufzunehmen. Somit können Beeinträchtigungen des Gehörs schon **früh** erkannt werden. Betroffene Kinder werden, **z.B.** durch Einsetzen eines Hörgerätes, **sofort speziell** gefordert, um nicht die sensible Phase des Ohres zu verpassen. **Bei fehlender Stimulans entwickeln**

sich die **Nervenzellen** nicht entsprechend. Das Kind **verliert** den wichtigen **Informationsinput** durch das Gehör und **bleibt folglich** geistig **Gleichaltrigen gegenüber unterentwickelt**. Durch rechtzeitige Intervention kann so der **spätere** Lebensstandard der Horgeschädigten enorm verbessert werden.

Ziel der weiteren Forschungsarbeit ist herauszufinden, wie das **menschliche** Gehör funktioniert und **welche** Verbindungen, Gene, Proteine daran **beteiligt** sind. Hoffnungen werden hierbei besonders auf Maus-Mutanten **gelegt**, die **anfänglich** normal hören können, aber im Laufe ihres Lebens ihr Gehör **verlieren**. Denn gerade hier **sollten** Veränderungen im Corti-Organ sichtbar werden. Man kann herausfinden, **welche** Transporter, Ionenkanäle oder **andere molekulare** Bausteine für die uneingeschränkte **Funktion** des Gehörs von **Nöten** sind.

Literaturangaben:

- 1 Andrew J. Griffith & Thamas B. Friedman: Making sense out of sound, Nature Genetics volume 21: S. 347-349, April 1999, www.nature.com
- 2 Gross M. et al.: Angeborene Erkrankungen des Hörvermögens bei Kindern, Teil 2: Genetische Horstörungen in HNO 8, 2001, 49, S. 602-617
- 3 Statistisches Bundesamt, www.statistik-bund.de, Januar 2003
- 4 Medicine World-wide, www.m-wv.de/krankheiten/hno/schwerhoerigkeit.html, 13.01.2003
- 5 www.berlinews.de/archiv-2002/1261.shtml, 12.11.2002
- 6 www.medizin.fu-berlin.de/audio/html/HST, 13.01.2003
- 7 www.aerztekammer-berlin.de/10_Aktuelles/18_BERLINER_AERZTE/BAEthemem/05mai02/23GrossetalNeugHoer_Scr.pdf, 12.11.2002
- 8 Berghaus, A. et al.: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, MLP Duale Reihe, Hippokrates 1996, S. 675
- 9 David R. Beier: ENU mutagenesis: a work in progress, Physiological Genomics 11: 111-113, 2002, <http://physiolgenomics.physiology.org/cgi/content/full/11/3/111>
- 10 Kiyoto Kurima et al.: Dominant and recessive deafness caused by mutations of a novel gene, TMC1, required for cochlear hair-cell function, Nature Genetics Volume 30: 277-284, Marz 2002, www.nature.com
- 11 Andrew J. Griffith, Research statement, www.nidcd.nih.gov/research/scientists/griffith.asp
- 12 Sarah Vreugde et al.: Beethoven, a mouse model for dominant progressive hearing loss DFNA36, Nature Genetics Volume 30: 257-258, Marz 2002, www.nature.com
- 13 ENU Mutagenesis Programme, SHIRPA-Protocol, Januar 2003, http://www.mgu.har.mrc.ac.uk/mutabase/shirpa_1.html
- 14 Gross M. et al.: Angeborene Erkrankungen des Hörvermögens bei Kindern, Teil 2: Genetische Horstörungen in: HNO 8, 2001, 49, S. 602-617
- 15 <http://orphanet.infoblogen.fr/data/patho/GB/uk-Usher.html>, 17.12.2002
- 16 <http://musom.marshall.edu/micro/bryda/ourresearchprojects.htm>, 17.12.2002
- 17 Bussoli, T. J. et al.: Localization of the bronx waltzer deafness gene to mouse chromosome 5 in: www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9321462&dopt=Abstract, 23.11.2002

- 18 **Whitlon, D. S. et al.:** Cochlear inner hair cells exist transiently in the fetal Bronx Waltzer
 19 mouse in: *The Journal of Comparative Neurology* 364, März 1996, S. 515-522
 20 **Kumar, N. A. et al.:** The mouse Ames waltzer hearing-loss mutant is caused by mutation of
 21 *Pcdh15*, a novel protocadherin gene in: *Nature Genetics* 27, Januar 2001, S. 99-102
 22 **Di Palma, F. et al.:** Genomic structure, alternative splice forms and normal and mutant alleles
 of *cadherin 23* in: *Gene* 281 (1-2), 2001, S. 31-41
 23 **Research Frontiers:** Newsletter of the Research Grants Council of Hong Kong, China,
<http://www.ugc.edu.hk/RGC/rqcnews5/Pages/EarE.html>, 24.11.2002
 24 **Shuo Dong:** Keith K.H. Leung, Anna L. Pelling, Patrick Y.T. Lee, Anna S.P. Tang, Henry H.Q.
 Heng, Lap C. Tsui, Charles Tease, Graham Fisher, Karen P. Steel, Kathryn S.E. Cheah,
 Circling, deafness, and yellow coat displayed by yellow submarine (*ysb*) and light coat and
 circling (*icc*) mice with mutations on chromosome 3, *Genomics*. 2002 Jun; **79(6):77-84**, PMID:
 12036291 [PubMed-indexed for MEDLINE]
Mouse Genome Informatics: The Jackson Laboratory,
<http://www.informatics.jax.org/searches/linkmap.cgi?chromosome=3&midpoint=16.5&cmrange=1.0&dsegments=1&syntenics=0>, 04.01.2003
Hereditary Deafness Newsletter, Feb. 2000 No. 17,
www.ihr.mrc.ac.uk/hereditary/newsletters/HDNL17.doc, 06-12-2002

Abbildungen:

- Abb. 1 **Gross M. et al.:** Angeborene Erkrankungen des Hörvermögens bei Kindern, Teil 2:
 Genetische Hörstörungen in: *HNO* 8, 2001, 49, S. 602-617
 Abb. 2 **Sarah Vreugde et al.:** Beethoven, a mouse model for dominant progressive hearing loss
DFNA36, *Nature Genetics* Volume 30: 257-258, März 2002, www.nature.com
 Abb. 3 **Sarah Vreugde et al.:** Beethoven, a mouse model for dominant progressive hearing loss
DFNA36, *Nature Genetics* Volume 30: 257-258, März 2002, www.nature.com
 Abb. 4 **Sarah Vreugde et al.:** Beethoven, a mouse model for dominant progressive hearing loss
DFNA36, *Nature Genetics* Volume 30: 257-258, März 2002, www.nature.com
 Abb. 5 **Andrew J. Griffith**, Research statement,
www.nidcd.nih.gov/research/scientists/griffith.asp
 Abb. 6 Probst, F. J. et al.: Correction of Deafness in shaker-2 Mice by an Unconventional Myosin in a
 BAC Transgene in: *Science* 280, 5, 1998, S. 1444-1447,
www.med.umich.edu/hq/EDUCATION/COURSES/HG542/Probst.pdf
 Abb. 7 <http://musom.marshall.edu/micro/bryda/ourresearchprojects.htm>, 17.12.2002
 Abb. 8 <http://www.ndsu.nodak.edu/instruct/mcclean/plsc431/mendel/mendel5.htm>, 04.01.2002
 Abb. 9 Shuo Dong, Keith K.H. Leung, Anna L. Pelling, Patrick Y.T. Lee, Anna S.P. Tang, Henry H.Q.
 Heng, Lap C. Tsui, Charles Tease, Graham Fisher, Karen P. Steel, Kathryn S.E. Cheah, Circling,
 deafness, and yellow coat displayed by yellow submarine (*ysb*) and light coat and circling (*icc*)
 mice with mutations on chromosome 3, *Genomics*. 2002 Jun; **79(6):77-84**, PMID: 12036291
 [PubMed-indexed for MEDLINE]
 Abb. 10 Mouse Genome Informatics, The Jackson Laboratory, 04.01.2003
<http://www.informatics.jax.org/searches/linkmap.cgi?chromosome=3&midpoint=16.5&cmrange=1.0&dsegments=1&syntenics=0>
 Abb. 11 Research Frontiers, Newsletter of the Research Grants Council of Hong Kong, China,
<http://www.ugc.edu.hk/RGC/rqcnews5/Pages/EarE.html>, 24.11.2002
 Tab. 1 **Lorenz B. and Preising M.:** Usher syndrome, Orphanet Encyclopedia, September 2002,
<http://orphanet.infobiogen.fr/data/patho/GB/uk-Usher.html>

Info-Box:

Abbildungen stammen aus:

- **Astrid Viciano Gofferje:** Tinnitus: Klingeln und Rauschen: Geräusche im Ohr machen manche Patienten depressiv, *Focus*, 50-2002, S. 106-107, www.focus.de
- **Junqueira, Carneiro:** Histologie, 4. Auflage, 1996, S. 689, ISBN 3-540-60404-9,