



Published in final edited form as:

HNO. 1998 September ; 46(9): 809–814.

## Hereditäre Schwerhörigkeit in der Türkei

### [Initial experience with the identification of families with hereditary hearing loss in Turkey]

F. Apaydin<sup>1</sup>, M. Pfister<sup>3</sup>, M. Iber<sup>1</sup>, T. Kandogan<sup>1</sup>, S.M. Leal<sup>2</sup>, U. Brändle<sup>3</sup>, O. Cura<sup>1</sup>, and H.P. Zenner<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitäts-HNO-Klinik (Direktor:Prof.Dr.Övünç Günhan),Ege-Universität,Medizinische Hochschule,Bornova-Izmir,Türkei

<sup>2</sup>Laboratory of Statistical Genetics,The Rockefeller University,New York,USA

<sup>3</sup>Universitäts-HNO-Klinik (Direktor:Prof.Dr.Dr.H.P.Zenner),Eberhard-Karls-Universität Tübingen

### Zusammenfassung

Die Häufigkeit von Taubheit im Kindesalter wird heute mit ca.1/2000 angegeben und zu 60% auf genetische Ursachen zurückgeführt; 70% dieser tauben Kinder repräsentieren hierbei nicht-syndromale Hörstörungen. Die Lokalisierung und Identifizierung der zugrundeliegenden Gendefekte sind derzeit Gegenstand aktueller Forschungsprojekte. Entscheidend ist hierbei die klinische Dokumentation von Familien ausreichender Größe mit mehreren Betroffenen und die exakte audiometrische Evaluierung der Familien. Zu diesem Zweck wurden die Krankenakten von 3800 hörgeschädigten Kindern an der HNOKlinik der Ege-Universität in Izmir analysiert und die Studenten zweier Schulen für Hörbehinderte im Raum Izmir untersucht. Ziel war hierbei die Identifikation von Familien mit hereditärer Schwerhörigkeit. Aufgrund dieser Untersuchungen konnten 55 Familien mit nicht-syndromaler und 16 Familien mit syndromaler Schwerhörigkeit identifiziert werden. Innerhalb der Familien mit nichtsyndromaler Schwerhörigkeit waren 12 mit einem autosomal-dominanten, 27 mit einem autosomal-rezessiven und 2 Familien mit einem x-gekoppelten Erbgang vereinbar. In 14 Familien war kein klarer Vererbungsmodus zu erkennen

### Summary

The authors describe a study in progress to identify Turkish families with hereditary hearing loss and isolate possible responsible disease genes. Due to extreme genetic heterogeneity and limited audiological differentiation of hereditary hearing loss, it is necessary to identify large or small families from genetic isolates to locate loci responsible for hearing loss on a chromosome. To accomplish this goal, the medical records of 3800 children were examined at the ENT Clinic of Ege University between 1975 and 1994. All were suspected of having various hearing impairments. Additionally, students from two schools for the hearing impaired in Izmir and Eskisehir,Turkey were examined. To date, 16 families with syndromal deafness and 55 families with non-syndromal hereditary hearing loss involving two or more affected individuals have been

identified and categorized according to the mode of inheritance. The majority (66%) of the non-syndromal families showed an autosomal recessive pattern, 29% an autosomal dominant inheritance and 5% an X-linked mode of inheritance. In the study presented there has been a predominance of affected males versus females and the consanguinity rate was 22%.

### Keywords

Hereditäre Schwerhörigkeit; Konsanguinität

### Keywords

Hereditary hearing loss; Consanguinity; Deafness in Turkey

---

Schwerhörigkeit ist das häufigste sensorische Defizit des Menschen. Die Prävalenz von hochgradiger Schwerhörigkeit und Taubheit im Kindesalter wird heute mit ca. 1/1000 angegeben [9] und in bis zu 60% auf genetische Ursachen zurückgeführt. Die erbliche Schwerhörigkeit soll hierbei hauptsächlich auf einzelne Gendefekte zurückzuführen sein [7,9]; 70% dieser hochgradig schwerhörigen oder tauben Kinder repräsentieren nicht-syndromale Hörstörungen [10]. Innerhalb dieser Gruppe weisen wiederum ca. 75% einen autosomal rezessiven, rund 20% einen autosomal dominanten und etwa 2–3% einen x-chromosomalen Vererbungsmodus auf [3a].

Diese Zahlen variieren jedoch erheblich, da derzeit keine diagnostischen Tests zur Differenzierung der nicht-syndromalen Schwerhörigkeiten vorliegen. Die molekulargenetischen und pathophysiologischen Grundlagen dieser Hörstörungen sind nach wie vor weitgehend unbekannt und die Forschung auf diesem Gebiet ist erschwert durch die ausgeprägte Heterogenität und die schwierige klinisch audiographische Differenzierung dieser Erkrankungen. Schätzungen zufolge sollen mehr als 100 Gene bzw. deren Genprodukte am Hörprozeß beteiligt sein [9].

Zur Lokalisation dieser Gene wird daher seit mehreren Jahren mit Hilfe von Kopplungsanalysen erfolgreich versucht, das jeweilige Krankheitsgen einem Chromosomenbereich (Lokus) zuzuordnen. Derzeit sind 13 Loci mit autosomal-dominantem, 19 mit autosomal-rezessivem und 5 mit x-chromosomalem Vererbungsmodus bekannt [14].

Die rezessiven Hörstörungen weisen hierbei vornehmlich eine hochgradige Schwerhörigkeit auf, welche schon prälingual existiert. Die dominant vererbten Schwerhörigkeiten sind dagegen eher durch einen progredienten, post-lingualen Verlauf gekennzeichnet und die Hörminderung ist weniger ausgeprägt. Der Phänotyp x-chromosomaler Schwerhörigkeiten ist, abhängig vom Geschlecht des Betroffenen, unterschiedlich ausgeprägt. Hemizygoten, männliche Betroffene sind meist stärker betroffen als heterozygoten, weibliche Betroffene in derselben Familie.

Gegenwärtig wird intensiv versucht, weitere große Familien oder mehrere Familien aus geographischen Isolatzen zu identifizieren, um weitere Krankheitsloci und deren Gene zu

identifizieren. Daher war das vorrangige Ziel dieser Studie, das Auffinden von großen Familien mit mehreren Betroffenen in der Türkei, welche potentiell für kopplungsanalytische Untersuchungen geeignet sind.

## Material und Methoden

In den Jahren 1994 und 1995 wurden an der HNO-Klinik der Ege-Universität in Izmir in der Türkei im Rahmen dieser epidemiologischen Studie 3800 Krankenakten von Kindern mit Verdacht auf Hörschädigung ausgewertet. Des weiteren wurden 125 Schüler der Hörgeschädigtenschule in Eskisehir und 265 Schüler der Hörgeschädigtenschule in Izmir untersucht und aktuelle audiometrische Befunde erhoben.

Nach Ausschluß exogener Ursachen für die Hörstörung erfolgte bei Betroffenen mit mehr als einem weiteren erkrankten Familienmitglied die Erfassung der Familiendaten. Hierzu wurde zunächst entsprechend des genehmigten Versuchsprotokolls der Ethikkommission ein Aufklärungsgespräch geführt und anschließend von allen Familienmitgliedern eine Einverständniserklärung eingeholt. Die Studie erfolgte gemäß den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki 1964.

Die audiometrischen Untersuchungen bei Kindern unter 4 Jahren erfolgten mit Hilfe der Verhaltensaudiometrie, der Hirnstammaudiometrie oder der Elektrokocholeographie.

Bei allen anderen Personen wurde neben der Stimmgabeluntersuchung nach Rinne und Weber ein Standard-tonaudiogramm (Frequenzbereich von 250–8000 Hz für Luftleitung, Frequenzbereich 500–6000 Hz für Knochenleitung) erstellt. Bei den Familien mit nachvollziehbarem Vererbungsmodus wurden anschließend Blutproben (30 ml EDTA-Blut) zur DNA-Isolierung und Erstellung von Zelllinien gewonnen.

## Ergebnisse

Im Rahmen der Untersuchung von 3800 Kindern mit Verdacht auf Hörminderung und der Untersuchung weiterer 390 Jugendlicher an Schulen für Hörbehinderte konnten insgesamt 71 Familien mit Verdacht auf hereditäre Schwerhörigkeit identifiziert werden.

Von diesen 71 Familien weisen 16 Familien eine syndromale Schwerhörigkeit und 55 Familien eine nicht-syndromale Schwerhörigkeit auf (Table 1). Die Diagnose der Schwerhörigkeit erfolgte hierbei bei allen Betroffenen in den ersten 5 Lebensjahren. In 56% der Fälle handelte es sich hierbei um männliche und in 44% um weibliche Betroffene. Der Anteil von Familien mit Verwandtschaftsehen betrug 22%.

Innerhalb der 55 Familien mit nichtsyndromaler Schwerhörigkeit waren 12 (29%) mit einem autosomal-dominanten, 27 (66%) mit einem autosomal-rezessiven und 2 (5%) mit einem x-gekoppelten Vererbungsmodus vereinbar. In 7 Familien war der Vererbungsmodus unklar. In 7 weiteren Familien lag eine bilineale Vererbung vor, d.h. daß bei beiden Elternteilen und in deren Familie eine Schwerhörigkeit diagnostiziert wurde und der Vererbungsmodus nicht mehr sicher nachzuvollziehen war.

### Familien mit autosomal-dominantem Vererbungsmodus

In den 12 Familien mit nicht-syndromaler Schwerhörigkeit und autosomal dominantem Vererbungsmuster lag jeweils eine mittel- bis hochgradige sensorineurale Schwerhörigkeit, vornehmlich im Hochtonbereich, vor. Es konnte keine Familie mit kongenitaler Taubheit in dieser Gruppe nachgewiesen werden und die dokumentierten Familien waren nicht verwandt miteinander.

Die Abb. 1 repräsentiert eine autosomal dominante Familie mit 7 betroffenen Familienmitgliedern. Der autosomal-dominante Vererbungsmodus läßt sich hierbei an folgenden Kennzeichen nachvollziehen: ein Elternteil der erkrankten Person leidet ebenfalls unter der Krankheit, beide Geschlechter sind betroffen und jede Generation weist betroffene Familienmitglieder auf.

Die Beobachtung, daß die Erkrankung von beiden Geschlechtern übertragen werden kann, ist an dieser Familie nicht möglich. Aufgrund des dominanten Vererbungsmodus hat jedes Kind im Falle eines erkrankten, heterozygoten Elternteils und eines gesunden Elternteils, ein 50%iges Risiko ebenfalls zu erkranken.

Die Hörminderung in dieser Familie ist charakterisiert durch eine mittelbis hochgradige sensorineurale Schwerhörigkeit, vor allem im Hochtonbereich, sie variiert sowohl zwischen als auch innerhalb der Generationen. Dies läßt sich an den Audiogrammen der Geschwister V:2 und V:1 (eine Generation), und der Personen II:2 und III:6 (2 Generationen) erkennen. Die Zunahme der Hörminderung zwischen der 2. und 3. Generation dieser Familie weist auf eine progressive Hörstörung hin.

### Familien mit autosomal-rezessivem Vererbungsmodus

Die 27 dokumentierten Familien mit nicht-syndromaler Schwerhörigkeit und autosomal-rezessivem Vererbungsmodus weisen audiometrisch alle eine hochgradige Innenohrschwerhörigkeit auf, welche seit der frühen Kindheit besteht. Die Art und Ausprägung der sensorineuralen Hörminderung ist in den 27 Fällen nahezu identisch und läßt sich nicht in Subtypen differenzieren. Die identifizierten Familien stammen aus unterschiedlichen Regionen der Westtürkei und es konnte anamnestisch keine familiären Verbindungen zwischen diesen Familien nachgewiesen werden.

Die Abb. 2 stellt eine der Familie mit autosomal-rezessivem Vererbungsmodus dar. Charakteristisch für diesen Vererbungsmodus ist, daß betroffene Familienmitglieder gewöhnlich Eltern ohne Hörminderung haben. Die Eltern sind daher symptomfreie Überträger der Krankheit. Die Erkrankung tritt bei beiden Geschlechtern auf und ist gehäuft in blutsverwandten Ehen anzutreffen. Das Risiko jedes Kindes, nach der Geburt eines erkrankten Kindes, beträgt hierbei 25%.

Die Familie in Abb.2 weist vier Verwandtschaftsehen auf, erkennbar an den gezeichneten Doppellinien zwischen den Ehepartnern IV:1 und IV:2, IV:5 und IV:6, V:6 und V:3 sowie V:5 und V:4. Die betroffenen Familienmitglieder haben alle eine hochgradige Innenohrschwerhörigkeit, welche schon im frühen Kindesalter diagnostiziert wurde. Außer der Hörminderung bestehen keine weiteren klinischen Symptome.

### x-chromosomaler Vererbungsmodus

In Abb. 3 ist ein Stammbaum mit xchromosomalem Vererbungsmodus gezeigt. Bei x-gekoppelter Vererbung sind beide Geschlechter betroffen, wobei der Phänotyp bei den weiblichen heterozygoten Betroffenen häufig schwächer ist und stärker variiert als bei den männlichen Betroffenen. Das Kind einer erkrankten Mutter hat unabhängig vom Geschlecht ein Risiko von 50% zu erkranken. Ist dagegen der Vater erkrankt, so sind alle Töchter heterozygote Träger dieses Gens und erkranken in unterschiedlichem Ausmaß.

Die männlichen und weiblichen Betroffenen dieser Familie weisen alle eine kombinierte Schwerhörigkeit auf, wobei die Ausprägung schwächer in den weiblichen heterozygoten Familienmitgliedern ist. Die nicht abgebildete Familie mit x-chromosomalen Vererbungsmodus unterscheidet sich von dieser Familie dadurch, daß die männlichen Betroffenen kongenital erblaubt sind, während die heterozygoten Frauen eine Hochtoninnerschwerhörigkeit aufweisen.

### Diskussion

Genetisch bedingte Schwerhörigkeiten können grundsätzlich in syndromale und nicht-syndromale Schwerhörigkeiten unterteilt werden. Die Differenzierung dieser beiden Klassen erfolgt klinisch anhand der HNO-ärztlichen Befunde und eventueller weiterer Befunde auf dem Gebiet der Augenheilkunde, der Kinderheilkunde, der Inneren Medizin sowie der Neurologie. Eine molekulargenetische Diagnostik hereditärer Hörstörungen ist derzeit nur bedingt möglich und beruht nicht zuletzt auf dem limitierten Wissen der molekularbiologischen Grundlagen des Hörprozesses.

Mit Hilfe genetischer Kopplungsanalysen ist es jedoch möglich, an großen Familien mit mehreren Betroffenen einen Locus, in welchem das Krankheitsgen lokalisiert ist, auf einem Chromosom nachzuweisen. Aufgrund dieser Methodik konnten in den letzten 3 Jahren alleine 40 Loci für nicht-syndromale Hörstörungen identifiziert werden.

Daß diese Methode zu einer erfolgreichen Identifikation der entsprechenden Gene und der zugrundeliegenden Mutationen führen kann, läßt sich am Beispiel von Myosin VIIA [5], Connexin 26 [4], dem Diaphanousgen [6] und dem Transkriptionsfaktor POU3FA [3] sehen.

Die Erforschung hereditärer Schwerhörigkeiten ist hierbei erschwert durch die genetische Heterogenität dieser Erkrankungen, deren schwieriger klinischer Differenzierungsmöglichkeiten und der reduzierten Zahl geeigneter Großfamilien in der westeuropäischen Population. Zur Identifikation geeigneter Familien wurden daher an der HNO-Klinik der Ege-Universität in Izmir in der Türkei bis 1996 die Krankenakten von insgesamt 3800 Patienten mit Hörstörungen ausgewertet und 390 Schüler zweier Schulen für Hörbehinderte untersucht. Hierbei konnten 71 Familien mit hereditärer Hörstörung, 16 syndromale und 55 nicht-syndromale, nachgewiesen werden. Diese Zahl weicht nur geringfügig von dem publizierten Wert von 30% für syndromale Hörstörungen [10] ab und kann auf geographischen Unterschieden beruhen.

In den 55 nicht-syndromalen Familien wurde im weiteren eine ausführliche Stammbaumerstellung und eine Unterteilung anhand des Vererbungsmodus vorgenommen.

In 14 Fällen konnte hierbei der Erbgang nicht eindeutig bestimmt werden. In 7 der 14 Fälle waren beide Elternteile sowie Angehörige der beiden Eltern betroffen, so daß eine genaue Zuteilung unmöglich war. Unter den 41 Familien mit nicht-syndromaler Schwerhörigkeit befanden sich 27 Familien (66%) mit autosomal-rezessivem Erbgang, welche zudem eine oder mehrere Verwandtschaftsehen aufwiesen. Der erhaltene Wert entspricht dem angegebenen Anteil der autosomal-rezessiven Fälle in der Literatur [3a]; erwartet wurde allerdings ein höherer Wert, da in der Türkei die Konsanguinität zwischen 12,8 und 30,8% beträgt [13]. Die Konsanguinitätsrate in den Familien unserer Studie entspricht mit 22% nahezu dem Mittelwert von 21% in der türkischen Bevölkerung [13].

Da der Hauptanteil der erblichen Schwerhörigkeiten (70–80%) durch einzelne rezessive Gene vererbt werden soll [9], steigert eine hohe Konsanguinitätsrate das Risiko des Auftretens einer autosomal-rezessiven vererbten Schwerhörigkeit. Eine mögliche Erklärung für den gering erscheinenden autosomal-rezessiven Anteil der Hörstörungen in unserer Studie könnte sein, daß neben den für den Hörverlust verantwortlichen Genen auch weitere Faktoren vererbt werden, welche zu einer höheren pränatalen Letalität führen. Dieser Faktor konnte nicht sicher erfaßt werden. Desweiteren wurden Familien mit einem Betroffenen nicht per se als autosomal-rezessive Familien deklariert. Daher ist die Zahl rezessiver Familien eher konservativ ermittelt. Die Prädominanz von betroffenen Männern in unserer Studie [149 Männer (56%) und 116 Frauen (44%)] könnte auf das selektierte Patientengut (HNOKlinik, Hörbehindertenschule) zurückzuführen sein. Die Werte entsprechen jedoch derer anderer Studien [3a, 15], wobei die Prädominanz der männlichen Betroffenen nach wie vor ungeklärt ist.

Die Variabilität des Phänotyps innerhalb einer Familie war eine weitere Fragestellung dieser Studie und wurde von Connor et al. [2] als gering beschrieben. Dies läßt erwarten, daß der Grad des Hörverlustes in einer Familie bei einem neu erkrankten Mitglied sich annähernd gleich entwickelt wie bei den bereits Betroffenen. Auch in unserer Studie zeigte es sich, daß die Art, Ausprägung und der Verlauf des Hörverlusts in einer Familie sehr ähnlich waren. Nur bei Familien mit x-chromosomalem Vererbungsmodus besteht eine Diskrepanz zwischen weiblichen und männlichen Betroffenen, welcher vermutlich darauf beruht, daß weibliche Betroffene heterozygot bezüglich des Krankheitsgenes sind, im Gegensatz zu den hemizygoten männlichen Betroffenen.

Die klinische Beobachtung, daß Familien mit autosomal-dominantem Vererbungsmodus überwiegend eine progrediente, postlinguale Schwerhörigkeit aufweisen [1, 11, 15], während Familien mit autosomal-rezessivem Vererbungsmodus vornehmlich eine prälinguale, hochgradige Schwerhörigkeit zeigen [8], konnte in dieser Studie ebenfalls beobachtet werden. Als eine mögliche Ursache wird im Falle eines dominanten Vererbungsmodus ein dominant negativer Effekt des Krankheitsgens an den am Hörprozeß beteiligten Strukturen diskutiert. Denn bei einem rezessivem Vererbungsmodus liegt nur das Krankheitsgen vor und kann daher zu einer stärkeren phänotypischen Ausprägung führen. Molekularbiologische Daten zu diesem Modell liegen jedoch nach wie vor nicht vor.

Die Erkennung von Carriern eines Krankheitsgens stellt eine weitere Herausforderung bei der Identifizierung von Familien mit Verdacht auf hereditäre Hörstörung dar. Die Identifikation dieser Personen mittels audiometrischer Verfahren wurde von Anderson et al. [1] als möglich dargestellt; neuere Untersuchungen [8, 15] konnten dies allerdings nicht für Familien mit autosomal-rezessivem Vererbungsmodus bestätigen. Anhand der Daten unserer Studie ist eine Erkennung von Carriern in Familien mit autosomal-rezessivem Vererbungsmodus, zumindest mit den uns zur Verfügung stehenden audiometrischen Methoden, nicht möglich. Daher stehen derzeit nur molekulargenetische Methoden zur Lösung dieser Frage zur Verfügung. Allerdings sollte auf die audiologische Untersuchung der Eltern von schwerhörigen Kindern nicht verzichtet werden, denn bei x-chromosomal vererbten Schwerhörigkeiten [12] können weibliche Carrier (weiblich Heterozygote) häufig durch Hörverluste vornehmlich im Hochtonbereich identifiziert werden. Bei Verdacht auf eine autosomal-dominante Schwerhörigkeit sollte hingegen immer die ganze Familie untersucht werden, da der Phänotyp hier weniger ausgeprägt, aber evtl. progredient ist.

Es besteht berechnete Hoffnung, daß die Erforschung der erblichen Schwerhörigkeiten und deren Gendefekte weitere Einblicke in die Funktion und Pathophysiologie des Hörprozesses in Zukunft erlauben wird. Als besonders vielversprechend erweisen sich hierbei Untersuchungen an großen Familien mit hereditären Hörstörungen in Ländern mit hoher Konsanguinitäts-rate. Daher werden diese Untersuchungen derzeit auf weitere Zentren in der Türkei ausgedehnt. 16

## Acknowledgments

Diese Studie wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft Klinische Forschergruppe HNO Ze 149/6-1, dem IKFZ (Projekt I/B3) und Ze 149/6-2 gefördert. Unser besonderer Dank gilt den Familien in dieser Studie sowie den Direktoren der Gehörlosenschulen von Izmir und Eskisehir für ihre Unterstützung bei den Untersuchungen in ihren Schulen.

## Literatur

1. Anderson H, Wedenberg E (1976) Identification of normal hearing carriers of genes for deafness. *Acta Otolaryngol* 82:245–248 [PubMed: 983683]
2. Connor JM, Ferguson-Smith MA (1984) *Essential medical genetics*. Blackwell, Oxford, pp 25–78
3. de Kok YJ, van der Maarel SM, Bitner-Glindzicz M et al. (1995) Association between X-linked mixed deafness and mutations in the POU domain gene POU3F4. *Science* 267:685–688 [PubMed: 7839145]
- 3a. Fraser GR (1976) *The causes of profound deafness in childhood*. Johns Hopkins University Press, Baltimore
4. Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP et al. (1997) Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* 387:80–83 [PubMed: 9139825]
5. Liu XZ, Walsh J, Tamagawa Y, Kitamura K, Nishizawa M, Steel KP, Brown SD (1997) Autosomal dominant non-syndromic deafness caused by a mutation in the myosin VIIA gene. *Nat Genet* 17:268–269 [PubMed: 9354784]
6. Lynch ED, Lee MK, Morrow JE, Welch PL, Leon PE, King MC (1997) Nonsyndromic deafness DFNA1 associated with mutation of a human homolog of the drosophila gene diaphanous. *Science* 278:1315–1318 [PubMed: 9360932]
7. Marazita ML, Ploughman LM, Rawlings B, Remington E, Arnos KS, Nance WE (1993) Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the U.S. school-age population. *Am J Hum Genet* 46:486–491

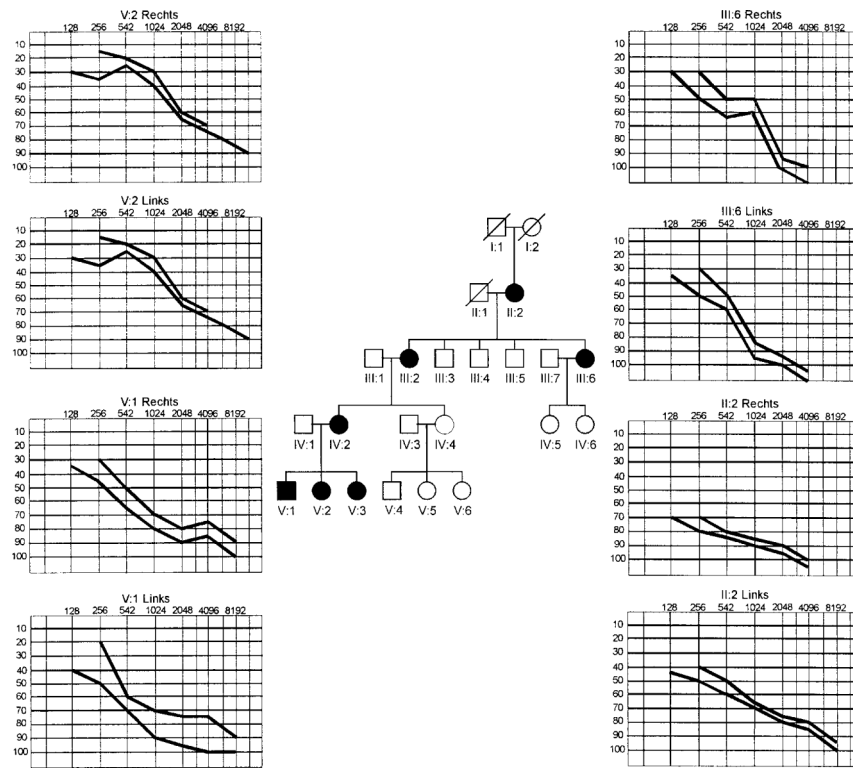


8. Marres HA, Cremers CWRJ (1989) Autosomal recessive nonsyndromal profound childhood deafness in a large pedigree. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115:591–595 [PubMed: 2706105]
9. Morton NE (1991) Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann N Y Acad Sci* 630:16–31 [PubMed: 1952587]
10. Reardon W (1992) Genetic deafness. *J Med Genet* 29:521–526 [PubMed: 1518019]
11. Oeken J, König E (1993) Formen monosymptomatischer hereditärer Schallempfindungsschwerhörigkeiten und Taubheiten im Umkreis von Leipzig. *HNO* 41:301–310 [PubMed: 8365917]
12. Parving A (1978) Reliability of Békésy treshold tracing in identification of carriers of genes for an X-linked disease with deafness. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 85:40–44 [PubMed: 626054]
13. Tunçbilek E, Koç (1994) Consanguineous marriage in Turkey and it's impact on fertility and mortality. *Ann Hum Genet* 58:321–329 [PubMed: 7864588]
14. Van Camp G, Smith RJH (1998) Hereditary hearing loss homepage. World Wide Web URL: <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh.html>
15. Van Rijn PM, Cremers CWRJ (1991) Causes of childhood deafness at a Dutch school for the hearing impaired. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 100:903–908 [PubMed: 1746825]
16. Weil D, Blanchard S, Kaplan J et al. (1995) Defective myosin VIIA gene responsible for Usher syndrome type 1B. *Nature* 374:60–61 [PubMed: 7870171]

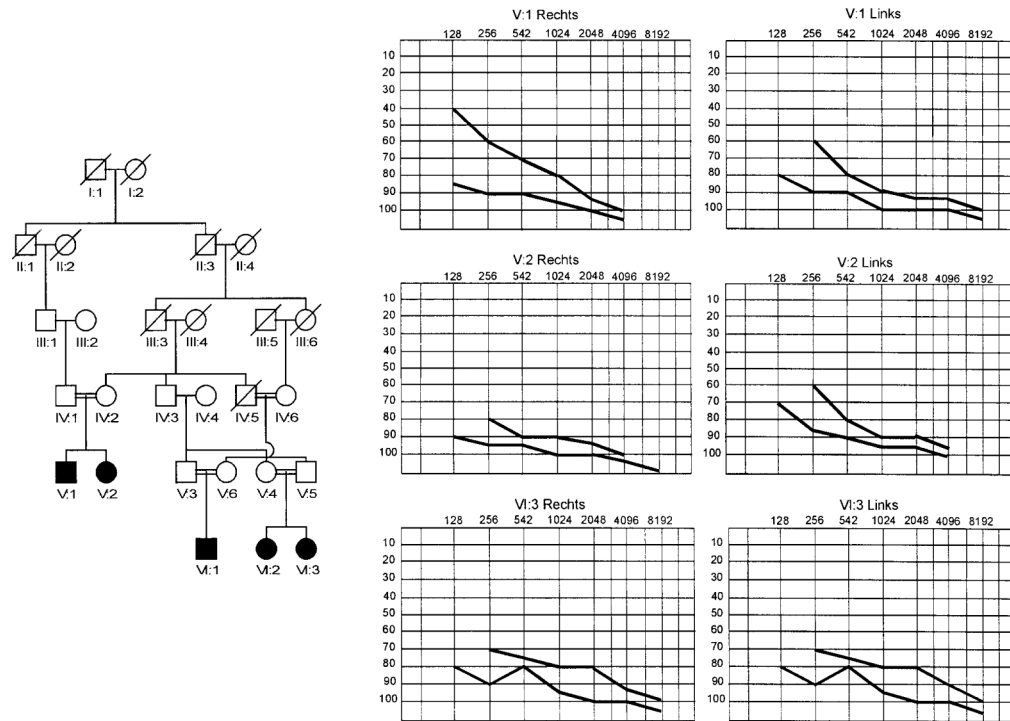


### **Fazit für die Praxis**

Familien mit hereditärer Schwerhörigkeit stellen den Ausgangspunkt für genetische Untersuchungen zur Lokalisation und Identifikation von funktionell wichtigen Genen des Innenohrs dar. Mit Hilfe dieser Ergebnisse wird es in Zukunft möglich sein, Screeningverfahren zur Analyse dieser identifizierten Gene und der zugrundeliegenden Mutationen zu entwickeln und Hinweise auf die biochemischen und physiologischen Grundlagen der Erkrankungen zu erhalten.

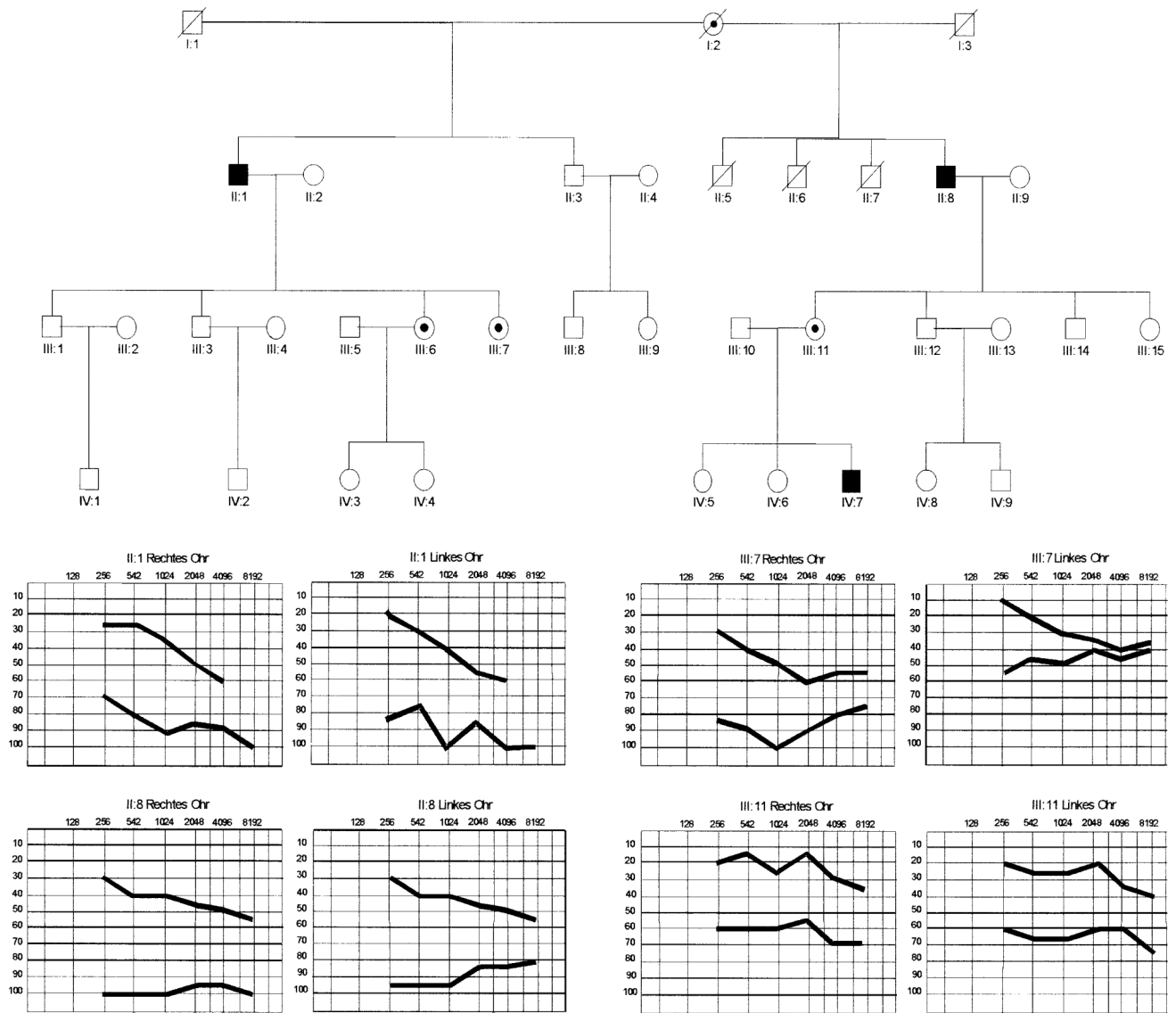


**Abb. 1 ▲.**  
 Autosomal-dominanter Familienstammbaum mit 7 Betroffenen. Die betroffenen Familienmitglieder weisen alle eine mittel- bis hochgradige Innenohrschwerhörigkeit auf und sind *schwarz markiert*. Ein *Quadrat* repräsentiert männliche, ein *Kreis* weibliche Familienmitglieder. Bei den mit *schrägen Strich* markierten Personen handelt es sich um verstorbene Familienmitglieder. Die Audio-gramme sind mit dem Code der jeweiligen Familienmitglieder markiert



**Abb. 2 ▲.**

Autosomal-rezessiver Familienstammbaum mit 5 Betroffenen, erkennbar an der *schwarzen Markierung*. Alle betroffene Familienmitglieder weisen eine hochgradige Innenohrschwerhörigkeit auf, welche schon im Kleinkindalter diagnostiziert wurde. Die Audiogramme von VI:2 und VI:3 sind nicht dargestellt, da in diesen Fällen eine Elektrokocholeographie und BERA durchgeführt wurde. Die *Doppellinien* zwischen 2 Ehepartnern dokumentieren die Verwandtschaftsehe



**Abb. 3 ▲.**

Stammbaum mit x-chromosomalem Vererbungsmodus. Die 3 eingezeichneten männlichen Betroffenen (*schwarzes Quadrat* II:1,IV:und II:8) weisen eine kombinierte Schwerhörigkeit auf. Die für die Erkrankung heterozygoten Frauen (*Kreis mit Punkt*) weisen ebenfalls eine kombinierte Schwerhörigkeit, jedoch mit geringerer Ausprägung auf. Die Person III:15 wurde adoptiert und ist daher kein Carrier

**Table 1**

Anteil der syndromalen und nicht-syndromalen Schwerhörigkeiten

		<i>n</i>
Nicht-syndromal ( <i>n</i> =55,77%)	Autosomal rezessiv	27
	Autosomal dominant	12
	Geschlechtsgebunden x-chromosomal	2
	Unklare Vererbung	7
	Bilineale Vererbung	7
Syndromal( <i>n</i> =16,23%)	Waardenburg-Syndrom	9
	Osteogenesis imperfecta	4
	Branchio-oto-renales-Syndrom	1
	Usher-Syndrom	1
	Alport-Syndrom	1
Total		71