

# Prävalenz und audiologische Profile SLC26A4 Mutationen

W.F. Burke<sup>a,b</sup>, A. Schöner-Heinisch<sup>c</sup>, A. Lesinski-Schiedat<sup>a</sup>, Th. Lenarz<sup>a,b</sup>

HNO-Klinik und Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ)  
der Medizinischen Hochschule Hannover (Direktor: Prof. Th. Lenarz)

## Einleitung

Die Schwerhörigkeit ist das häufigste sensorische Defizit des Menschen. Zwischen 1 und 5 jeder 1000 Neugeborenen leidet an einer Schwerhörigkeit von mindestens 40 dB.<sup>1,2</sup> Mehr als 60 % der angeborenen und in der Kindheit auftretenden Schwerhörigkeiten liegen einer genetischen Ursache zugrunde.<sup>3</sup> Neben der DFNB1 Schwerhörigkeit, sind Mutationen bei dem DFNB4 Locus die zweithäufigste Ursache einer genetischen Schwerhörigkeit.<sup>4</sup>

Das Ziel dieser Arbeit war die Prävalenz von Mutationen des SLC26A4 Gens, das sowohl für die DFNB4 nicht-syndromale Schwerhörigkeit als auch für das Pendred Syndrom verantwortlich ist, in einer großen Kollektiv hörgeschädigten Probanden in Mitteleuropa festzustellen. Außerdem sollte das audiologische Profil dieser Kohort anhand der Reintonaudiometrie und der Click-Brainstem Evoked Response Audiometrie (click-BERA) Untersuchung und die Prävalenz von „Large Ventricular Aqueduct (LVA)“ beschrieben werden.

## Material und Methoden

**Patientenkollektiv:** Unsere Kohorte bestand aus 411 Patienten, wovon 216 weiblich und 195 männlich waren. Das Alter der Patienten bewegte sich zwischen 6 Monaten bis 84 Jahren mit einem durchschnittlichen Alter von 33,1 Jahren und einem Mittelwert von 34,5 Jahre.

**Genetische Analyse:** Nach ausführlicher Aufklärung erfolgte die DNA-Extraktion aus EDTA-Blutproben oder Mundschleimhautabstrichen der Patienten mit dem QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen). Mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) wurden die Exons 6, 8 und 10 des SLC26A4-Gens amplifiziert. Nach der Aufreinigung (ExoSAP-IT (Affymetrix) bzw. Illustra ExoProStar 1-Step (GE Healthcare)) wurden die PCR-Produkte mit dem Big-Dye Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems) in beiden Richtungen (forward und reverse) sequenziert und auf einem 3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems) analysiert. Bei einigen Patienten mit LVA wurde eine anschließende komplette Sequenzierung des SLC26A4 Gens durchgeführt. Die Ergebnisse der Patienten wurden in Allelkombinationsgruppen (Homozygote mutation, Compound Hetrozygote, Simple Heterozygote und Homozygote Wild Type) unterteilt.

**Audiologische Untersuchungen:** Patienten mit ausreichender Compliance wurden mittels Reintonaudiometrie und teilweise auch zzl. Click-BERA untersucht. Bei kleinen Kindern wurde mittels Click-BERA untersucht.

**Radiologische Untersuchungen:** Bei Patienten, die für CI-Versorgung vorgesehen wurden, erfolgte eine Computer-Tomographie oder Digitale Volumen Tomographie des Felsenbeins.

## Ergebnisse

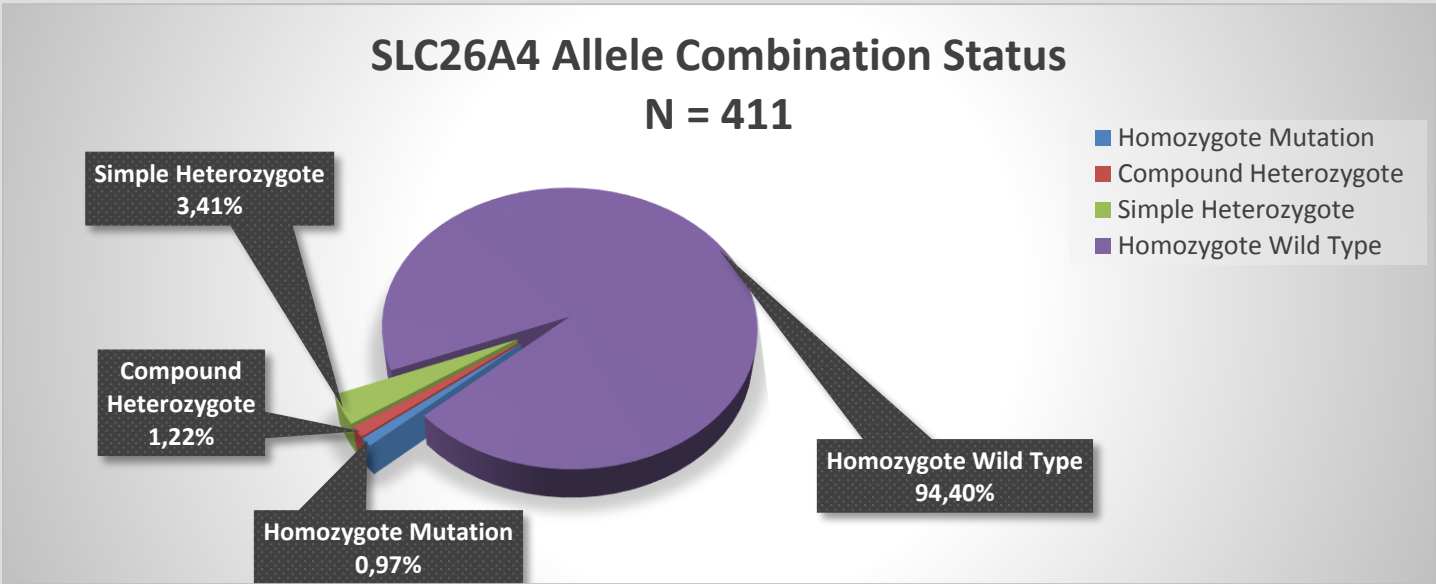


Abbildung 1

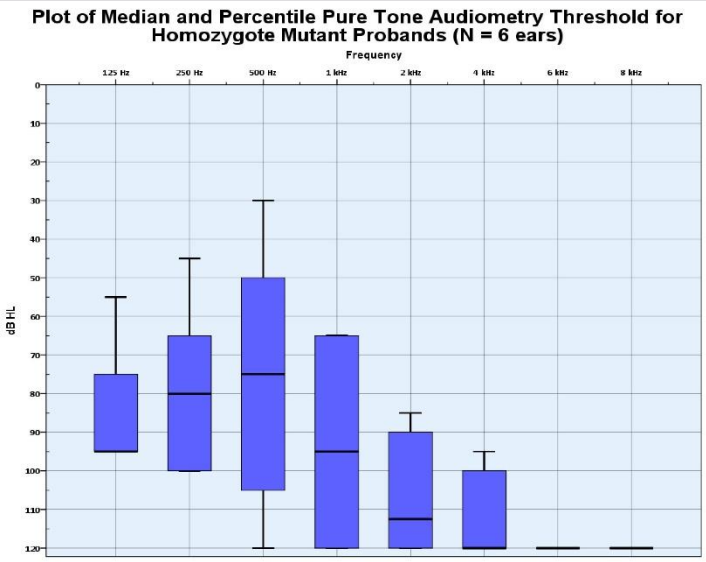


Abbildung 2

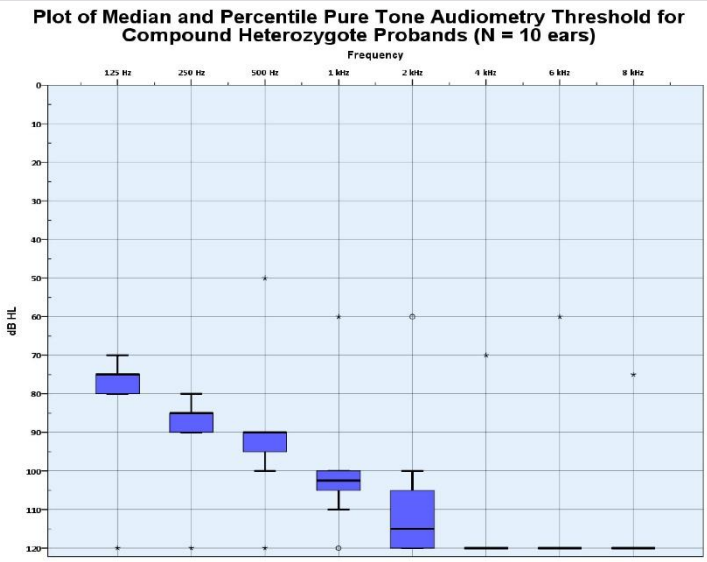


Abbildung 3

Allele 1	Allele 2	Allele Kombinationsstatus
c.1001+1G>A	Wild Type	Simple Heterozygote
c.1001+1G>A	Deletion of Exons 19 and 20	Compound Heterozygote
c.1001+1G>A	Wild Type	Simple Heterozygote
c.1001+1G>A	Wild Type	Simple Heterozygote
c.1172G>A	Wild Type	Simple Heterozygote
c.1226G>A	c.1246A>C	Compound Heterozygote
c.1246A>C	Wild Type	Simple Heterozygote
c.1334T>G	c.707T>C	Compound Heterozygote
c.1334T>G	Wild Type	Simple Heterozygote
c.1334T>G	c.707T>C	Compound Heterozygote
c.1334T>G	Wild Type	Simple Heterozygote
c.397T>A	c.397T>A	Homozygote Mutation
c.412G>T	Wild Type	Simple Heterozygote
c.707T>C	c.707T>C	Homozygote Mutation
c.707T>C	c.707T>C	Homozygote Mutation
c.707T>C	Wild Type	Simple Heterozygote
c.707T>C	Wild Type	Simple Heterozygote
c.707T>C	Wild Type	Simple Heterozygote
c.707T>C	Wild Type	Simple Heterozygote
c.707T>C	c.1246A>C	Compound Heterozygote
c.716T>A	c.716T>A	Homozygote Mutation

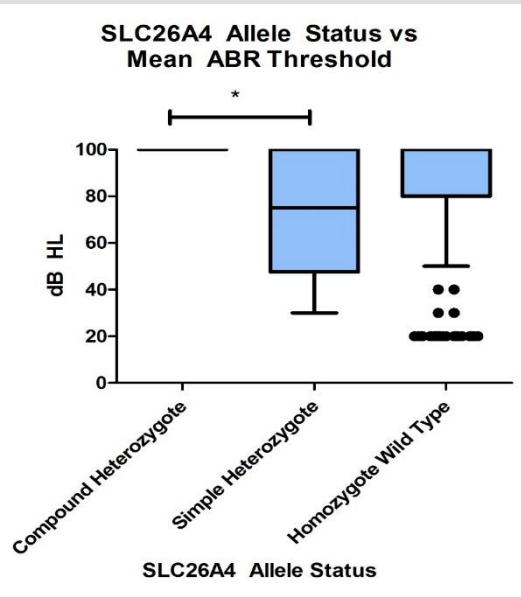


Abbildung 4

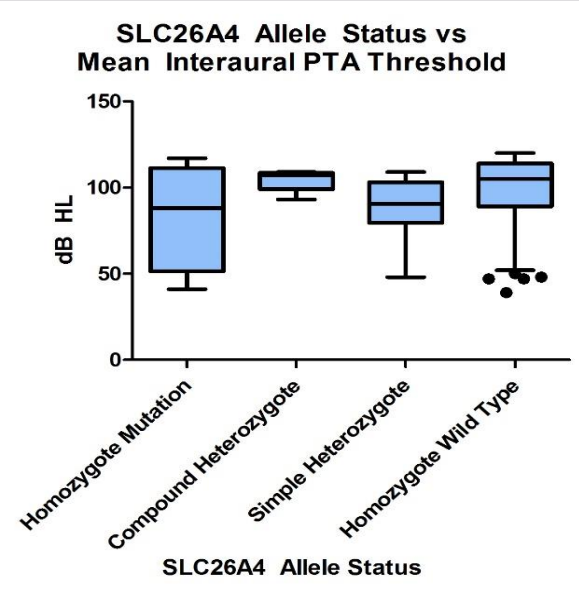


Abbildung 5

## Schlussfolgerung und Diskussion

Die Ergebnisse unserer Analysen zeigten eine biallelische Prävalenz von circa 2,2% (N = 9). Dazu wurden noch 3,4% (N = 14) mit Simple-Heterozygote Status aufgezeichnet. Wir fanden insgesamt 11 unterschiedliche Mutationen, alle wovon bereits beschrieben worden waren. Abbildungen 2 und 3 zeigen die Mittelwert-Tonaudiogramme für die Homozygot-Mutante bzw. Compound-Heterozygote. Die Balken zeigen dabei das IQR mit dem Mittelwert, wobei die Error Bars bezeichnen ein Confidence Interval von 95%. Die Tabelle zeigt die Kombination der beobachteten Mutationen. Abbildungen 4 und 5 demonstrieren die post hoc (LSD) Analyse nach ANOVA der Mean-ABR bzw. Mean-Tonaudiogrammschellen. Hierbei konnte lediglich bei den ABR-Schwellen zwischen den Compound-Heterozygoten und den Simple-Heterozygoten einen signifikanten Unterschied gefunden werden (p = 0,049). Alle der biallelischen Mutanten zeigten ein LVA (9 von 9), vereinbar mit der Literatur. Interessanterweise fanden wir 6 von den 10 Simple Heterozygote Patienten, die CT-Felsenbein-Daten vorhanden hatten, einen LVA aufwiesen. Zusammenfassend konnte eine biallelische Prävalenz von mehr als 2% in unserer Kohorte hörgeschädigter Patienten aufgezeichnet werden. SLC26A4 ist eine der führende Ursachen der kindlichen Schwerhörigkeit. Ein genetisches Screening für Mutationen dieses Gens ist durchaus sinnvoll, weil – anhand unserer Ergebnisse – es erwartet werden kann, dass ein signifikanter Anteil der hörgeschädigten Population Mutationen dieses Gens zeigen werden. Eine genetische Beratung kann dann erfolgen, in der die Familie über das Risiko für weitere Kinder, sowie über die Prognose der Schwerhörigkeit des betroffenen Kindes aufgeklärt werden kann. Weiterhin kann die Anwesenheit Anomalien dieses Gens für die Therapie von Nutzen sein, um die Entscheidung zur CI-Versorgung und das Risiko eines Gushers einzuschätzen.

## Literatur/Quellenangaben

- Mahdieh, N. & Rabbani, B. Statistical study of 35delG mutation of GJB2 gene: A meta-analysis of carrier frequency. *Int. J. Audiol.* **48**, 363–370 (2009).
- Atas, B., Altunhan, H., Eryilmaz, M. A. & Atas, E. Frequency of congenital hearing loss in 43,503 healthy newborn infants in Konya, Turkey. *JPMA-J. Pak. Med. Assoc.* **61**, 727 (2011)
- Bayazit, Y. A. & Y&inodot;lmaz, M. An Overview of Hereditary Hearing Loss. *ORL* **68**, 57–63 (2006).
- Hochmann, J. et al. Prevalence of Connexin 26 (GJB2) and Pendred (SLC26A4) mutations in a population of adult cochlear implant candidates. *Otology & Neurotology*. **31**, 919-922, (2010)