

## **Molekulargenetische Untersuchung der angeborenen Taubheit beim Dalmatiner**

Simone G. **Rak**, Prof. Dr. O. **Distl**, Prof. Dr. I. **Nolte**,  
Prof. Dr. J. **Bullerdiek**

Die GKF fördert ein gemeinsames Projekt des Institutes für Tierzucht und Vererbungsforschung der Tierärztlichen Hochschule Hannover, der Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover und des Zentrums für Humangenetik der Universität Bremen mit dem Titel „Molekulargenetische Untersuchung der kongenitalen Taubheit beim Dalmatiner“.

### **Einleitung**

Die Taubheit beim Hund hat sehr unterschiedliche Ursachen. Zum einen kann sie kongenital, also angeboren sein, zum anderen kann sie aufgrund von exogenen Einflüssen, z.B. Infektion, Trauma, ototoxischen Substanzen oder nach physikalischer Einwirkung, wie z.B. Lärm, auftreten. Weiterhin gibt es beim Hund wie auch beim Menschen die Altersschwerhörigkeit.

Je nach den betroffenen Strukturen des Gehörorgans lassen sich konduktive und sensorineurale Formen der Taubheit unterscheiden. Erstere entstehen durch Störungen im Konduktionsmechanismus im äußeren Gehörgang und im Mittelohr. Konduktive Hörstörungen sind rein peripherer Natur und resultieren in der Regel in einer unvollständigen Taubheit. Ursachen dafür können zum Beispiel chronische Otitis externa oder media, Frakturen von Mittelohranteilen, Tumoren, Agenesie oder Fusion der Gehörknöchelchen sein. Bei der sensorineuralen Taubheit tritt der Hörverlust als Folge von Transduktions- und Transmissionsstörungen in der Cochlea (Gehörschnecke) sowie in peripheren und zentralen Anteilen des Nervus cochlearis auf. Der Hörverlust ist bei dieser Form im allgemeinen vollständig. Neben der erb-

lichen Form können auch eine Otitis interna, Tumoren oder ototoxische Medikamente zur sensorineuralen Taubheit führen.

Die wichtigste Form des Hörverlustes beim Dalmatiner ist der kongenitalen, sensorineuralen Taubheit zuzuordnen.

Kongenitale Taubheiten sind bei vielen Hunderassen bekannt. In größerer Häufigkeit sind neben dem Dalmatiner u.a. die Rassen Bullterrier, Englisch Cocker Spaniel, Englisch Setter, Australian Shepherd, Dobermann und Dogo Argentino betroffen. Die Taubheitsinzidenz ist allerdings bei diesen Rassen im Vergleich zum Dalmatiner geringer.

In einer Studie an Dalmatinern von JURASCHKO (2000) wurden Audiometrie-Ergebnisse und Pedigreeangaben von 1.899 Tieren aus 354 Würfen in 169 Zwingern analysiert. Die Daten stammten aus einem Zeitraum von 1986 bis 1999. 19,7% der Hunde waren von Taubheit betroffen, davon 12,3% einseitig und 7,4% beidseitig. Eine Untersuchung von STRAIN et al. (1992) an 1.031 amerikanischen Dalmatinern ergab eine Inzidenz von 29,7% Tieren mit Hörverlust. 21,6% waren auf einem Ohr und 8,1% auf beiden Ohren betroffen. Eine den deutschen Verhältnissen entsprechende Häufigkeit von 18,4% ermittelten WOOD und LAKHANI (1997) in ihrer Studie bei 1.234 britischen Dalmatinern. Auch hier trat die einseitige Taubheit häufiger (13,1%) auf als die beidseitige Taubheit (5,3%).

Aufgrund der hohen Zahl erkrankter Tiere und aufgrund der Tatsache, daß bei einer großen Zahl von Vater- und Muttertieren Nachkommen mit Hörverlust auftreten, ist die Taubheit bei den Dalmatinern laut F.C.I.-Rassestandard ein zuchtausschließender Fehler. Dementsprechend muß das Hörvermögen aller Hunde, die zur Zucht verwendet werden sollen, mittels der Methode der akustisch evozierten Potentiale (AEP) getestet werden. Trotz dieser strengen Vorschriften kann die kongenitale, sensorineurale Taubheit bei Dalmatinerwelpen immer wieder diagnostiziert werden.

## Pathogenese

Die kongenitale Taubheit ist durch den Untergang bestimmter neuroepithelialer Strukturen des Innenohres (Abb.1) gekennzeichnet. Sie manifestiert sich in der Regel innerhalb der ersten 6–8 Lebenswochen. Histologisch lassen sich Veränderungen im Innenohr bereits bei der Geburt feststellen.

Zuerst setzt eine Degeneration der blutgefäßreichen Zellschicht, der sog. Stria vascularis, ein. Die Funktion der Stria vascularis besteht in der Bildung und Aufrechterhaltung der Ionenzusammensetzung der Endolymphe des Innenohres. Daraufhin kollabiert die Reissnersche Membran und damit der Ductus cochlearis, der häutige Schnecken gang, in dem sich die Rezeptoren für die Gehörwahrnehmung befinden. Anschließend kollabiert der mit dem Schnecken gang in Verbindung stehende Sacculus, welcher ein Bestandteil des membranösen Labyrinth systems des Gleichgewichtsorgans darstellt. Gleichzeitig oder erst mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung kann ein Zellverlust im Ganglion spirale des Nervus cochlearis beobachtet werden.

Das histologische Bild präsentiert sich somit als cochleo-sacculäre Degeneration (Typ Scheibe).

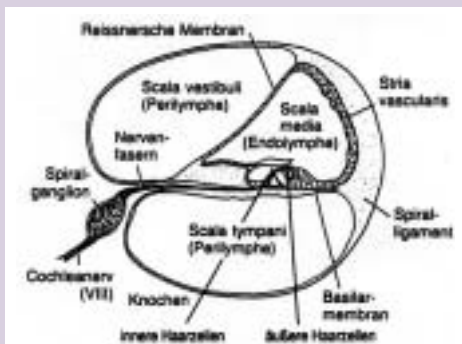


Abb. 1: Schematische Darstellung eines Querschnitts durch die Cochlea des Säugetieres mit Scala vestibuli, Scala tympani und Scala media (Ductus cochlearis).

Modifiziert nach ECKERT (1993)

## Stand der Forschung

Beim Menschen unterscheidet man zwischen syndromischer und nicht syndromischer Taubheit. Letztere tritt als isolierte Krankheit auf und ist nicht mit anderen Symptomen oder Krankheiten vergesellschaftet.

Die kongenitale, sensorineurale, nicht syndromische Taubheit wird beim Menschen von Mutationen verschiedener Gene verursacht. Einige dieser Mutationen führen zu angeborenen Defekten im Innenohr, bei welchen sich das Hörvermögen der betroffenen Kinder in den ersten Lebensjahren zunehmend verschlechtert und aus diesem Grund die Taubheit häufig erst spät diagnostiziert wird. Zur Zeit werden über 60 Genloci beschrieben, die einen ursächlichen Zusammenhang zur kongenitalen, sensorineuralen, nicht syndromischen Taubheit aufweisen. Von etwa einem Drittel dieser Gene sind die DNA-Sequenzen bekannt. Einzelgene für nicht syndromische Taubheit folgen entweder autosomal rezessiven (DFNB), autosomal dominanten (DFNA) oder X-gekoppelten Erbgängen (DFN). Es überwiegen die autosomal rezessiven Erbgänge.

Beim Dalmatiner ergab eine Auswertung mittels komplexer Segregationsanalysen von JURASCHKO (2000), dass ein autosomal rezessives Hauptgen nachweisbar ist, aber die beobachtete Segregation nicht vollständig erklärt. Eine Assoziation zu Pigmentierungsgenorten scheint zu bestehen, da Tiere mit blauer Augenfarbe signifikant häufiger von Taubheit betroffen sind und gleichzeitig Tiere mit Plattenzeichnung weniger oft taub sind. Vergleichbare Veränderungen treten bei dem Waardenburg-Syndrom des Menschen auf. Auch hier liegen wie bei der kongenitalen Taubheit des Dalmatiners Pigmentanomalien in der Haut, den Haaren, den Augen sowie der Stria vascularis aufgrund einer Störung der Melanozytenentwicklung vor. Beim Waardenburg-Syndrom sind vier klinische Subtypen bekannt (WS Typ I-IV), die durch verschiedene Mutationen in den Genen PAX3, EDNRB, EDN3, SOX10 oder MITF hervorgerufen werden.

Von den beim Menschen für die Taubheit verantwortlichen Genen wurde bisher beim Hund lediglich das Gen EDNRB auf Chromosom 22 (CFA22) kartiert (LINGAAS et al., 2001).

## **Forschungsvorhaben**

Da die Homologien auf DNA-Ebene zwischen den Säugetieren, d.h. auch zwischen Mensch und Hund, sehr groß sind, wurden zunächst geeignete menschliche Kandidatengene ausgewählt. Es kommen zum einen Gene autosomal dominanter und autosomal rezessiver Erbgänge in Frage, deren Mutationen zur kongenitalen, sensorineuralen, nicht syndromischen Taubheit führen. Zum anderen sollen die Gene des Waardenburg-Syndroms miteinbezogen werden. Für die bekannten menschlichen Kandidatengene werden aus den einschlägigen Datenbanken cDNA (copy-DNA)-Sequenzen entnommen, für die IMAGE-Klone zur Verfügung stehen. Diese fungieren als Sonden, d.h. die menschlichen cDNA-Fragmente werden radioaktiv markiert, und mit den Filtern einer caninen genomischen Genbank (RPCI-81 BAC Library) hybridisiert. Erhält man durch eine erfolgreiche Hybridisierung positive Signale, können die entsprechenden caninen BAC-Klone den homologen humanen Genen zugeordnet werden. Daraufhin werden diese mittels der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zytogenetisch sowie über ein canines Radiation Hybrid Panel kartiert.

Da die Kandidatengene sehr große DNA-Sequenzen umfassen, sollen intragenische Marker entwickelt werden. Dafür eignen sich hochpolymorphe Tandemwiederholungen von wenigen Basenpaaren (Mikrosatelliten) am besten. Pro Kandidatengen sollen mindestens zwei Mikrosatellitenmarker entwickelt werden. Diese können zu Assoziationsstudien an Familienmaterial eingesetzt werden, um den Satz von Kandidatengenen weiter einzugrenzen. Das Material soll nach Möglichkeit alle Würfe mit betroffenen Welpen der drei deutschen Dalmatinerzuchtvereine sowie die Nachkommen von allen Rüden und Hündinnen, die einen ermittelten Probanden mit Hörverlust aufweisen, um-

fassen. Mit Hilfe der Assoziationsstudie können die Kandidatengene, die eine signifikante Beziehung zu der kongenitalen, sensorineuralen, nicht syndromischen Taubheit aufweisen, herausgefunden werden. Daraufhin ist es möglich, die caninen Kandidatengene molekulargenetisch zu charakterisieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine kausale Bedeutung für die kongenitale sensorineurale Taubheit haben.

Das angestrebte Ziel des Forschungsvorhabens ist die Entwicklung eines molekulargenetischen Testverfahrens für die kongenitale sensorineurale Taubheit beim Dalmatiner, wobei die möglicherweise bestehende genetische Heterogenität mitberücksichtigt wird.

Simone G. **Rak**<sup>(1)</sup>, Prof. Dr. O. **Distl**<sup>(1)</sup>, Prof. Dr. I. **Nolte**<sup>(2)</sup>,  
Prof. Dr. J. **Bullerdiek**<sup>(3)</sup>,

<sup>(1)</sup> Institut für Tierzucht und Vererbungsforschung der Tierärztlichen Hochschule Hannover,

<sup>(2)</sup> Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover,

<sup>(3)</sup> Zentrum für Humangenetik, Universität Bremen