

Auf der Basis zellphysiologischer Untersuchungen wollen Tobias Moser von der **HNO-UNIVERSITÄTSKLINIK GÖTTINGEN** und Forscher vom **MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR BIOPHYSIKALISCHE CHEMIE** den Ursachen von Schwerhörigkeit auf die Spur kommen.

# Wenn Töne ihren Reiz verlieren

„**W**elche Demütigung, wenn jemand neben mir stand und von weitem eine Flöte hörte und ich nichts hörte. Solche Ereignisse brachten mich nahe an den Rand der Verzweiflung: Es fehlte wenig und ich endigte mein Leben selbst. Nur sie, die Kunst, sie hielt mich zurück.“ Diese Zeilen schrieb Ludwig van Beethoven 1802 in einem Brief, dem so genannten Heiligenstädter Testament, an seine Brüder. Der Brief wurde nie abgeschickt und erst nach Beethovens Tod im Jahr 1827 gefunden.

Bereits 1798 treten erste Anzeichen für eine Schwerhörigkeit bei dem Komponisten auf: Er bekommt Ohrgeräusche (Tinnitus) und hört bestimmte Töne schlecht, dann immer mehr Töne überhaupt nicht mehr. Lautes Sprechen und Geräusche erlebt er als Schmerz. Das führt im Jahr 1819 zur vollständigen Ertaubung. Als Beethoven seine große „Durchbruch-Symphonie“, die *Erica*, schreibt, ist er bereits so schwerhörig, dass er sich nicht mehr normal unterhalten kann. Seine Verzweiflung darüber wird deutlich in dem ergebnislosen Versuch, sein Klavierspiel mit einem langen Holzstab zu spüren: Indem er ein Ende des Stabs in den Mund nimmt, während

Die ersten künstlichen Hörhilfen waren ausgehöhlte Tierhörner. Die später hergestellten Hörrohre aus Metall oder Holz ahmten ihre Form nach. Hier sind verschiedene Hörrohre Beethovens abgebildet.

das andere Ende auf dem Klangboden des Klaviers liegt, hofft er, dass die Vibrationen des Klaviers durch den Stab auf seinen Schädelknochen übertragen werden, um auf diesem Umweg das Hörorgan zu erreichen.

## AM ANFANG WAR DAS WORT

Am Beginn des 19. Jahrhunderts hat im Empfinden der Westeuropäer das Sehen dem Hören bereits seinen Rang abgelassen. Mit der Erfindung der Buchdruckerpresse Mitte des 15. Jahrhunderts hat sich unsere Sinneswahrnehmung zu Lasten der Fähigkeit des „(Zu-)Hörens“ verändert.

FOTOS: BEETHOVEN-MUSEUM, BONN

Dabei untersuchen sie vor allem Funktion und Fehlfunktion der Haarzellen im Innenohr. Im Rahmen solcher „Tandemprojekte“ will die Max-Planck-Gesellschaft verstärkt den wissenschaftlichen Austausch zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung fördern.



Seit dem 16. Jahrhundert wird Wissen mehr über das Auge als über das Ohr aufgenommen. Dabei war die Bedeutung des Ohres ursprünglich sehr hoch geschätzt. Dies belegen Mythen und bildliche Darstellungen der alten Kulturen. Aus dem Ägypten der Pharaonen wird überliefert, dass die Ohren damals als Eintrittsstellen für den Lebens- und den Todeshauch gegolten haben. Empfängnis und Geburt durch das Ohr sind aus der europäischen und aus der asiatischen Mythologie überliefert und wurden im Mittelalter zu einem zentralen Bestandteil der christlichen Glaubenslehre. Eines der bekannten antiken Vorbilder für die Geburt durch das Ohr ist die Zeustochter Athene, die ihrem Vater aus dem Kopf gesprungen ist.

Die christliche Überlieferung, wichtiges Fundament der abendländischen Kultur, beruht über Jahrhunderte hinweg im Wesentlichen auf Hörensagen – das Wort Gottes erreicht die Gläubigen über das Ohr. Die heiligen Texte liegen zwar in schriftlicher Form vor, so lange sie aber kaum jemand lesen kann, ist die Vermittlung durch liturgische Gesänge und Predigten erforderlich. Im Zentrum steht also nicht das Bild, sondern das Wort.

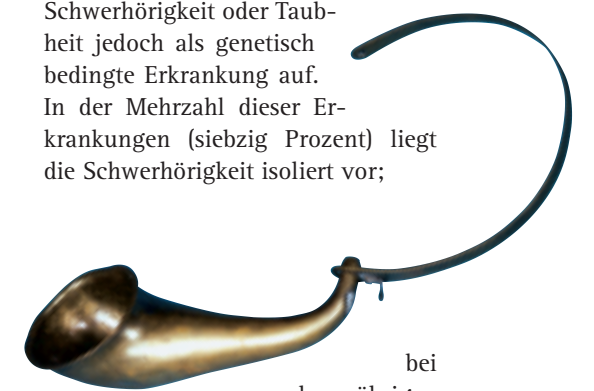
Das hat sich heute vollkommen umgekehrt. Und so ist Blindheit in unserer Gesellschaft eher mit Tragik, Taubheit dagegen eher mit Minderwertigkeit verknüpft; es sei denn, es betrifft einen Beethoven. Den meisten Menschen ist Schwerhörigkeit peinlicher als Fehlsichtigkeit. Für das Image wird eine Brille schon einmal als Attrappe getragen – ein Hörgerät dagegen kaum.

Dabei ist Schwerhörigkeit die häufigste sensorische Behinderung des Menschen: Etwa ein Viertel der Bevölkerung Europas und der Vereinigten Staaten leidet unter Hörproblemen. Vier Prozent der Mitteleuropäer entwickeln vom 45. Lebensjahr an eine Schwerhörigkeit oder Taubheit, bei 15 bis 20 Prozent tritt im Lauf des Lebens eine Hörminderung ein. Nach Schätzungen des Deutschen Grünen Kreuzes leben allein in der Bundesrepublik etwa 12 bis 16 Millionen Menschen mit gravierenden Höreinbußen, also Schwerhörige. Für die Patienten bedeutet dies trotz moderner Hilfsmittel eine erhebliche Benachteiligung.

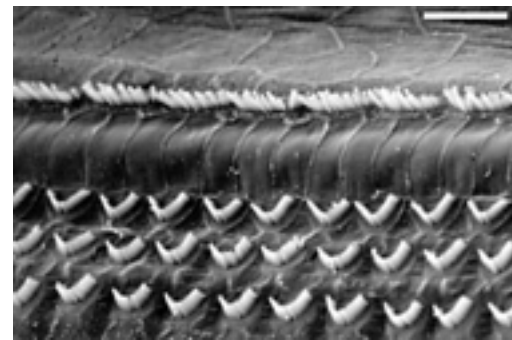
## DIE IDENTIFIZIERUNG VON TAUBHEITSGENEN

Besonders gravierend sind die Auswirkungen einer Schwerhörigkeit, wenn sie schon vor dem Beginn des kindlichen Spracherwerbs be-

steht. Die Sozialisierung des Kindes ist dann erheblich gefährdet. Es ist daher besonders wichtig, solche prälingualen Schwerhörigkeiten frühzeitig zu erkennen, um durch eine geeignete Therapie das korrekte Erlernen der Sprache zu sichern. Wissenschaftler schätzen, dass fünfzig Prozent der prälingualen Schwerhörigkeit auf exogene, also von außen kommende Ursachen wie pränatale Rötelinfection, Mittelohrentzündung oder Traumata zurückzuführen sind. Mit derselben Häufigkeit von fünfzig Prozent tritt Schwerhörigkeit oder Taubheit jedoch als genetisch bedingte Erkrankung auf. In der Mehrzahl dieser Erkrankungen (siebzig Prozent) liegt die Schwerhörigkeit isoliert vor;



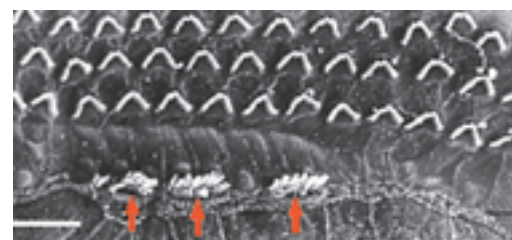
bei den übrigen dreißig Prozent ist sie Teil eines Syndroms, also eines komplexen Krankheitsbildes. Familienuntersuchungen zeigen, dass die überwiegende Mehrheit von siebzig bis achtzig Prozent der nicht-syndromalen Formen der Innenohrschwerhörigkeit autosomal rezessiv



SEM-Aufnahme von der Oberfläche des Corti'schen Organs der Ratte. Normale Organisation mit einer Reihe innerer Haarzellen und drei Reihen äußerer Haarzellen.



Die Abbildung zeigt eine SEM-Aufnahme eines Corti'schen Organs der Ratte nach Behandlung mit einem Aminoglykosid-Antibiotikum. Sichtbar ist der Verlust einzelner äußerer Haarzellen (erkennbar an den fehlenden Haarbündeln) insbesondere in der ersten Reihe.



Innere Haarzellen (i) bei der Maus-Mutante bv/bv. Nur wenige und dazu noch abnormal ausgebildete Haarzellbündel (rote Pfeile) sind vorhanden. Es lassen sich keine Aktionspotentiale ableiten (die Maus ist taub). Die äußeren Haarzellen (o) sind von der Mutation nicht betroffen.

FOTOS: AUFNAHMEN VON MARC LENOIR; "PROMENADE AROUND THE COCHLEA" (URL) VON R. PUJOL, S. BLATRIX UND T. PUJOL, CRIC, UNIVERSITÄT MONTPELLIER, INSERM

vererbt wird, das heißt: Der Gendefekt ist auf einem der Autosomen (kein Geschlechtschromosom) lokalisiert, wird aber, wenn eine intakte Kopie des Gens auf dem vom anderen Geschlechtspartner kommenden Chromosom vorliegt, nicht ausgeprägt – daher die Bezeichnung rezessiv. 10 bis 20 Prozent folgen einem autosomal dominanten und zwei bis drei Prozent einem X-chromosomalen Erbgang. Aufgrund solcher Familienuntersuchungen wird die Zahl der Gene, deren Mutation zu Schwerhörigkeit oder Taubheit führt, auf mindestens 100 geschätzt. 25 dieser Gene haben die Forscher mittlerweile chromosomal lokalisiert. Sie kodieren für sehr unterschiedliche Proteine, so beispielsweise für Bestandteile der „gap junctions“ (Kontaktzonen zwischen den Zellen) oder des Zytoskeletts, für Komponenten der extrazellulären Matrix sowie für verschiedene regulatorische Proteine.

Forscher der Universität Hamburg entdeckten Anfang 1999 zusammen mit ihren Kollegen vom Institut Pasteur in Paris ein Taubheitsgen, das die Bauanleitung für einen Ionenkanal enthält. Dieser ist in den Haarzellen im Innenohr lokalisiert – in den Zellen also, die für die Umwandlung von Geräuschen in elektrische Nervenimpulse notwendig sind. Die Impulse werden anschließend vom Gehirn weiterverarbeitet. Der Funktionsausfall dieses speziellen Kalium-Kanals scheint somit einen essenziellen Mechanismus des Hörens zu stören. Patienten mit Veränderungen in diesem Gen erkranken an einer rasch zunehmenden Schwerhörigkeit, die in der Kindheit oder Jugend beginnt und zur vollständigen Ertaubung führen kann.

### MÄUSE MIT DEFEKTEN HAARZELLEN

Aufgrund der rasanten Entwicklung bei der Identifizierung von Taubheitsgenen seit 1995 sind eine Reihe neuer Forschungsprojekte initiiert worden – unter anderem im

Juni dieses Jahres das „InnenOhr-Labor“ in der HNO-Abteilung von Wolfgang Steiner. Hierbei handelt es sich um ein von der Göttinger Universitätsklinik und der Max-Planck-Gesellschaft gemeinsam gefördertes „Tandemprojekt“, dessen Ziel es ist, Grundlagenforschung möglichst rasch auch für den Einsatz im klinischen Bereich zu nutzen – quasi vom Labor direkt ans Krankenbett. „Ganz so schnell wird es nicht gehen“, sagt Laborleiter Tobias Moser. Mit der so genannten Patch-Clamp-Technik sowie mit optischen Messmethoden wollen seine Mitarbeiter und er zunächst einmal die grundlegenden Eigenschaften der normalen Funktion der Haarzellen im Innenohr beschreiben. Diese Arbeiten sollen dann den Ausgangspunkt für die Untersuchungen am kranken Organ bilden.

Die Forscher profitieren dabei von den schon beschriebenen molekulargenetischen Erkenntnissen, zumal vergleichbare Defekte mittlerweile auch in Genen von Mäusen gefunden wurden, die aufgrund spontaner oder im genetischen Experiment erzeugter Mutation schwerhörig sind. „Es gibt in der Tat einige geeignete Mausmodelle für angeborene Schwerhörigkeit beim Menschen, deren Entstehungsmechanismen noch weitgehend ungeklärt sind“, sagt Moser. Bei der Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Erwin Neher, Direktor der Abteilung Membranbiophysik am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen, werden sich die Klinikforscher zunächst auf die Untersuchung der Haarzellen von Mäusen mit genetisch bedingter Schwerhörigkeit konzentrieren.

Die Haarzellen sind extrem empfindlich und bislang nicht ersetzbar. Etwa 15.000 Haarzellen sitzen im Innenohr auf jeder Seite. Sie empfangen sämtliche von den Ohrmuscheln aufgenommene, durch die Gehörknöchelchen im Mittelohr übertragene und in die Flüssigkeit des

Innenohrs fortgeleitete Schallwellen und wandeln diese in elektrische Impulse um, die dann von zirka 10.000 Nervenfasern weitergegeben werden. Für diese komplexen Analyse- und Kodierungsvorgänge benötigt das Innenohr eine zweitausendstel Sekunde. Jeder auf das Ohr auftreffende Schall, jeder Klang wird in seiner Komplexität registriert, analysiert und transformiert. Wohlgemerkt, es handelt sich hier nicht nur um Sprache oder Musik, sondern um jede Frequenz, jede akustische Schallsensation. Jeder unterschiedliche Schalldruck wird von den Sinneszellen in elektrische Energie übersetzt. Frequenzanalyse und Zeitauflösung werden in kaum vorstellbar kurzer Zeit vollzogen.

### Ein MECHANOELEKTRISCHER WANDLER IM OHR

Die Haarzellen sind Teil des so genannten Corti'schen Organs, das wiederum Bestandteil der Cochlea, der Gehörschnecke ist (Abb. rechts). Die Cochlea besteht aus drei mit Flüssigkeit gefüllten Röhren oder Gängen, die wie ein Schneckenhaus gewunden sind. Sie ist bereits in der 22. Schwangerschaftswoche vollständig ausgebildet und hat zu diesem Zeitpunkt auch schon ihre endgültige Größe erreicht. Alles andere an uns wächst bis zum 17./18. Lebensjahr. Am anderen Ende unseres Lebens, so hat die Sterbeforschung gezeigt, ist es wieder der Hörsinn, der am längsten erhalten bleibt – bis zu einer Stunde nach dem Tod lassen sich im Ohr noch Potenziale ableiten. Auch im Schlaf, in Narkose und im Koma ist das Hören möglich. Unsere Ohren arbeiten rund um die Uhr.

Wie erfolgt die Wandlung mechanischer Signale in elektrische? Wenn das ovale Fenster an der Basis der Cochlea durch die Gehörknöchelchen in Bewegung gesetzt wird, bewegt es sich wie ein Kolben hin und her und erzeugt hydraulische Druckwellen in der Flüssigkeit. Während diese Wellen zur Schnecken Spitze hin und

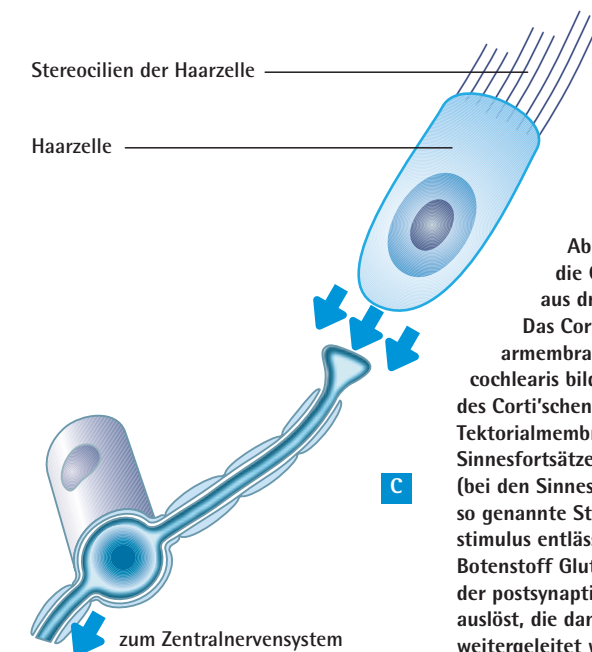
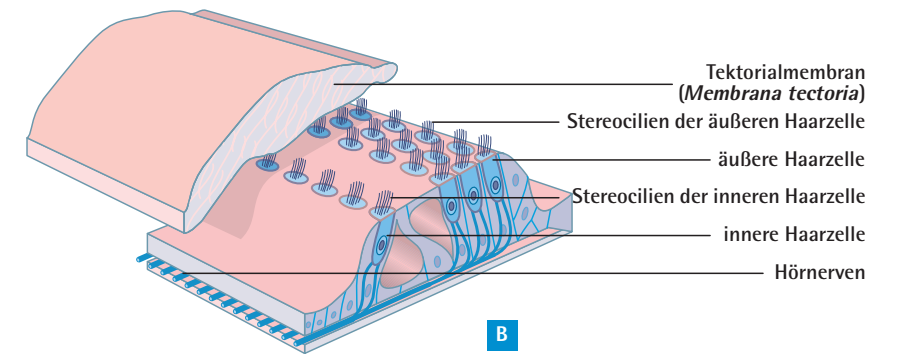
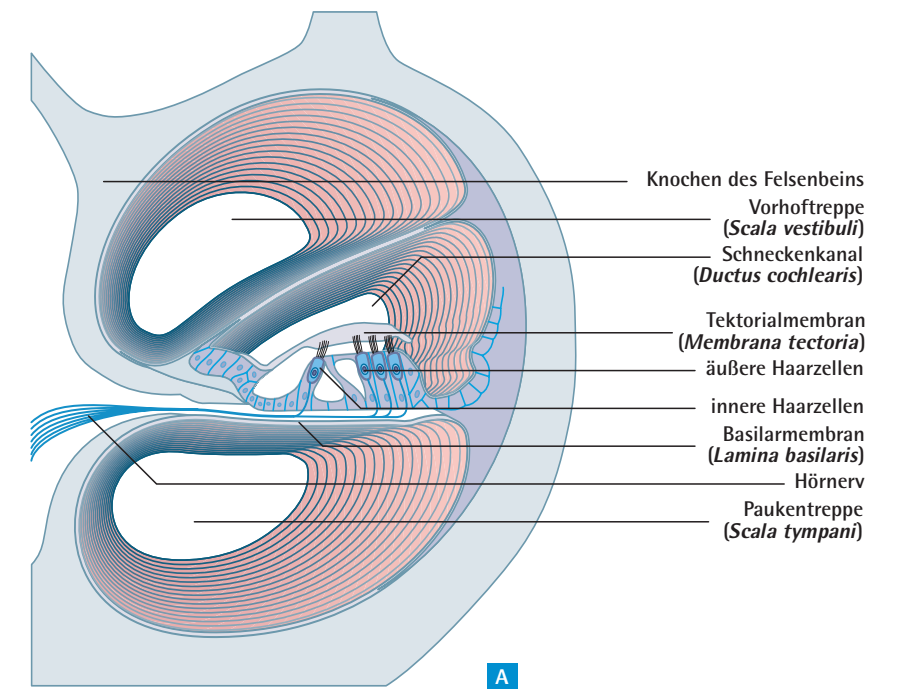
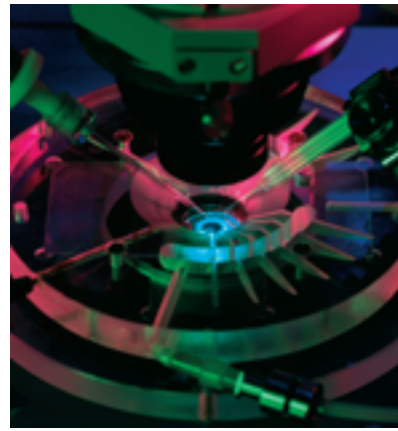


Abb. 5: Ein Querschnitt durch die Cochlea (A) zeigt deren Aufbau aus drei flüssigkeitsgefüllten Gängen. Das Corti'sche Organ liegt auf der Basilarmembran, die den Boden des Ductus cochlearis bildet. Die Haarzellen sind ein Teil des Corti'schen Organs (B). Es wird von der Tektorialmembran bedeckt, in welche die Sinnesfortsätze der Haarzellen hineinragen (bei den Sinnesfortsätzen handelt es sich um so genannte Stereocilien). Nach einem Hörstimulus entlässt die innere Haarzelle den Botenstoff Glutamat (blaue Pfeile), der auf der postsynaptischen Seite Aktionspotentiale auslöst, die dann zum zentralen Nervensystem weitergeleitet werden (C).

zurück laufen, versetzen sie die Wände, die die Gänge voneinander trennen, in wellenförmige Bewegungen. Auf einer dieser Wände, der Basilarmembran, befindet sich das bereits erwähnte Corti'sche Organ. Es hat den ungarischen Wissenschaftler Georg von Békésy 25 Jahre gekostet, das Geheimnis dieses winzigen Organs zu lüften. Er entdeckte, dass die hydraulischen Druckwellen, die durch die Gänge der Schnecke laufen, irgendwo einen Höhepunkt erreichen und auf die Basilarmembran stoßen. Wellen, die von Geräuschen mit hoher Frequenz erzeugt werden, stoßen an der Schneckenbasis auf die Membran, Wellen tieffrequenter Geräusche stoßen an der Spitze darauf. In jedem Fall werden die dort sitzenden Haarzellen relativ zur darüber liegenden Tektorialmembran verschoben und ihre Sinnesfortsätze ausgelenkt. Durch diese Bewegung werden so genannte mechanosensitive Ionenkanäle in der Haarzellmembran geöffnet, und positiv geladene Ionen (Calcium und Kalium) strömen ein. Dies führt zur Depolarisation der Haarzelle und zu einer erhöhten Freisetzung eines chemischen Botenstoffs, der wiederum elektrische Signale in den Nervenzellen auslöst, die mit der Haarzelle in Verbindung stehen.

### MINI-TRANSPORTER IN AKTION

Und genau an dieser Stelle setzen die Untersuchungen von Tobias Moser und seinen Kollegen ein. Denn bis jetzt war wenig bekannt über die präsynaptischen Eigenschaften der inneren Haarzellen (kurz IHCs, inner hair cells, genannt). Das liegt vor allem daran, dass die sehr geringen Durchmesser der Fasern des Hörnervs auf der postsynaptischen, also der Empfängerseite, keine elektrischen Ableitungen zulassen. Was die Klinikforscher zunächst interessierte, waren Informationen über den Umfang und den zeitlichen Verlauf eines Prozesses, der als Exocytose bezeichnet



Patch-Clamp-Messapparatur

net wird. Dabei verschmelzen membranumhüllte Bläschen, so genannte Vesikel, die als Transporter für den chemischen Botenstoff fungieren, mit der präsynaptischen Membran auf der Senderseite. In diesem Fall wird Glutamat freigesetzt und löst auf der Empfängerseite so genannte Aktionspotenziale aus. Da die Haarzellen im Innenohr Informationen über Hörsignale mit Frequenzen bis zu zwei Kilohertz (kHz) übermitteln, müssen sie in der Lage sein, die synaptischen Vesikel vergleichsweise schnell auszuschießen. Umgekehrt müssen sie die Botenstoff-Freisetzung als Antwort auf einen anhaltenden Hörstimulus auch über Stunden aufrechterhalten können. Das setzt voraus, dass sie über sehr effiziente Mechanismen verfügen, um den Pool an Vesikeln immer wieder aufzufüllen.

Nun lassen sich solche Vesikel nicht einfach am Mikroskop abzählen; denn diese winzigen Transporter werden innerhalb kürzester Zeit und in einer ungeheuer großen Zahl mobilisiert. Die Forscher bedienen sich deshalb eines Tricks: Wenn die Vesikel mit der Membran verschmelzen, vergrößert sich deren Kapazität, also ihr Fassungsvermögen für elektrische Ladungen. Dieser Effekt lässt sich – auch wenn er noch so gering ist – elektrisch erfassen. Ein einziges Vesikel erhöht die Membrankapazität um etwa 37 Atto-Farad (das sind  $10^{-18}$  Farad). Die Messungen von Tobias Moser und seinem Kollegen Dirk Beutner haben

ergeben, dass innerhalb der ersten zehn Millisekunden nach Einstrom von Calcium in die Haarzellen des Innenohrs an der präsynaptischen Membran etwa 280 Vesikel ausgeschüttet werden – das entspricht einer maximalen Sekretionsrate von 28.000 Vesikeln pro Sekunde! Diese Flut ebbt jedoch rasch wieder ab – vermutlich, weil der Pool an fusionsbereiten Vesikeln dann erschöpft ist. Im weiteren Verlauf beträgt die Ausschüttung nur noch etwa 9000 Vesikel pro Sekunde.

Die Forscher spekulieren, dass nun unter anderem jene Vesikel fusionieren, die aufgrund ihrer größeren Distanz zu den Ionenkanälen ein schwächeres Calcium-Signal empfangen haben. Darüber hinaus scheint sich der Vesikel-Pool allerdings auch vergleichsweise schnell wieder zu regenerieren – schon nach 85 Millisekunden sind beinahe 40 Prozent der Ausgangspoolgröße wieder erreicht (pro Sekunde werden dem Pool etwa 1200 fusionsbereite Vesikel wieder zugeführt). Es ist eine enorme Transportlogistik, die die Zelle zu bewältigen hat – und die jeden Spediteur in den Schatten stellt. Sie steht, da sind sich die Wissenschaftler sicher, in unmittelbarem Zusammenhang mit den Adaptationseigenschaften des peripheren Hörsystems. Diese spielen eine wichtige Rolle bei der Kodierung komplexer Hörstimuli und sind vermutlich Voraussetzung für die Spracherkennung.

### HÄRCHEN SETZEN HÖRNERV UNTER STROM

Während beim Menschen der Hörsinn bereits im Mutterleib ausgeprägt ist, kommen Mäuse taub auf die Welt. Erst in der zweiten Woche nach der Geburt beginnen sie zu hören. Die Haarzellen des Innenohrs erfahren in dieser Zeit dramatische Veränderungen sowohl in ihren elektrischen als auch in ihren morphologischen Eigenschaften. So wird beispielsweise bei neugeborenen

Mäusen die Exocytose in den Haarzellen des Innenohrs durch Calcium-Aktionspotentiale ausgelöst. Trotz des sehr viel höheren Calcium-Einstroms ist sie jedoch um den Faktor 1,5 niedriger. Die Forscher vermuten, dass Calcium-Einstrom und Vesikel-Ausschüttung zu diesem Zeitpunkt noch nicht effizient miteinander gekoppelt sind. Erst im Zuge des Reifungsprozesses werden Zahl und Anordnung der so genannten präsynaptischen aktiven Zonen optimiert. Auch eine Neuordnung der Calcium-Kanäle in der Membran sowie die molekulare Zusammensetzung der Fusionsmaschinerie könnten solchen Anpassungsprozessen unterliegen. Die spontanen Aktionspotenziale verschwinden mit dem Beginn des Hörens – Calcium-aktivierte Kalium-

Kanäle sorgen dafür, dass in den ausgereiften Haarzellen nur noch graduierte Änderungen im Membranpotenzial auftreten.

Die Forscher um Tobias Moser können noch nicht nachweisen, ob die Aktionspotenziale auch in vivo, also bei den neugeborenen Mäusen auftreten (und nicht nur in den isolierten Haarzellen), und ob der Hörnerv vor dem Beginn des eigentlichen Hörens tatsächlich auf die präsynaptische Freisetzung des Botenstoffs antwortet. Sie wissen allerdings, dass der Ausfall der Aktivität des Hörnervs einen massiven Verlust an Nervenzellen im auditorischen Hörstamm nach sich zieht. Die durch die spontanen Aktionspotenziale ausgelösten Calcium-Oszillationen könnten darüber hinaus eine ganze Reihe zellulärer

Funktionen, zum Beispiel die Genexpression, regulieren.

Noch stehen die Forscher des Göttinger „InnenOhrLabors“ am Anfang ihrer Untersuchungen. „Wir können nicht unbedingt davon ausgehen, dass Störungen in der synaptischen Funktion der Innenohr-Haarzellen Hauptursache bei Schwerhörigkeit sind. Es ist sehr wahrscheinlich, dass auch andere Teilfunktionen der Haarzellen betroffen sind“, sagt Tobias Moser. Deshalb werden er und seine Kollegen ihre Untersuchungen in den kommenden Jahren auch auf die mechanoelektrischen Übertragungsmechanismen, die Regulation der intrazellulären Calcium-Konzentration sowie die im unteren Bereich der Stereocilien gelegenen Ionenkanäle ausdehnen. CHRISTINA BECK