

Die Genetik der nicht-syndromalen Hörstörungen. Der Versuch einer Standortbestimmung und – was kommt jetzt?

Christian Kubisch, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn

Als nicht-syndromale Hörstörungen (NSHL von „Non-Syndromic Hearing Loss“) werden solche Hörstörungen bezeichnet, bei denen es neben der Verminderung des Hörvermögens zu keinen weiteren, mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehenden Symptomen oder Erkrankungen kommt. Demzufolge handelt es sich um eine syndromale Hörstörung (SHL), sobald eine Anomalie und/oder Funktionsbeeinträchtigung eines anderen Organsystems vorliegt, die auf der gleichen Grundstörung wie die Hörminderung beruht. Diese Definitionen klingen – wie viele andere Definitionen im Bereich der Hörstörungen – eindeutig und es erscheint z.B. für diese Klassifizierung einfach, jede Hörstörung einer der beiden sich ausschließenden Kategorien zuzuordnen. Doch eine Vielzahl von Forschungsergebnissen der letzten Jahre hat gezeigt, dass dieser Schein trügt und dass genetisch bedingte Hörstörungen sich häufig einfachen Klassifikationen entziehen. Vielmehr hat sich auch in diesem Gebiet der Genetik bewahrt, dass es sich bei monogenen Erkrankungen nicht um genetisch simple Entitäten handelt, sondern dass Störungen anatomisch und physiologisch komplexer Strukturen und Vorgänge sich auch in einer genetischen Komplexität widerspiegeln. Gerade die monogenen Hörstörungen können hierfür aufgrund verschiedener Faktoren, die hier kurz angerissen werden sollen und sich durch den gesamten Themenschwerpunkt „HNO und Genetik“ ziehen, als Paradigma benutzt werden.

Zuallererst imponiert bei der NSHL eine fast ungläubliche und in ähnlicher Art nur bei der Retinitis Pigmentosa wiederzufindende Heterogenie. Veränderungen in bis zu 100 verschiedenen Genen können Schätzungen zufolge für die Entwicklung einer NSHL verantwortlich sein. D.h. selbst wenn bei einem Patienten eine genetische Hörstörung als nicht-syndromal klassifiziert wird, kann *a priori* nicht festgelegt werden, in welchem Gen die ursächliche Veränderung zu suchen ist. Somit ist eine genetische, auf dem verantwortlichen Gen basierende Klassifikation einer NSHL nicht ohne aufwendige Laboruntersuchungen

möglich. Demzufolge werden sich alle Artikel dieser Ausgabe, die sich mit der NSHL beschäftigen, mit mehreren verschiedenen Genen und/oder Genorten befassen, da noch lange nicht alle ursächlichen Gene bekannt sind.

Auch hinsichtlich der zugrundeliegenden Erbgänge ist die Situation bei der NSHL kompliziert. Bei den monogenen Formen der NSHL sind sowohl autosomale, X-chromosomale als auch mitochondriale Vererbungsmuster bekannt – eine Tatsache, die sich der vorliegende Themenschwerpunkt hinsichtlich der notwendigen Einteilung der Beiträge zunutze gemacht hat. Bei den autosomalen Formen kommen dominante und rezessive Erbgänge vor, wobei auch diese Einteilung nicht immer eindeutig ist. So konnte bereits in mehreren Fällen gezeigt werden, dass verschiedene Mutationen eines einzelnen Gens in unterschiedlichen Familien entweder für einen dominanten oder rezessiven Erbgang verantwortlich sein können. Insofern werden bestimmte Gene sowohl im Beitrag „Autosomal dominante Schwerhörigkeit“ als auch im Artikel „Autosomal rezessive Schwerhörigkeit“ zu finden sein.

Letztlich wird auch die eingangs erwähnte Einteilung in nicht-syndromale und syndromale Hörstörungen immer verschwommener. So sind zahlreiche Gene bekannt, deren Funktionsverlust bzw. -veränderung entweder zu einer syndromalen oder nicht-syndromalen Hörstörung führen kann. Exemplarisch seien hier die mögliche Allelie zwischen bestimmten Formen der NSHL und dem Usher-Syndrom, dem Pendred-Syndrom und dem Wolfram-Syndrom erwähnt. Der Befund der allelischen Erkrankungen bedingt für diesen Schwerpunkt eine thematische Überschneidung von Beiträgen zur SHL und NSHL.

Es ist in den letzten Jahren gelungen, eine große Anzahl von „Taubheitsgenen“ und eine noch größere Anzahl von Taubheitsloci zu identifizieren. Bisher sind 22 autosomale bzw. X-chromosomale Taubheitsgene sowie mehr als 70 Loci für Hörstörungen beschrieben (Stand Januar 2002). Es ist anzunehmen, dass in der näheren Zu-

kunft nahezu alle Loci für Taubheitsgene gefunden sein werden. Somit ist es wahrscheinlich, dass die Identifizierung der meisten Gene für monogene Hörstörungen in den nächsten Jahren gelingen wird, wobei neben der positionellen Klonierung insbesondere der Arbeit mit Mausmutanten mit Hörstörungen und dem Kandidatengenansatz mit spezifisch cochleär exprimierten Genen eine bedeutende Rolle zukommen wird.

Wie zuvor erläutert, erlaubt die Identifizierung von Taubheitsgenen, deren Mutationen zum Bild eines monogenen Erbgangs führen, faszinierende Einblicke in ein komplexes sensorisches System mit komplexen genetischen Grundlagen. Bedeutet dies aber gleichermaßen Fortschritte in der Erkenntnis über eine komplex genetische oder multifaktorielle Erkrankung? Die Antwort ist: Ja und nein. Nein, weil bis jetzt fast ausschließlich Familien mit Hörstörungen mit Mendelschen Erbgängen untersucht wurden und meist Gene identifiziert worden sind, die weltweit nur in wenigen Familien für die Erkrankung verantwortlich sind (mit Ausnahme des Connexin 26-Gens). Ja, weil wir inzwischen wissen, dass die phänotypischen Auswirkungen von Mutationen in Taubheitsgenen je nach genetischer Veranlagung oder bestimmten Umweltfaktoren unterschiedlich sein können. So kann dieselbe Mutation im Connexin 26-Gen selbst innerhalb einer Familie einen unterschiedlich stark ausgeprägten Hörverlust bedingen, die modifizierenden Gene und/oder Umweltfaktoren sind jedoch nicht bekannt. Weiterhin konnte bereits ein dominant wirkender „Modifier-Lokus“ (DFNM1) genetisch kartiert werden, der in der Lage ist, die pathologischen Konsequenzen eines rezessiven Taubheitsgens zu „unterdrücken“. Auch gibt es Befunde hinsichtlich des ursächlichen Zusammenhangs von mitochondrialen Mutationen und Aminoglykosid-induzierten Hörstörungen, die unser Verständnis von der Interaktion bestimmter Taubheitsmutationen mit Umweltfaktoren erweitert. Dies ist insbesondere von Interesse, da dieselben Mutationen auch häufiger bei spät manifesten Hörstörungen aufzutreten scheinen, womit wir bei der komplex

vererbten und häufigen Presbyakusis gelangt wären. Wenngleich ein Mangel an genetisch-epidemiologischen Studien zur Altersschwerhörigkeit besteht, erscheint anhand der durchgeführten Studien und der Befunde aus Tiermodellen offensichtlich, dass die Presbyakusis zumindest z.T. genetisch bedingt ist. In der Identifizierung der genetischen Faktoren, die zu einer Presbyakusis führen, ist eine notwendige und wichtige Erweiterung der genetischen Studien zu Hörstörungen zu sehen, die auch dieses Feld der Forschung vom monogenen zum komplexen Phänotyp bewegen wird. Hierbei erscheint es nur logisch, dass die Gene, die zu monogenen Hörstörungen führen bzw. die mit monogenen Taubheitsgenen interagieren, auch gute Kandidatengene für die Erforschung der komplex vererbten Presbyakusis sind.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Christian Kubisch
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Bonn
Wilhelmstr. 31
D-53111 Bonn
Tel. +49-228-287 2342
Fax +49-228-287 2380
Christian.Kubisch@ukb.uni-bonn.de