

Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Klinik für Audiologie und Phoniatrie, Berlin

## Zusammenfassung

Ca. 30% aller genetisch bedingten permanenten kindlichen Hörstörungen sind syndromal. Die Fortschritte in der Aufklärung der molekulargenetischen Basis dieser Krankheitsbilder eröffnen neue Diagnosemöglichkeiten und langfristig neue Therapieansätze. Sie ermöglichen ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden pathophysiologischen Zusammenhänge, die zu einer Störung der auditorischen Funktion und anderer Organsysteme führen. Es gibt über 400 Krankheitsbilder, die eine Hörstörung und assoziierte Fehlbildungen aufweisen. Einige dieser syndromalen Hörstörungen sind dabei aufgrund ihrer Häufigkeit oder ihres klinischen Verlaufes von besonderer Bedeutung in der klinischen Praxis.

## Schlüsselwörter

Syndromale Hörstörungen, Genetische Hörstörungen

## Genetic hearing impairment – a short overview

### Summary

Nearly 30% of genetic hearing impairments are syndromic. Advances in understanding the basis of molecular genetic of syndromic hearing impairment will outline new diagnostic and therapeutic strategies. Hitherto identified syndromic deafness genes reveal their role in pathological auditory function and other organ systems. There are more than 400 syndromes with hearing impairment and associated anomalies. Some of these syndromes are of great importance because of their prevalence or clinical implications.

### Keywords

Syndromic hearing loss, genetic hearing loss

## Einleitung

Hörstörungen sind eine der häufigsten neurosensorischen Beeinträchtigungen des Menschen überhaupt. Sie können anhand ihres Phänotyps (hereditär mit frühzeitigem oder spätem Beginn, betroffenem Frequenzbereich, syndromal oder nicht-syndromal, Hörstörungsgrad und -typ, uni- oder bilateral, mit oder ohne Vestibularisbeteiligung) oder ihrer Ursache (genetisch, umweltbedingt oder beides) unterschieden werden. Eine Definition der relevanten genetischen und audiologischen Begriffe hat 1996 die European Working Group on Genetic Hearing Impairment erarbeitet, um die Phänotypbeschreibung und Zuordnung von Hörstörungen zu verbessern und zu vereinheitlichen (European Working Group on Genetic Hearing Impairment, 1996). In den meisten Fällen ist die sich im späteren Lebensalter manifestierende Hörstörung eine eher multifaktoriell hervorgerufene Erkrankung, sowohl genetisch als auch durch Umweltfaktoren bedingt. Permanente kindliche Hörstörungen dagegen sind eher monokausal verursacht. Bei den permanenten kindlichen Hörstörungen werden weltweit Prävalenzen zwischen 1:1 000 bis 6:1 000 angenommen. In Deutschland liegt nach Schätzungen anhand der umfangreichen Daten des Deutschen Zentralregisters für kindliche Hörstörungen (DZH) die Prävalenz mit 1,2:1 000 im unteren Bereich (Gross, 2000). Ca. 60 % der kindlichen Hörstörungen sind genetisch bedingt (Morton, 1991) und lassen sich unterteilen in nicht-syndromal (ca. 70 %) und syndromal (ca. 30 %) (Arnos,

Tab 1 Ausgewählte syndromale Hörstörungen und identifizierte Gene

Syndromname (Prävalenz)	Erbgang	Phänotyp	Gen (Protein)	Proteinfunktion
<b>Pendred-Syndrom</b> (1–7.5:100 000 ≤ 10% aller erblichen Hörstörungen)	AR	Hörstörung (100%), radiologische Auffälligkeiten der Kochlea (erweiterter Aquaeductus vestibularis, Mondinidysmorphie) (85%), Hypothyreose (40%), Struma (80%)	<i>PDS</i> (Pendrin)	Chlorid-Jodidtransporter
<b>Usher-Syndrom</b> (2.5–4.5:100 000)	AR	Typ I: (USH 1A-F) Hörstörung, Vestibularisauffälligkeiten, Beginn der Retinopathia pigmentosa in der Kindheit  Typ II: (USH 2 A-C) Hörstörung, keine Vestibularisauffälligkeiten, später Beginn der Retinopathia pigmentosa  Typ III: (USH 3) progressive Hörstörung, variabler Beginn Retinopathia pigmentosa	Usher 1B: <i>MYO7A</i> (Myosin 7A) Usher 1C: <i>USH1C</i> (Harmonin)  Usher 1D: <i>CDH23</i> (Otocadherin) Usher1F: <i>PCDH15</i> (Protocadherin)  Usher 2A: <i>USH2A</i> (USH2A)  Usher 3: <i>USH3</i> (USH3)	Unkonventionelles Myosin  PDZ-haltiges Transmembranprotein Cadherin-ähnliches Protein Cadherin-ähnliches Protein  extrazelluläres Matrixprotein  Transmembranprotein
<b>Branchio-Oto-renal-Syndrom (BOR)</b> (1:40 000)	AD	Hörstörung (90%), präaurikuläre Grübchen (80%), Nierenanomalien (65%) Halsfistel (50%), Ohrmuscheldysmorphien (35%) Gehörgangstenose (30%)	<i>EYA1</i> (EYA1)	Transkriptionsfaktor bei der Entwicklung von Innenohr und bestimmten Nierenzellen
<b>Waardenburg-Syndrom</b> (1:4 000)	AD	Typ I: Hörstörung bilateral (20%) unilateral (15%), Dystopia cantorum (100%), breite Nasenwurzel (90%), Iris-heterochromie (35%), weiße Stirnlocke (30%), frühzeitiges Ergrauen (20%)  Typ II: wie Typ I ohne Dystopia cantorum  Typ III: mentale Retardierung, Skelettanomalien  Typ IV: Typ II und Morbus Hirschsprung	Typ I und III: <i>PAX3</i> (PAX3)  Typ II: <i>MITF</i> (MITF)  Typ IV: <i>EDNRB</i> (Endothelin Rezeptor B) (homozygote Mutation) <i>EDN3</i> (Endothelin 3) (homozygote Mutation) <i>SOX10</i> (SOX10) (heterozygote Mutation)	PAX3, MITF und SOX10 sind Transkriptionsfaktoren, die bei der Entwicklung von Haut, Ohr, Auge, Gesicht, Gliedmaßen und Neuralleiste involviert sind.  Endothelin Rezeptor B und Endothelin 3 spielen eine Rolle im Endothelin-Signalkreislauf
<b>Alport-Syndrom</b> (1:5 000 alle Formen)	AR (15%) XR (80%) AD selten	Sensorineurale Hörstörung, Hämaturie bei progredienter mesangio-proliferativer Glomerulonephritis, Augenanomalien (Lentikonus, Maculapunkte, Fundus albipunctatus)	XR: <i>COL4A5</i> (Kollagen 4 alpha5) AR: <i>COL4A3</i> und <i>COL4A4</i> (Kollagen 4 alpha 3 und 4)	extrazellulärer Matrixbaustein in Kochlea, Auge, Niere
<b>Franceschetti-Syndrom</b> (Treacher-Collins) (1:50 000, 40% familiär, 60% Neumutation)	AD	kombinierte oder sensorineurale Hörstörung, Kolobom am lateralen Teil des Unterlids, antimongoloide Lidachsenstellung, Hypoplasie von Mandibula, Jochbogen, Kieferhöhle; gelegentlich Malformation am Aussen- oder Mittelohr, Mikrognathie,	<i>TCOF1</i> (Treacle)	Kern-Zytoplasma Transportprotein
<b>Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom</b> (1,6 bis 6:1 000 000)	AR	sensorineurale Hörstörung, Reizleitungsstörung am Herzen (Verlängerung der QT-Strecke im EKG, synkopale Anfälle, plötzlicher Herztod)	<i>KVLQT1</i> (KCNQ1) <i>KCNE1</i> (KCNE1)	Komponente von Kaliumkanälen, gestörte Kaliumhomöostase am Innenohr, im Herzen

AD = autosomal dominant  
AR = autosomal rezessiv  
XR = X-gebunden, rezessiv

**Tab 2 Bevorzugte klinische Diagnostik bei ausgewählten Störungsbildern mit kindlicher Hörstörung**

Störungsbild	Bevorzugte klinische Diagnostik
Alport-Syndrom	Urinstatus
BOR-Syndrom	Physikalische Untersuchung, Nieren-Sonographie
Franceschetti-Syndrom	Physikalische Untersuchung: Blickdiagnose
Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom	EKG
Usher-Syndrom	Vestibularisdiagnostik Untersuchung des Augenhintergrundes
Pendred-Syndrom	Depletionstest, Schilddrüsenparameter
Waardenburg-Syndrom	Physikalische Untersuchung

1992). Bei den syndromalen Hörstörungen bestehen zusätzlich zur Beeinträchtigung der auditorischen Sinnesfunktion noch weitere Anomalien. Klinisch hat sich die Zuordnung aufgrund dieser assoziierten Anomalien bewährt. Dabei wird unterschieden nach permanenter Hörstörung in Kombination mit Anomalien an Muskel- und Skelettsystem, Nervensystem, Herz, Augen, Haut- und Hautanhangsgebilden, Urogenitaltrakt, Außenohr und Oropharynx. Eine weitere Gruppe umfasst die Kombination mit metabolischen und endokrinen Störungen. Eine ausführliche Übersicht über syndromale genetisch bedingte Hörstörungen stammt von Gorlin (1995). Die Zahl der Krankheitsbilder mit genetisch bedingten syndromalen Hörstörungen ist enorm. Hörstörungen sind in über 400 verschiedenen genetisch bedingten Syndromen als eine mögliche klinische Manifestation beschrieben, Details sind hierzu über die Datenbank des Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) abrufbar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> Stand 01/2002). In der London Dysmorphology Database (Dysmorphic Human-Mouse Homology Database, Stand 01/2002) sind sogar über 1 000 Syndrome mit otologischer Manifestation aufgeführt.

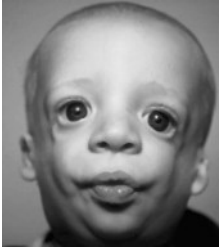
### Molekulargenetik und syndromale Hörstörungen

Die Lokalisation und Identifikation der für syndromale Hörstörungen verantwortlichen Gene begann Anfang des letzten Jahrzehnts und hat sich seitdem rasant entwickelt. Es sind jeweils Gene von Mutationen betroffen, die

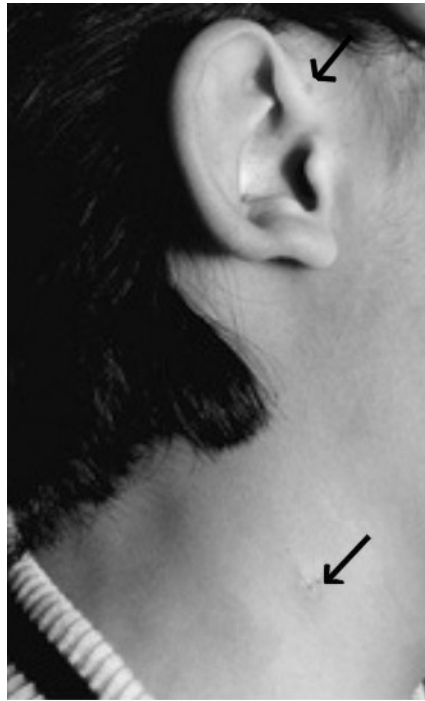
nicht nur in der Cochlea, sondern auch in anderen Geweben eine Funktion haben. Die Aufklärung der molekulargenetischen Basis ermöglicht ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden pathophysiologischen Zusammenhänge von Hörstörungen und damit auch die Entwicklung völlig neuer spezifischer Therapieansätze. Die Einteilung syndromaler Hörstörungen erfolgt zunehmend nicht nur anhand des klinischen Erscheinungsbildes, sondern auch anhand der genetischen Ursachen. So können Mutationen an unterschiedlichen Genen zu gleichen klinischen Syndromen führen. Beim klinisch klassifizierten Usher-Syndrom Typ I (angeborene Hörstörung, Vestibularisauffälligkeiten, Retinopathia pigmentosa in der Kindheit) sind bis dato sechs unterschiedliche Genorte (USH1A – F) lokalisiert und vier unterschiedliche Gene (*MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*) identifiziert worden (van Camp, 2002). Andererseits kann die klinische Variabilität auch bei Mutationen im gleichen Gen groß sein. Eine der vielleicht entscheidenden initialen Forschungsergebnisse dazu war 1992 die Entdeckung, dass Mutationen im *PAX3*-Gen ein Waardenburg-Syndrom (Hörstörung, Pigmentauffälligkeiten, weitere assoziierte Anomalien je nach Subtyp möglich) verursachen und dass Mutationen an unterschiedlichen Genorten den gleichen Phänotyp verursachen können (De Stefano, 1998). Gerade auch die Entdeckung der beim Waardenburg-Syndrom identifizierten Transkriptionsfaktoren (*PAX3*, *MITF*, *SOX10*) hat neue Einblicke in embryonale Entwicklungsabläufe eröffnet.

Transkriptionsfaktoren werden in der frühen Embryonalentwicklung exprimiert. Man nimmt an, dass sie verantwortlich sind, bestimmte Gruppen von Genen an- oder abzuschalten, die während ganz bestimmter Entwicklungsphasen in der Entwicklung spezifischer Zelltypen eine Rolle spielen. So wird beispielsweise das *MITF*-Gen als ein führendes Gen in der Melanozytenentwicklung eingeschätzt, und die Intermediärzellen in der Stria vascularis sind Melanozyten, ohne die kein endokochleäres Potential entsteht. Es sind mittlerweile auch Gene identifiziert, bei denen in Abhängigkeit vom Ort der Mutation und der daraus entstehenden Störung im Proteinprodukt eine syndromale oder nicht-syndromale Hörstörung resultieren kann. Z.B. können Mutationen im *MYO7a*-Gen sowohl ein Usher-Syndrom Typ I als auch eine nicht-syndromale Hörstörung verursachen. Die Gruppe der bekannten hörstörungsverursachenden Gene ist heterogen. Sie kodieren beispielsweise für Kochleakomponenten, Ionenkanäle, Gap Junctions und Myosine. Ihre Identifizierung ermöglicht schon jetzt ein völlig neues Verständnis der normalen und gestörten auditorischen Funktion (Übersichten bei Lalwani, 2000; Tekin, 2001).

In Tab. 1 sind einige ausgewählte Syndrome mit ihrem klinischen Erscheinungsbild und den schon identifizierten Genen aufgeführt. Eine regelmäßig aktualisierte Übersicht zu den Fortschritten bei der Identifizierung von Genen wichtiger syndromaler Hörstörungen bietet die Webseite „syn-dromic hearing impairment“ (van



**Abb 1**  
Typische Facies  
bei Franceschetti-Syndrom  
mit Lidkolobom, Hypoplasie  
von Kieferhöhle und Jochbo-  
gen sowie Ohrmuscheldys-  
morphie



**Abb 2**  
Präaurikuläre und zervikale Fisteln  
(Pfeile) bei Branchio-Oto-Renalem-  
Syndrom

Camp, Hereditary Hearing Loss Homepage, 2002).

#### Diagnostische Empfehlungen bei syndromalen Hörstörungen

Im Deutschen Zentralregister für kindliche Hörstörungen (DZH) sind 9 % (468) von den bisher 5217 gemeldeten permanenten kindlichen Hörstörungen mit Verdacht auf ein bestimmtes Syndrom oder mit Diagnose einer syndromalen Hörstörung erfasst. Die zehn häufigsten an das DZH gemeldeten Syndrome sind nach Anzahl der gemeldeten Fälle Trisomie 21, Waardenburg-Syndrom, Goldenhar-Syndrom, Pendred-Syndrom, Franceschetti-Syndrom, Usher-Syndrom, Pierre-Robin-Sequenz, Mucopolysaccharidosen, CHARGE-Assoziation und BOR-Syndrom. Auffällig ist dabei, dass die Prävalenzen einzelner Syndrome im Patientenkollektiv des DZH zum Teil erheblich unter den Literaturangaben liegen. Beim Alport-Syndrom sind z.B. nur 3 Fälle an das DZH gemeldet worden, nach der Literatur beträgt die Prävalenz aber 1:5 000. Dies ist vermutlich durch die Konzentration auf die Altersspanne bis zum 18. Lebensjahr und durch eine oft unzureichende ätiologische Zuordnung der Hörstörung bedingt. Allein aufgrund der Zahl der verschiedenen Krankheitsentitäten mit permanenten Hörstörungen und der Variabilität der jeweiligen Krankheitsbilder ist der Untersucher mit einer verwirrenden Komplexität von Genen konfrontiert. Dementsprechend ist die Differentialdiagnostik schwierig, zeitaufwendig und bleibt zunehmend spezialisierten Einrichtungen vorbehalten. Auch die Möglichkeit

im molekulargenetischen Labor eine nützliche Mutationsanalyse durchzuführen, hängt zumindest gegenwärtig entscheidend von der genauen Fragestellung bezüglich der angenommenen genetischen Ursache ab. In der täglichen Routine muss man sich, im allgemeinen wegen der hohen Anzahl differentialdiagnostisch relevanter Entitäten auf ein pragmatisches Vorgehen beschränken.

Bei Hörstörungen unklarer Genese und unklarer nicht-syndromaler oder syndromaler Zuordnung hat sich dabei folgendes Vorgehen bewährt:

- Anamneseerhebung zum bisherigen Krankheitsverlauf mit gezielter Befragung nach assoziierten Anomalien auch bei Blutsverwandten. Z.B. vermag der Hinweis auf ein frühzeitiges Ergrauen der Haare (<30 Jahre) bei einem Verwandten der einzige aber entscheidende Hinweis auf ein Waardenburg-Syndrom sein.
- Stammbaumerstellung, um Hinweise zum Vererbungsmodus zu erhalten. Dazu gehört auch die Frage nach Konsanguinität in der Familie.
- Physikalische Untersuchung von Kopf bis Fuß, um nach assoziierten Anomalien zu suchen, die für die Diagnosestellung richtungsweisend sind. Z.B. eine Halsfistel beim BOR-Syndrom (s. Abb.1) oder die charakteristische Facies beim Franceschetti-Syndrom (s. Abb. 2).
- Hörprüfung bei den nächsten Verwandten.

– Abklärung der häufigsten und damit wahrscheinlichsten Ursachen wie z.B. Pendred-Syndrom, Waardenburg-Syndrom und der Störungsbilder, die klinisch aufgrund ihres Verlaufs besonders bedrohlich sind, wie z.B. Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom, Usher-Syndrom mit klinischer Untersuchung (s. Tab. 2). Bei einigen Syndromen ist eine molekulargenetische Diagnostik klinisch verfügbar (Z.B. bei Verdacht auf Waardenburg-Syndrom, Pendred-Syndrom) und entsprechende Labore in Europa kann man z.B. im Internet in folgender Datenbank in Erfahrung bringen: On-line European Directory of DNA diagnostic Laboratories (EDDNAL) <http://www.eddnal.com>.

– Kraniales CT und/oder MRT, um vor allem Fehlbildungen am Innenohr aufzudecken.

Bei der ätiologischen Diagnostik sollte man sich insbesondere auf die Erkennung solcher Syndrome konzentrieren, die aufgrund ihrer Häufigkeit oder ihres Verlaufs besondere Bedeutung im klinischen Alltag haben. Denn die fehlende oder unvollständige ätiologische Abklärung kann u.U. für die Betroffenen nachhaltig ungünstige Folgen haben. So droht beispielsweise bei dem Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom der plötzliche Herztod als Folge einer kardialen Reizleitungsstörung, während bei frühzeitiger Diagnosestellung eine medikamentöse Prophylaxe erfolgen kann. Beim Alport-Syndrom ist die Lebenserwartung

je nach Verlauf der häufig dialysepflichtigen mesangio-proliferativen Glomerulonephritis ebenfalls deutlich beeinträchtigt. Eine frühzeitige ätiologische Abklärung unter Einbeziehung der genetischen Diagnostik und die Einleitung geeigneter therapeutischer Maßnahmen kann sich entscheidend auf die Lebenserwartung und -qualität der Betroffenen auswirken.

### Fazit und Ausblick

Gegenwärtig umfasst die Routine-Diagnostik angeborener Hörstörungen mit Verdacht auf erbliche Ursache eine umfangreiche Anamnese einschließlich Stammbaum-Aufzeichnung, die Hörprüfung der nächsten Verwandten, eine physikalische Untersuchung von Kopf bis Fuß, einige Routine-Laboruntersuchungen sowie wenige Zusatzuntersuchungen.

Durch die molekulargenetischen Erkenntnisse ergeben sich völlig neue Einblicke in die Pathophysiologie genetisch bedingter Hörstörungen, auf deren Basis zukünftig eine differenziertere Diagnostik und neue Therapieansätze entstehen werden. So prognostizierte Steel beispielsweise, dass in 5–10 Jahren preiswerte Genchips zur schnellen Diagnostik häufiger Mutationen bei Hörstörungen zur Verfügung stehen werden und dass in 10 – 20 Jahren Gentherapeutika und/oder Medikamente die Progredienz einer Hörstörung bei Kindern oder Erwachsenen aufhalten können (Steel, 2000).

terminology, definitions and hearing assessment. Second workshop of the European Concerted Action H.E.A.R., Infoletter 2.

Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen jr MM (1995) Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes. Oxford University Press, New York, Oxford.

Gross M, Finckh L, Lange K, Spormann-Lagodzinski ME (2001) Angeborene Erkrankungen des Hörvermögens bei Kindern. HNO 49:602-617.

Morton NE (1991) Genetic epidemiology of hearing impairment. Ann N Y Acad Sci 630:16-31. Review.

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) (Stand 01/2002) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>

Steel KP (2000) Science, medicine, and the future: New interventions in hearing impairment. BMJ 320 (7235):622-5. Review.

Tekin M, Arnos KS, Pandya (2001) Advances in hereditary deafness. Lancet 358 (9287):1082-90. Review.

Tseng CJ, Lalwani AK (2000) Cracking the auditory genetic code: part II. Syndromic hereditary hearing impairment. Am J Otol 21(3):437-51. Review.

van Camp G, Smith RJH (Stand 01/2002) Hereditary Hearing Loss Homepage, <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh/> Syndromic Hearing Impairment

### Korrespondenzadresse

Katrin Lange, Prof. Dr. M. Gross  
Universitätsklinikum Benjamin Franklin  
Klinik für Audiologie und Phoniatrie  
Fabeckstr. 62  
14195 Berlin  
Tel: 030-8445-2435  
Fax: 030-8445-6855  
[phoniatrie@medizin.fu-berlin.de](mailto:phoniatrie@medizin.fu-berlin.de)

### Literatur

Arnos KS, Israel J, Devlin L, Wilson MP (1992) Genetic counseling for the deaf. Otolaryngol Clin North Am Oct 25(5):953-71.

DeStefano AL, Cupples LA, Arnos KS, Asher JH Jr, Baldwin CT, Blanton S, Carey, ML, da Silva EO, Friedman TB, Greenberg J, Lalwani AK, Milunsky A, Nance WE, Pandya A, Ramesar RS, Read AP, Tassabehji M, Wilcox ER, Farrer LA. (1998) Correlation between Waardenburg syndrome phenotype and genotype in a population of individuals with identified PAX3 mutations. Hum Genet. May;102(5):499-506.

Dysmorphic Human-Mouse Homology Database (DHMHD) (Stand 01/2002) <http://www.hgmp.mrc.ac.uk/DHMHD/dysmorph.html>

EDDNAL (on-line European Directory of DNA diagnostic Laboratories) <http://www.eddnal.com>

European Working Group on Genetic Hearing Impairment (1996) Definition of relevant genetic and audiological terms. Study group on