

Monogene und komplex-genetische Formen der Schwerhörigkeit: Der Beitrag der Humangenetik zum Verständnis der Physiologie des Hörens

Kubisch C.

Institut für Humangenetik, Klinikum der Universität zu Köln, Kerpener Straße 34, 50931 Köln, E-mail: christian.kubisch@uk-koeln.de

Strategien der Genidentifizierung bei genetisch bedingten Erkrankungen

Betrachtet man Erkrankungen, die ausschließlich oder zum Teil durch genetische Veränderungen (Mutationen) bedingt sind, so kann man diese in monogene und komplex-genetische Krankheiten unterteilen. Für eine *monogene Erkrankung* gilt, dass eine genetische Veränderung eines einzelnen Gens zum entsprechenden Phänotyp führt. Eine solche Erkrankung folgt innerhalb einer betroffenen Familie einem Mendelschen Erbgang (z. B. autosomal dominant oder autosomal rezessiv). Bei vollständiger Penetranz sind keine weiteren genetischen Faktoren oder Umweltbedingungen notwendig, damit der Phänotyp auftritt. Bei einer *genetisch komplexen Erkrankung* dagegen müssen mehrere genetische Veränderungen in verschiedenen Genen (und meistens noch weitere Umweltfaktoren) zusammenkommen, damit die Erkrankung auftritt. Dies bedeutet auch, dass keine der genetischen Varianten alleine ausreichend ist, die Erkrankung zu verursachen. Jede Variante wird für sich genommen also lediglich zu einer meist nur geringfügigen Risikoerhöhung für die entsprechende Erkrankung führen. Im Stammbaum zeigt sich demzufolge eine familiäre Häufung des Phänotyps, ohne dass jedoch ein Mendelscher Erbgang vorliegt.

Die erfolgreiche *Identifizierung krankheitsverantwortlicher Gene bei monogenen Erkrankungen* in den letzten 10-15 Jahren ist im Wesentlichen durch die Strategie der *Positionellen Klonierung* erfolgt. Diese setzt in einem ersten Schritt die Identifizierung des entsprechenden chromosomalen Genortes (Lokus) voraus. Hierzu ist im Minimalfall eine möglichst große und klinisch gut charakterisierte Familie mit der entsprechenden Erkrankung notwendig, in der mit Hilfe von variablen (polymorphen) Genomabschnitten eine *Kopplungsanalyse* durchgeführt wird. Nachdem der chromosomale Lokus gefunden und möglichst weit eingegrenzt worden ist, beginnt die Suche nach Genen innerhalb dieses chromosomalen Abschnitts, der in der Regel immer noch einige Millionen Basenpaare groß ist. Schließlich werden die dort lokalisierten Gene daraufhin untersucht, ob sie eine Mutation tragen, welche zum Phänotyp innerhalb der entsprechenden Familie führt. Bei diesem Vorgehen ist also *a priori* nichts über die Natur oder Funktion des gesuchten Gens bekannt. Für die kausale Mutation gelten folgende Kriterien: (1) alle Erkrankten tragen die Mutation, während kein gesundes Mitglied der Familie sie zeigt (sog. Kosegregation) und (2) in einem möglichst großen Kontrollkollektiv gleicher ethnischer Abstammung ist diese Veränderung nicht zu finden. Weitergehende funktionelle Analysen sind dann oft in der Lage, den Pathomechanismus der Erkrankung

besser zu erklären. Im Gegensatz zu den Erfolgen bei monogenen Erkrankungen ist die *Suche nach ursächlichen Genen bei komplexen Erkrankungen* lange Zeit relativ frustriert verlaufen und erst in den letzten Jahren ist es gelungen, auch hier erste Erfolge zu erzielen. Aufgrund des enormen Wissenszuwachs durch das Humane Genomprojekt und durch die Entwicklung neuer biostatistischer Methoden steht jedoch außer Frage, dass in den kommenden Jahren auch dieser Bereich der Genetik erfolgreich sein wird und wir die genetischen Grundlagen der genetisch komplexen und häufigen Erkrankungen in Zukunft besser verstehen werden. Hierzu werden ebenfalls genomweite Kopplungsuntersuchungen z. B. in sog. Affected Sib Pairs (betroffene Geschwisterpaare) durchgeführt, wobei im Gegensatz zum oben skizzierten Vorgehen bei monogenen Erkrankungen nicht einzelne Familien sondern parallel Hunderte von Familien zu untersuchen sind. Alternativ und komplementär werden genetische *Assoziationsstudien* in Case-Control Kollektiven durchgeführt, wobei im Wesentlichen sog. SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) in funktionellen Kandidatengenomen oder genomischen Suszeptibilitätsregionen analysiert werden. Diese hier grob skizzierten Vorgehensweisen zur Genidentifizierung werden auch bei genetisch bedingten Hörstörungen eingesetzt.

Häufigkeit, Klassifikation und Erbgänge genetischer Hörstörungen

Störungen des Hörens stellen beim Menschen eine der häufigsten Erkrankungen eines Sinnessystems dar. Obwohl die Angaben über die *Häufigkeit* von Hörstörungen stark variieren und es abhängig von z. B. geographischen Faktoren erhebliche Unterschiede gibt, wird geschätzt, dass ca. 1 von 1000 Kindern von einer kongenitalen Taubheit betroffen ist. Hiervon haben in hoch entwickelten Ländern mindestens 60% eine genetische Ursache, während aufgrund der verbesserten medizinischen Grundversorgung materno-fetale Infektionen oder perinatale Komplikationen als Ursache relativ gesehen seltener werden. Der zweite Altersgipfel von Hörstörungen zeigt sich im fortgeschrittenen Erwachsenenalter: zwischen dem 40. und 50. bzw. zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr zeigen 0.3% bzw. 2.3% der Menschen einen Hörverlust größer 65 dB, wobei die Hörleistung im weniger stark betroffenen Ohr zugrunde gelegt wird. Betrachtet man die Altersgruppe zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr, so liegt sogar bei mehr als 60% der Bevölkerung eine Hörminderung von >25 dB vor. Im überwiegenden Teil der Fälle ist die Altersschwerhörigkeit allerdings nicht monogen sondern multifaktoriell bedingt.

Die genetische Klassifizierung der (monogenen) Hörstörungen berücksichtigt verschiedene Kriterien. So werden z. B. *syndromale von nicht-syndromalen Formen* unterschieden. Bei den syndromalen Formen sind neben der Hörstörung noch weitere Anomalien und/oder Störungen anderer Organsysteme zu finden (z. B. Vorliegen einer Retinitis pigmentosa beim Usher-Syndrom oder einer speziellen Herzrhythmusstörung (Langes QT-Syndrom) beim Jervell und Lange-Nielsen-Syndrom). Mehrere hundert solcher Syndrome sind bekannt. Demgegenüber spricht man von nicht-syndromalen Hörstörungen (NSHL von "Non-Syndromic Hearing Loss"), wenn es neben der Verminderung des Hörvermögens zu keinen weiteren, mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehenden Symptomen oder Erkrankungen kommt. Ca. 70% der frühkindlichen und wahrscheinlich nahezu 100% der spät manifesten Hörstörungen gehören zu den nicht-syndromalen Formen. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Einteilung in nicht-syndromale und syndromale Hörstörungen nicht immer eindeutig ist. So sind inzwischen zahlreiche Gene bekannt, deren Funktionsverlust bzw. -veränderung entweder zu einer syndromalen oder nicht-syndromalen Hörstörung führen kann.

Die monogenen Formen der NSHL folgen in unterschiedlichen Familien verschiedenen *Erbgängen*. Diese Tatsache ist insofern von Interesse, als je nach vorliegendem Erbgang unterschiedliche *Wiederholungswahrscheinlichkeiten* für das Auftreten der Hörstörung bei z. B. weiteren Kindern oder Nachkommen gelten, was im Rahmen einer individuellen Beratung der Familien von entscheidender Bedeutung ist. Es gibt autosomal dominante, autosomal rezessive, X-chromosomal rezessive und mitochondriale Vererbungsmuster innerhalb von verschiedenen Familien. Bei den frühkindlichen Formen der NSHL sind 80 - 85% autosomal rezessiv, ca. 15% autosomal dominant und 1 - 3% X-chromosomal vererbt. Bei den später manifesten Formen ist anzunehmen, dass hier der Anteil der autosomal dominanten und mitochondrialen Formen höher ist. Insgesamt kann vereinfachend gesagt werden, dass die autosomal rezessiven Formen meist schwerer in ihrer klinischen Symptomatik sind und einen Großteil der kongenitalen Fälle ausmachen. Demgegenüber sind die meisten autosomal dominanten Formen durch eine spätere Manifestation und einen progredienten Charakter gekennzeichnet. Auch hinsichtlich der Klassifikation nach vorliegendem Erbgang muss die Einschränkung gemacht werden, dass es inzwischen mehrere Beispiele dafür gibt, dass Mutationen eines Gens zu einer autosomal rezessiv vererbten Hörstörung in einigen Familien führt, während andere Mutationen des selben Gens in anderen Familien zu einer autosomal dominant vererbten Form führen.

Für den häufigen *autosomal-rezessiven Erbgang* gilt, dass bei betroffenen Personen auf den paarig angelegten Chromosomen beide Kopien eines Genpaares „ungünstig“ verändert sind. Beide Eltern tragen das „ungünstig“ veränderte Gen nur auf einem der paarigen Chromosomen. Auf dem anderen Chromosom tragen sie jeweils ein unverändertes Gen, das die „ungünstige“ Veränderung ausgleichen kann. Sie sind daher in der Regel gesund, aber sog. heterozygote Anlageträger. Infolge der zufälligen Kombinationen der mütterlichen und väterlichen Chro-

mosomen bei der Befruchtung liegt das Risiko für ein Anlageträger-Ehepaar, ein Kind mit dieser Erkrankung zu bekommen, bei jeweils 25%. Das Geschlecht spielt bei dieser Vererbung keine Rolle. In diesem Zusammenhang sei noch auf die nicht selten vorkommende Situation hingewiesen, in denen beide Ehepartner eine autosomal rezessive Hörstörung haben, und in der es dann (für die Eltern oft unerwarteterweise) dazu kommt, dass die gemeinsamen Kinder keine Hörstörung besitzen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei der Mutter Veränderungen beider Kopien des paarig angelegten Gens „A“ und beim Vater Veränderungen beider Kopien des paarig angelegten Gens „B“ zu der Hörstörung vorliegen können. Kinder dieses Paares werden von der Mutter eine ungünstig veränderte Kopie des Gens „A“ und vom Vater eine ungünstig veränderte Kopie des Gens „B“ vererbt bekommen. Andererseits werden diese Kinder jedoch vom Vater eine nicht veränderte Kopie des Gens „A“ und von der Mutter eine nicht veränderte Kopie des Gens „B“ erhalten, so dass weder das Gen „A“ noch das Gen „B“ auf beiden Kopien verändert ist. Somit werden die Kinder dieses Paares keine Hörstörung besitzen. Anders ist es, wenn beide Eltern mit einer autosomal rezessiven Hörstörung Veränderungen im selben Gen besitzen. In diesem Fall werden alle Kinder von der identischen Hörstörung betroffen sein.

Genetische Veränderungen bei nicht-syndromalen Hörstörungen

Die NSHL ist durch eine außergewöhnliche genetische *Heterogenie* gekennzeichnet, d. h., dass Veränderungen in unterschiedlichen Genen zu m gleichen Krankheitsbild führen können. Schätzungen zufolge können Veränderungen in bis zu 100 verschiedenen Genen für die Entwicklung der NSHL verantwortlich sein. In den letzten Jahren ist es gelungen, eine Reihe dieser Gene zu identifizieren. Für die Grundlagenwissenschaften bedeutet die Identifizierung der NSHL-Gene eine fast unglaubliche Wissenserweiterung. Der Aufbau des Innenohrs sowie die Physiologie des Hörens sind außerordentlich kompliziert und z. T. nicht abschließend verstanden. Gerade hier gilt, dass die Erkenntnisse aus der genetischen Forschung maßgeblich dazu beitragen, ein detailliertes Bild über die molekularen Grundlagen der Systeme zu erhalten, die sowohl für die spezifische Entwicklung als auch die Funktionsweise des Ohrs notwendig sind. Tatsächlich zeichnen sich auch in genetischen Studien einige der "physiologischen Systeme" und der dazugehörigen Proteine, die wesentlich für das Hören sind, inzwischen klar ab. Hierzu gehören insbesondere (1) die transkriptionelle Steuerung der Innenohrentwicklung, (2) der Energiehaushalt im Innenohr, (3) der spezifische Aufbau der Extrazellulärmatrix im Innenohr und (4) des Zytoskeletts in den sensorischen Haarzellen sowie (5) die endokochleäre Ionenhomöostase. Beispielhaft sollen hier kurz Befunde zum letzten Punkt dargestellt werden: eine maßgebliche Rolle in der Physiologie des Hörens spielt die Endolymph, welche die sensorischen Haarzellen apikal umspült. Diese extrazelluläre Flüssigkeit ist einzigartig hinsichtlich ihrer Ionenkomposition (hohe Kaliumkonzentration) und ihres elektrischen Potentials (stark positiv geladen). Schon kleinere Veränderungen dieser Charakteristi-

ka führen zu einer Abnahme des Hörvermögens bzw. im Falle eines längeren Anhaltens zur irreversiblen Schädigung. Mutationen in Genen, welche an der Aufrechterhaltung dieser Eigenschaften beteiligt sind, resultieren in erblichen Hörstörungen. Insbesondere sind Gene identifiziert worden, die am Recycling des Kaliums nach Aufnahme durch die Haarzellen und an der Kaliumsekretion durch Zellen der Stria vascularis beteiligt sind. Die dabei betroffenen Gene gehören zur Klasse der Connexine einerseits (Connexin 26 (*GJB2*), *GJB6* und *GJB3*) und der spannungsabhängigen Kaliumkanäle (*KCNQ1* und *KCNQ4*, *KCNE1*) andererseits. Mutationen dieser Gene finden sich beim Jervell und Lange-Nielsen-Syndrom und bei verschiedenen Formen der NSHL, wobei den Connexin 26-Mutationen aufgrund ihrer Häufigkeit eine zentrale medizinische Bedeutung zukommt (s. u.).

Klinische Implikationen der genetischen Befunde

Es ist aufgrund der Vielzahl der Gene, die bei Hörstörungen mutiert sein können, offensichtlich, dass eine molekulargenetische "Standardtestung" aller dieser Gene zu differenzialdiagnostischen Zwecken nicht möglich oder sinnvoll ist. Dennoch haben sich in den letzten Jahren durch die molekularen Befunde Fortschritte in der medizinischen Betreuung von hörgestörten Kindern/Familien ergeben. Ist innerhalb einer Familie mit genetisch bedingter Hörstörung die verursachende Mutation identifiziert, ist es mit relativ geringem Aufwand möglich, eine molekulare Diagnostik bei weiteren Familienangehörigen durchzuführen. Im Falle des Vorliegens einer Mutation bei einem noch nicht betroffenen Familienmitglied oder z. B. einem Säugling eröffnen sich Möglichkeiten frühzeitiger therapeutischer und pädagogischer Maßnahmen, welche zu einer optimierten medizinischen Versorgung des Patienten führen können. Weiterhin ermöglicht die Aufklärung des zugrunde liegenden Erbgangs eine gezielte humangenetische Beratung hinsichtlich der Wiederholungsrisiken der Erkrankung. Ein Vorteil des genetischen Nachweises einer NSHL besteht weiterhin in der Tatsache, dass in einem solchen Fall auf weitere z. T. invasive und belastende Untersuchungen zum Ausschluss syndromaler Formen verzichtet werden kann. Es muss jedoch gesagt werden, dass die Identifizierung der genetischen Veränderung innerhalb einer Familie mit erblicher Hörstörung z. T. nur in einem geringen Anteil gelingt. Dies liegt einerseits daran, dass nicht alle ursächlichen Gene bekannt sind und dass andererseits die Suche nach Veränderungen in den bekannten Genen oft schwierig ist und häufig erfolglos bleibt. Dennoch gibt es einen Befund, der hinsichtlich der molekulargenetischen Diagnostik der NSHL von besonderer praktischer Relevanz ist.

Das Connexin 26 (*GJB2*)-Gen

Es konnte gezeigt werden, dass Mutationen im *GJB2*-Gen zu einer autosomal rezessiven (oder relativ selten auch dominanten) Hörstörung führen. Die besondere klinische Bedeutung beruht darauf, dass Veränderungen in diesem Gen trotz der extremen Heterogenie der NSHL in einigen Populationen für bis zu 50% der Fälle der autosomal rezessiven Hörstörungen verantwortlich sind. In

Deutschland scheint der Anteil der *GJB2*-bedingten Hörstörungen mit ca. 15-20% geringer zu sein, dennoch ist auch hier davon auszugehen, dass es sich bei diesem Gen um das am häufigsten veränderte NSHL-Gen handelt. Darüber hinaus ist eine der ursächlichen Veränderungen, die sog. 35delG (auch als 30delG bezeichnete) Mutation besonders häufig. Diese Mutation ist in verschiedenen Populationen (gerade des mediterranen Raums) in 70 - 85% der Fälle zu finden. Sie hat z. B. in Italien eine Heterozygotenfrequenz von ca. 1:31, womit die 35delG Mutation eine der häufigsten krankheitsverursachenden Genveränderungen überhaupt ist. Die Befunde beim *GJB2*-Gen eröffnen neue Möglichkeiten in der Diagnostik der erblichen NSHL, insbesondere drei Faktoren machen dabei eine relativ wenig aufwendige molekulare Diagnostik möglich: (1) die Protein-kodierende Region besteht aus nur einem Exon, (2) bestimmte Mutationen sind sehr häufig, was die Etablierung eines effektiven Testsystems ermöglicht und (3) für die autosomal rezessiven Formen scheint mit *GJB2* das häufigste NSHL-Gen identifiziert zu sein. Von speziellem medizinischen Interesse könnte auch sein, dass es erste Hinweise darauf gibt, dass Kinder mit einer *GJB2*-bedingten Hörstörung möglicherweise besser auf die Therapie mit einem Cochlea-Implantat reagieren, so dass die molekulare Testung ggf. ein wichtiger prognostischer Faktor sein könnte. Diese Befunde müssen jedoch zuerst noch in größeren Kollektiven unabhängig bestätigt werden. Einschränkend muss hinsichtlich der molekularen Diagnostik noch erwähnt werden, dass allein aufgrund des Testergebnisses keine sichere individuelle Vorhersage über das Ausmaß der Hörstörung möglich ist, da selbst bei identischer Mutation eine deutliche klinische Variabilität auftreten kann.

Molekulare Grundlagen der komplex genetischen Hörstörungen

Wenngleich ein Mangel an validen genetisch-epidemiologischen Studien zur Altersschwerhörigkeit oder zu Lärm-induzierten Hörstörungen besteht, erscheint anhand der wenigen durchgeführten Studien und der Befunde aus Tiermodellen offensichtlich, dass auch diese Formen zumindest z. T. genetisch bedingt ist. Im überwiegenden Teil der Fälle ist die Altersschwerhörigkeit allerdings nicht monogen sondern genetisch komplex oder multifaktoriell bedingt. Hinsichtlich der Aufklärung dieser beim Menschen bis jetzt nicht bekannten genetischen Prädispositionsfaktoren spekuliert man, dass insbesondere die Gene, die monogene Hörstörungen verursachen, gute Kandidatengene für die Presbyakusis sind, wodurch der Erforschung der frühkindlichen Formen auch im Hinblick auf die Volkserkrankung „Altersschwerhörigkeit“ eine große Bedeutung zukommt. Eine erste Bestätigung dieser These gelang kürzlich zumindest im Mausmodell, indem gezeigt werden konnte, dass ein funktionell wirksamer Polymorphismus im Cadherin 23-Gen, das im Falle eines kompletten Funktionsausfalls zur kongenitalen Taubheit bei der Maus führt, für eine Prädisposition zur Altersschwerhörigkeit bei verschiedenen Mausstämmen verantwortlich ist und es ist somit anzunehmen, dass in den nächsten Jahren auch entsprechende Presbyakusis-Gene des Menschen gefunden werden.