

Hintergrundinformationen zu Hörstörungen

Die nicht-syndromalen genetischen Hörstörungen (*nonsyndromic hearing loss*, NSHL) können durch Mutationen in zahlreichen einzelnen Genen verursacht werden. Sie folgen bei 75-80% der Fälle einem autosomal rezessiven, bei 15-20% einem autosomal dominanten und bei 2-5% einem X-chromosomalen Erbgang. Bei etwa 1-2% liegen mitochondriale Mutationen vor. Aktuell sind über 100 Gene bekannt, die zu Hörstörungen führen, von denen die meisten nur einen sehr geringen Anteil zur Diagnosestellung (unter 1%) beitragen. In der genetischen Diagnostik lassen sich Hörstörungen in prälinguale (oft autosomal rezessive (AR) Vererbung) und postlinguale (oft autosomal dominante (AD) Vererbung) sowie in syndromale und nicht-syndromale Hörstörungen einteilen. Manche der generell seltenen syndromalen Hörstörungen (wie z.B. das Usher-Syndrom) können im frühen Krankheitsverlauf dem Bild einer nicht-syndromalen Hörstörung entsprechen, wenn eine weitere Organbeteiligung erst zu einem späteren Zeitpunkt auftritt. Bei einem Teil der Gene sind Übergänge bei Erbgängen (AR/AD) und bei Phänotypen (syndromal/NSHL bzw. prä-/postlingual) bekannt.

Die diagnostische Erkennungsrate für umfassende Panel-Analysen liegt im Schnitt bei ca. 40%, wobei die Erkennungsrate für schwere angeborene bilaterale NSHL (oft AR) oder bei positiver Familienanamnese am höchsten ist

In unserem Labor erfolgt die molekulargenetische Abklärung von NSHL als Stufendiagnostik basierend auf der Häufigkeit:

1. Analyse des *GJB2*-Gens (Sanger-Sequenzierung, delPCR) sowie größerer *STRC*-Deletionen (MLPA)
2. NGS-basierte Sequenzanalyse von Zielgenen[§] (berichtet werden Varianten der Klassen 3 bis 5)
3. Umfassende Analyse von Hörstörungs-Genen auf Basis von PanelApp England und Australien (grüne Gene extrahiert von panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/ bzw. panelapp.gha.umccr.org/panels/) (berichtet werden Varianten der Klassen 4 und 5)

Bei bestimmten Verdachtsdiagnosen, besonderen Familienkonstellationen oder Verdacht auf eine syndromale Krankheit mit Hörstörung ist eine individuell angepasste genetische Analyse nach Rücksprache möglich.

[§]NSHL-Gene bei denen die Erkennungsrate bei über 2% liegt, und Gene für die häufigsten syndromalen Hörstörungen, die bei Erstmanifestation dem Bild einer NSHL entsprechen können (Usher-Syndrom, Pendred-Syndrom, Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom), sowie gezielte Mutationen der mtDNA

Zielgene mit Phänotyp und Erbgang			
<i>ADGRV1</i>	USH (AR)	<i>PCDH15</i>	NSHL (AR)/USH (AR)
<i>CDH23</i>	NSHL (AR)/USH (AR)	<i>SLC26A4</i>	NSHL (AR)/PS (AR)
<i>GJB2</i>	NSHL (AR)	<i>STRC</i>	NSHL (AR)/DIS (AR)
<i>KCNE1</i>	JLNS (AR)	<i>TECTA</i>	NSHL (AR/AD)
<i>KCNQ1</i>	JLNS (AR)	<i>TMC1</i>	NSHL (AR/AD)
<i>LOXHD1</i>	NSHL (AR)	<i>TMPRSS3</i>	NSHL (AR)
<i>MYO7A</i>	NSHL (AR/AD)/USH (AR)	<i>USH1C</i>	NSHL (AR)/USH (AR)
<i>MYO15A</i>	NSHL (AR)	<i>USH1G</i>	USH (AR)
<i>OTOA</i>	NSHL (AR)	<i>USH2A</i>	USH (AR)
<i>OTOF</i>	NSHL (AR)	<i>WHRN</i>	NSHL (AR)/USH (AR)
mtDNA-Mutationen			
<i>MT-TS1</i>	m.7445A>G/C/T, m.7471dup, m.7510T>C, m.7511T>C		
<i>MT-RNR1</i>	m.1494C>T, m.1555A>G		

AR – autosomal rezessiv, AD – autosomal dominant, mtDNA – mitochondriale DNA

NSHL – non-syndromic hearing loss, USH – Usher-Syndrom, JLNS – Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom, PS – Pendred-Syndrom, DIS – Deafness-(male) Infertility-Syndrom

Quellen: Sloan-Heggen et al., 2016 (PMID: 26969326); del Castillo et al., 2022 (PMID: 35044523), GeneReviews (Stand 05/25): “*GJB2*-Related Autosomal Recessive Nonsyndromic Hearing Loss”, “Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, Mitochondrial”, “Genetic Hearing Loss Overview”, mitomap.org (Stand 05/25)

Voraussetzungen (Formblätter auf i-med.ac.at/humgen/)

- ✓ EDTA-Blut von Patient*in (5-10 ml)
- ✓ Einverständniserklärung zur Durchführung einer genetischen Untersuchung
- ✓ Zuweisungsschein mit
 - Angaben zur Kostenübernahme und Versicherungsdaten des Patienten
 - detaillierten klinischen Informationen und relevanten Vorbefunden

Kontakt: Zentrum Medizinische Genetik Innsbruck, Peter-Mayr-Str. 1, 6020 Innsbruck (www.humgen.at) Tel. 0512-9003-70531; Fax 0512-9003-73510; email: humgendiag@i-med.ac.at;
 Direktor: Prof. DDr. med. Johannes Zschocke