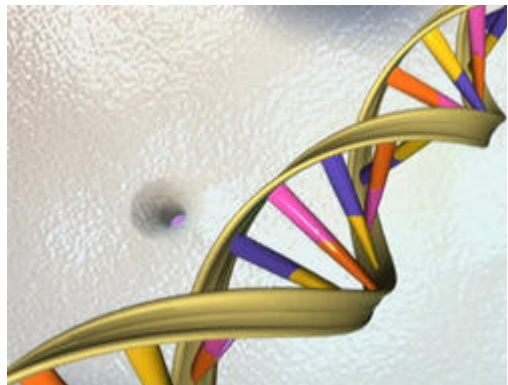




Universität Innsbruck iPoint - das Informationsportal der Universität Innsbruck

Genmutation führt zu Taubheit und Herzstörung



06.12.2010

Auf den ersten Blick haben Hören und Herzrhythmus wenig miteinander zu tun. Dass die Funktionen beider Organe sehr wohl eng gekoppelt sind, zeigt eine auch vom FWF geförderte Studie, die gestern in der online-Ausgabe der Fachzeitschrift Nature Neuroscience veröffentlicht wurde. Die Arbeit ist das Resultat einer internationalen Zusammenarbeit mit Innsbrucker Beteiligung.

Foto: Illustration: National Human Genome Research Institute

Die Arbeitsgruppe des Humangenetikers Priv.-Doz. Hanno J. Bolz am Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Köln (und jetzt Stellvertretender Leiter des Zentrums für Humangenetik, Bioscientia, Ingelheim) identifizierte in pakistanischen Familien mit angeborener Taubheit eine Mutation im *CACNA1D*-Gen, das einen spannungsabhängigen Calcium-Kanal ($Ca_v1.3$) bildet. „Von unseren früheren Beobachtungen an Mäusen war bekannt, dass der Funktionsverlust des Gens nicht nur zu Taubheit, sondern auch zu Herzrhythmusstörungen führt“, erklärt Prof. Jörg Striessnig vom Institut für Pharmazie und dem Centrum für Molekulare Biowissenschaften (CMBI) der Universität Innsbruck. „Wir führten daraufhin bei diesen erwachsenen Patienten mit *CACNA1D*-Mutationen EKG-Untersuchungen durch und stellten fest, dass sie tatsächlich auch eine Herzrhythmusstörung mit deutlich erniedrigter Ruheherzfrequenz und mit unrythmischem Herzschlag aufwiesen“, sagt Bolz. Die Herzfrequenz betrug mitunter kaum mehr als 30 Schläge pro Minute. In keiner der Familien lagen jedoch Hinweise auf kardiale Komplikationen vor, sodass diese Rhythmusstörung offenbar gut mit dem Leben vereinbar ist. Das neue Syndrom bezeichneten die Wissenschaftler mit dem Akronym „*SANDD*“: *Sinoatrial Node Dysfunction and Deafness*.

Signalweiterleitung unterbrochen

Die elektrophysiologischen Arbeitsgruppe der Innsbrucker Wissenschaftlerin ao. Prof. Alexandra Koschak untersuchte die Auswirkungen der Mutation auf die Funktion des Calcium-Kanals. Interessanterweise wird der Ionenkanal noch ganz normal als Protein von der Zelle synthetisiert. Allerdings wird durch die Mutation jener molekulare Schalter im Kanalprotein unterbrochen, der die Öffnung seiner Kanalpore bei Erregung der Zelle bewirkt. „Damit hat diese menschliche Mutation auch wichtige neue Einblicke in die Funktion dieser Proteine erlaubt“, so Koschak. Im Innenohr ist $Ca_v1.3$ normalerweise essentiell für die Umwandlung von Schallwellen in elektrische Signale. Bei den Patienten ist diese unterbrochen und das Gehirn erhält somit keine Hörsignale. Im Sinusknoten, dem wichtigsten Schrittmacher des Herzens, steuert der Calcium-Kanal die Herzfrequenz. Fehlende Kanalaktivität kann durch andere Schrittmacherkanäle offensichtlich nur teilweise ausgeglichen werden.

Mutationsanalyse schafft Klarheit

„Wir wissen noch wenig über die Häufigkeit des *SANDD*-Syndroms bei Menschen mit Hörstörungen“,

erklärt Bolz. Da die Herzrhythmusstörung von keinem der Patienten bemerkt worden war, ist denkbar, dass bei einigen Patienten, bei denen eine isolierte Hörstörung diagnostiziert wurde, ein SANDD-Syndrom vorliegt. Auch wenn es sich offenbar um eine gutartige Form der Herzrhythmusstörung handelt, sollten die neuen Erkenntnisse Anlass dazu sein, alle Menschen mit unklarer angeborener Hörstörung am Herz zu untersuchen – eine erste wichtige Information erhält man bereits durch das Tasten des Ruhepulses. Ist dieser auffällig niedrig oder unregelmäßig, so sollte man dem durch Ableitung eines Langzeit-EKGs nachgehen. Eine Mutationsanalyse im *CACNA1D*-Gen kann dann klären, ob ein SANDD-Syndrom vorliegt.

Fortgeschrittene Technologie

Ein großer Teil der angeborenen Hörstörungen ist genetisch bedingt. Weil aber Mutationen in vermutlich mehr als 100 Genen die Ursache dafür sein können, ist eine genetische Diagnosestellung heute noch eher die Ausnahme. Hanno Bolz: „Durch die immensen Fortschritte im Bereich neuer Hochdurchsatz-Sequenziertechnologien sind diese Probleme lösbar geworden. Dadurch wird die simultane Analyse aller bekannten Hörstörungsgene möglich, und wir können SANDD-Patienten somit auch bald über eine solche, primär genetische, „*genotype-first*“-Diagnose erkennen.“

Links:

- [Loss of Cav1.3 \(CACNA1D\) function in a human channelopathy with bradycardia and congenital deafness. Shahid M Baig, Alexandra Koschak, Andreas Lieb, Mathias Gebhart, Claudia Dafinger, Gudrun Nürnberg, Amjad Ali, Ilyas Ahmad, Martina J Sinnegger-Brauns, Niels Brandt, Jutta Engel, Matteo E Mangoni, Muhammad Farooq, Habib U Khan, Peter Nürnberg, Jörg Striessnig & Hanno J Bolz. Nature Neuroscience \(2010\)](#)
- [Institut für Pharmazie](#)
- [Center for Molecular Biosciences \(CMBI\)](#)