

# Hörstörungen bei Morbus Fabry

M. Fabry zählt zu den lysosomalen Speicherkrankheiten, welche genetisch bedingt sind. Diesen Speicherkrankheiten liegt jeweils ein spezieller lysosomaler Funktionsdefekt zugrunde. Folge davon ist, dass es in den Lysosomen zu einer Anhäufung von Substanzen kommt, die normalerweise vom Stoffwechsel abgebaut werden. Die meisten dieser Erkrankungen werden autosomal-rezessiv vererbt, M. Fabry und das Hunter-Syndrom (Mukopolysaccharidose Typ II) werden hingegen X-chromosomal vererbt.

Bei M. Fabry (auch M. Anderson-Fabry) besteht ein Mangel an  $\alpha$ -Galaktosidase A. Das dafür kodierende Gen liegt auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Xq22.1). Durch den Mangel an  $\alpha$ -Galaktosidase A kommt es zu einer zunehmenden Anhäufung von neutralen Glykosphingolipiden und  $\alpha$ -Galaktosyl-Abbauprodukten wie Globotriaosylceramid (Gb<sub>3</sub>, auch Ceramidtrihexosid), welche zu einer selektiven Schädigung der renalen, glomerulären und tubulären Epithelzellen, der Myokardzellen und der valvulären Fibrozyten, der Neuronen der dorsalen Wurzelganglien und des autonomen Nervensystems sowie der endothelialen glatten Muskelzellen der Blutgefäße führen.

Typisches Merkmal im Frühstadium sind Schmerzen besonders in den Akren und Angiokeratome. Die ersten Symptome treten meistens in der Kindheit oder Pubertät auf. Später führt die Erkrankung zu Niereninsuffizienz, Kardiomyopathie oder zerebralen Insulten [2].

Hörverluste bei M. Fabry wurden bisher v. a. für männliche Patienten beschrieben [1, 3, 4, 5, 6]. MacDermot et al., Hajioff

et al. und Germain et al. nahmen z. B. nur männliche Patienten in ihre Studien auf. Die Angaben über Hörverluste bei M. Fabry divergieren stark. Germain et al. berichten über eine Gruppe, in der 22,7% der Patienten unter einer progredienten Hörstörung, 31,8% unter einem plötzlichen Hörverlust und 22,7% unter einem Tinnitus litten. In einem anderen Patientenkollektiv von 98 Patienten zeigten sich bei 78% Veränderungen im Audiogramm, 38% klagten über Tinnitus [5]. 80% der 15 Patienten von Hajioff et al. wiesen einen ein- oder beidseitigen Hörverlust auf.

Interessant scheint die Tatsache, dass in den erwähnten Studien ausschließlich Männer untersucht wurden, wohl weil lange Zeit angenommen wurde, dass heterozygote Frauen nur Genträger seien. Eine neuere Untersuchung von Mehta et al. berichtet von audiologischen Symptomen wie Tinnitus und Hörverlust bei 57% der Männer und 47% der untersuchten Frauen, ohne näher auf den Hörverlust einzugehen.

Wir konnten 43 Frauen und 29 Männer untersuchen und gingen auch der Frage nach, ob der Hörverlust bei Frauen geringer ist. Interessant schien uns auch, ob Patienten und das Ausmaß des Hörverlustes sowie der übrigen Symptome des M. Fabry korreliert sind.

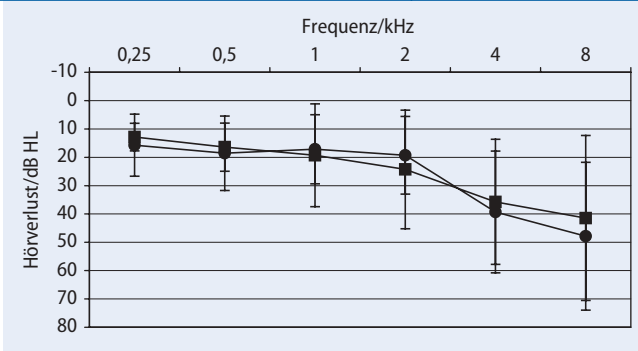
## Patienten und Methoden

Von 2002 bis 2004 wurden 72 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 32,8 (SD=17,3) Jahren untersucht. Der jüngste Patient war 4 Jahre alt, der älteste 72 Jahre. Von den Patienten waren 43 (59,7%) weiblich und 29 (40,3%) männlich.

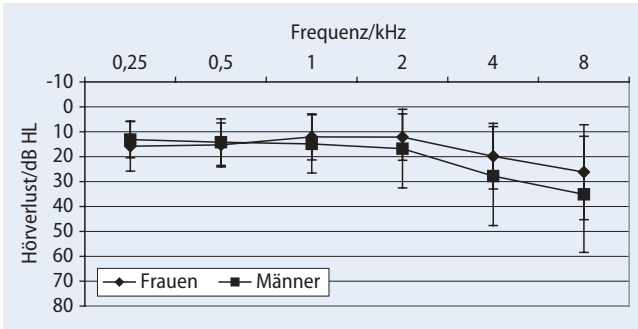
Die Patienten wurden in Altersgruppen eingeteilt. Gruppe 1 umfasst die Kinder und Jugendlichen bis 17 Jahre mit 8 weiblichen und 6 männlichen Patienten. Das Durchschnittsalter für die Mädchen betrug 10, für die Jungen 13 Jahre. Die 2. Gruppe beinhaltet die 18- bis 35-Jährigen, davon waren 16 weiblich und 11 männlich, der Altersdurchschnitt betrug bei beiden Geschlechtern 28 Jahre. Die 3. Gruppe bestand aus den 36- bis 55-Jährigen mit jeweils 11 Frauen (Durchschnittsalter 46) und Männern (Durchschnittsalter 44). In der letzten Gruppe finden sich die über 55-Jährigen wieder mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren (8 Frauen), der einzige Mann war 68 Jahre alt.

Anamnestisch wurden die Patienten zu Hörverlust, Tinnitus und Schwindel befragt, anschließend wurden sie HNO-ärztlich untersucht mit Ohrmikroskopie, Rhinoscopia anterior und posterior, Mundinspektion und Laryngoskopie. Die audiologische Diagnostik umfasste eine Tonaudiometrie, eine Sprachaudiometrie (Freiburger Sprachverständnistest nach DIN 45 621) sowie im Bedarfsfalle eine Tympanometrie. Bei Vorliegen von Schwindelbeschwerden wurde unter der Frenzel-Leuchtblille nach einem Spontan-, Provokations- oder Blickrichtungsnystagmus gefahndet, außerdem wurden die vestibulospinalen Reaktionen mittels Unterberger-Tretversuch bzw. Romberg-Stehversuch getestet. Bei auffälligen Befunden erhielten die Patienten eine weiterführende Schwindeldiagnostik mit kalorischer Prüfung.

Mit Einführung des Mainz Severity Score Index (MSSI) wurde ein Instrument



**Abb. 1** ◀ Dargestellt ist der durchschnittliche Hörverlust (für die Luftleitung) aller Patienten mit Standardabweichung, (Kreise rechts, Quadrate links)



**Abb. 2** ◀ Der durchschnittliche Hörverlust der Männer (Quadrate) und der Frauen (Rauten) mit Standardabweichung

beschrieben, um einerseits den Schweregrad anhand von Symptomen und klinischen Befunden, z. B. Vorhandensein von Angiokeratomen, Grad der Herzinsuffizienz usw., zu bestimmen, aber auch, um Verbesserungen unter der Enzym-

satztherapie zu verifizieren [10]. Schwerhörigkeit geht bisher nicht in den MSSI ein. Werte bis 20 sprechen für eine milde, von 20–40 für eine mittelgradige und über 40 für eine schwere Ausprägung der Erkrankung. Der MSSI wurde, wie von

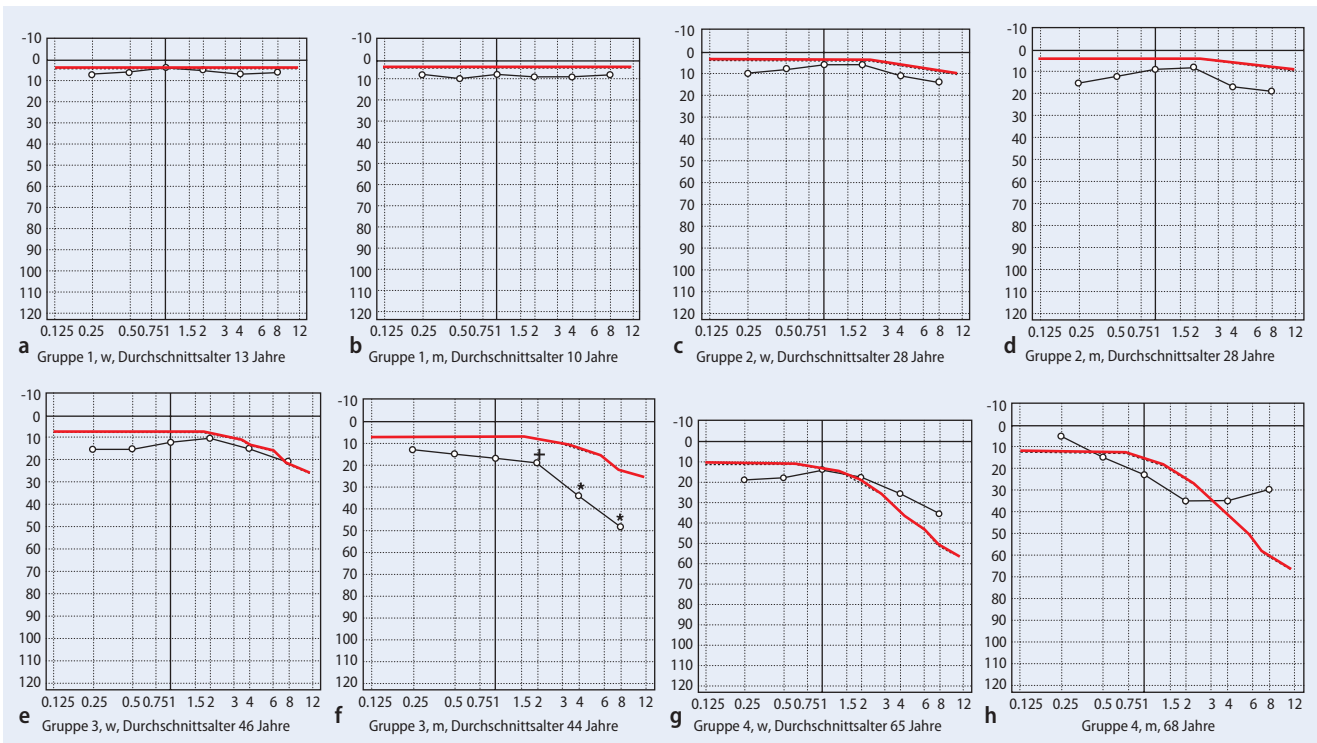
Whybra et al. [10] ausführlich beschrieben, für einen Großteil der Patienten bestimmt und mit den Hörverlusten verglichen.

### Ergebnisse

Die durchschnittliche Hörschwelle aller Patienten ist in **Abb. 1** dargestellt. Dabei zeigte sich ein zu den höheren Frequenzen hin zunehmender Hörverlust bis maximal 85 dB bei 8 kHz links. Eine wesentliche Schalleitungskomponente lag nicht vor.

Nur bei 8 (10,8%) Patienten zeigte sich eine geringe Schalleitungsschwerhörigkeit. Bei einem Patienten mit einer chronischen Otitis media epitympanalis auf der linken Seite zeigte sich eine maximale Schalleitungskomponente von 40 dB. Bei den übrigen Patienten betrug die Schalleitungskomponente zwischen 15 und 25 dB.

Wertet man 20 dB Luftleitungshörschwelle noch als normalhörend, so zeigte sich bei insgesamt 37 (51,4%) der Betroffenen [davon 22 Frauen (59,5%) und 15 Männern (40,5%)] ein Hörverlust von mindestens 25 dB in mindestens einer der



**Abb. 3** ▲ Hörverlust der einzelnen Altersgruppen (a–h): Der Hörverlust ist jeweils zusammengefasst für beide Seiten (schwarze Linie mit Kreisen) dargestellt. Die durchgezogene Linie stellt den durchschnittlichen Hörverlust nach DIN EN ISO 7029 dar. + signifikant verschieden,  $p < 0,05$ ; \*  $p < 0,001$

Frequenzen zwischen 0,25 und 8 kHz. In unserem Kollektiv litten also 51,2% der untersuchten Frauen und 51,7% der Männer unter einem Hörverlust. Charakteristischweise kommt es zu einem Hochtonabfall (■ **Abb. 2**), der bei einem Patienten 85 dB bei 8 kHz erreichte.

Vergleicht man die Hörschwellen in den verschiedenen Altersgruppen (■ **Abb. 3**), so war festzustellen, dass der Hörverlust sehr ähnlich wie bei der Normalpopulation in der 4. Lebensdekade zunimmt (■ **Abb. 3e, f**). Hier zeigte sich außerdem ein stärkerer Hörverlust bei den Männern im Vergleich zu den Frauen. Signifikant schlechter hörten die Männer in den Frequenzen 2, 4 und 8 kHz (t-Test:  $p < 0,05$  bei 2 kHz,  $p < 0,0001$  bei 4 und 8 kHz). Zur Orientierung wurde in die Diagramme ebenfalls die „statistische Verteilung von Hörschwellen als eine Funktion des Alters“ nach DIN EN ISO 7029 für das jeweilige Durchschnittsalter und Geschlecht eingezeichnet. Größte Abweichungen zeigen sich bei den Männern, hier dargestellt für ein Durchschnittsalter von 44 Jahren (■ **Abb. 3f**).

Bei 62 Patienten wurde eine Sprachaudiometrie durchgeführt. Im Mittel wurde ein Hörverlust für Sprache (50%iges Zahlenverständnis) von 28,6 dB rechts und 29 dB links ermittelt. Bei 60 dB wurden im Mittel auf der rechten Seite 98%, auf der linken 97% Einsilber des Freiburger Sprachverständnistests verstanden.

Über Tinnitus klagten insgesamt 61,5% der M.-Fabry-Betroffenen, wobei dieser bei 32% nur gelegentlich auftrat. Bei den Patienten, bei welchen der Tinnitus dauerhaft vorhanden war, war er gut kompensiert; sie empfanden dadurch subjektiv keine Beeinträchtigung ihres täglichen Lebens.

Ein Drittel der Fabry-Patienten klagte über gelegentlich auftretenden Schwindel. Abweichungen von über  $45^\circ$  im Unterberger-Tretversuch fanden sich bei 6 Patienten, ein Spontan- bzw. Provokationsnystagmus konnte bei 4 Patienten beobachtet werden. Ein Patient erlitt 1986 einen Ausfall des linken Gleichgewichtsorgans und zeigte seither auch einen Hörverlust links bis 30 dB bei 8 kHz. Bei den meisten Patienten waren die Schwindelbeschwerden eher kreislaufbedingt mit typischen Symptomen.

HNO 2007 · 55:185–189 DOI 10.1007/s00106-006-1454-z  
© Springer Medizin Verlag 2006

A. Limberger · M. Beck · S. Delgado-Sanchez · A. Keilmann  
**Hörstörungen bei Morbus Fabry**

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Bei M. Fabry handelt es sich um eine lysosomale Speicherkrankheit mit einem Mangel an  $\alpha$ -Galaktosidase A, welche X-chromosomal vererbt wird. Die Anhäufung von Glykosphingolipiden führt zu einer Reihe von Symptomen, anfangs meistens Schmerzen, später Niereninsuffizienz, Kardiomyopathie und Schlaganfall. Bisher gibt es nur wenige Daten über Hörstörungen bei Patienten mit M. Fabry, v. a. Daten, die Hörstörungen bei Frauen einschließen.

**Patienten und Methoden.** Es wurden insgesamt 43 Frauen und 29 Männer untersucht. In dieser Studie gingen wir der Frage nach, ob und in welchem Ausmaß Patienten beiderlei Geschlechts von Hörstörungen betroffen sind.

**Ergebnisse.** Charakteristisch ist ein Hörverlust, der zu den höheren Frequenzen hin zunimmt. Insgesamt wiesen 22 Frauen und 15 Männer einen Hörverlust auf. Patienten mit ausgeprägter Symptomatik des M. Fabry wiesen meist höhere Hörverluste auf.

**Schlussfolgerungen.** Sowohl Frauen als auch Männer mit M. Fabry sind von Hörverlusten betroffen. Der Hörverlust bei den Frauen scheint insgesamt geringer zu sein als bei den Männern. Er tritt früher auf als bei Menschen ohne M. Fabry. Kinder mit M. Fabry klagen häufiger über Tinnitus.

### Schlüsselwörter

M. Fabry · Lysosomale Speicherkrankheit · Hörverlust · Tinnitus · Frauen

## Hearing loss in patients with Fabry disease

### Abstract

**Background.** Fabry disease is an X-linked lysosomal storage disease involving deficient activity of  $\alpha$ -galactosidase A, which leads initially to pain, and later to renal insufficiency, cardiomyopathy and stroke. Until now few details are available on hearing impairment in patients with Fabry disease, and especially few relating to female patients.

**Patients and methods.** We examined 43 female and 29 male patients. In this study we looked into the question of whether and to what extent patients of both genders are affected by hearing impairment.

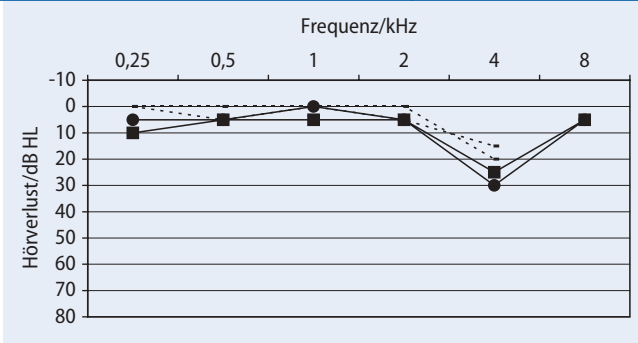
**Results.** Hearing loss is characteristic being more severe at high frequencies frequencies. Overall, 22 female and 15 male patients

were found to have suffered a hearing loss. Patients with severe symptoms of Fabry disease usually demonstrate more prominent hearing losses.

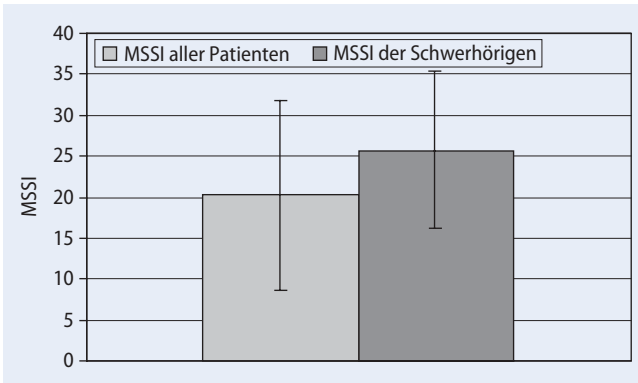
**Conclusions.** Both men and women with Fabry disease are affected by hearing impairment. It seems that the hearing loss is less marked in female than in male patients. Children with Fabry disease complain of tinnitus more frequently than other children and quite early in the course of the disease.

### Keywords

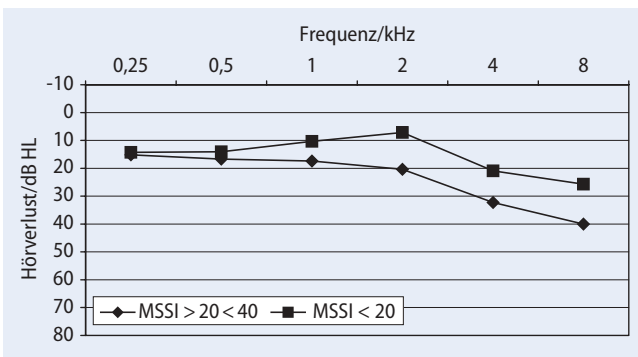
M. Fabry · Lysosomal storage disease · Hearing loss · Tinnitus · Women



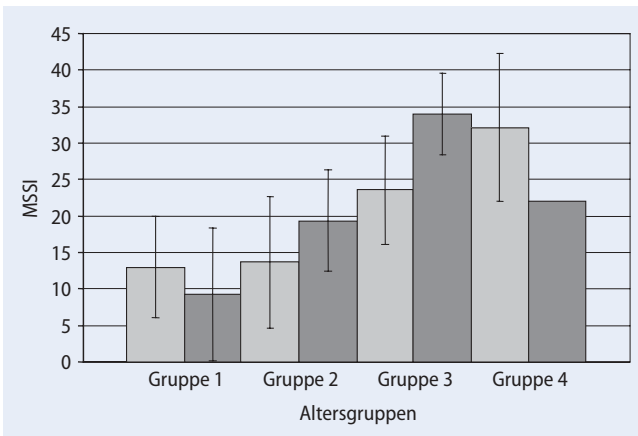
**Abb. 4** ◀ Hörverlust eines 15-jährigen Patienten für Luft- und Knochenleitung (Kreise rechts, Quadrate links, unterbrochene Linien Knochenleitung rechts und links)



**Abb. 5** ◀ Vergleich des Mainz Severity Score Index (MSSI) aller M. Fabry-Patienten (hellgrau) zu denen, die eine Schwerhörigkeit aufweisen (dunkelgrau), jeweils mit Standardabweichung



**Abb. 6** ◀ Hörverlust der Patienten, die schwerer (MSSI >20<40; Rauten) oder leichter (MSSI <20; Quadrate) von M. Fabry betroffen sind



**Abb. 7** ◀ MSSI bezogen auf die verschiedenen Altersgruppen. Hellgrau weibliche Patienten, dunkelgrau männliche Patienten. Jeweils eingezeichnet die Standardabweichung, welche bei der letzten Säule fehlt, da in dieser Gruppe nur ein männlicher Patient ist

Von den Patienten (18,05%) waren 13 Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren, davon 8 Mädchen und 5 Jungen. Mit einer Ausnahme hörten die Kinder und Jugendlichen gut. Bei einem 15-jährigen Mädchen konnte allerdings ein Hörverlust von 30 dB rechts und 25 dB links bei 4 kHz gemessen werden, die Knochenleitung für 4 kHz lag rechts bei 20 und links bei 15 dB (Abb. 4). Ein 8-jähriger Junge und ein 10-jähriges Mädchen klagten wenigstens zeitweise über Tinnitus, wobei das Mädchen auch über selten auftretenden Schwindel klagte.

Insgesamt wurde bei 58 Patienten der MSSI [10] bestimmt. Der Mittelwert betrug 20,22 (SD: 11,56), wobei die Werte zwischen 0 (Minimum) und 48 (Maximum) schwankten. Betrachtet man nun den MSSI bei den Patienten, welche an einer Schwerhörigkeit leiden (er wurde bei 28 von 37 bestimmt), so erhält man einen Mittelwert von 25,71 (SD: 9,5; in Abb. 5 dargestellt), das Minimum lag bei diesen Patienten bei 9 und das Maximum bei 48.

Bei 19 dieser Patienten lag der MSSI über 20 und bei einem Patienten über 40. Bei den 19 Patienten mit einem MSSI zwischen 20 und 40 war die Schwerhörigkeit größer als bei den Patienten mit einem MSSI unter 20 (Abb. 6). Bei dem Patienten mit einem MSSI von 48 bestand auf der linken Seite eine chronische Otitis media, rechts verlief der Hörverlust nahezu pankochleär bei 15–20 dB. Es fanden sich jedoch auch 11 Patienten mit einem MSSI zwischen 20 und 40 und einen Patienten mit einem MSSI über 40 ohne Schwerhörigkeit. Bezogen auf die unterschiedlichen Altersgruppen zeigt sich ein stetiger Anstieg des MSSI bis zu einem Maximum von 34 in der Altersgruppe 3 (36–55 Jahre) der männlichen Patienten (Abb. 7). Der MSSI ist in dieser Altersgruppe im Vergleich zum MSSI der Frauen signifikant höher ( $p < 0,005$ ).

## Diskussion

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine der größten Kohorten-Studien an Fabry-Patienten. Es zeigte sich, dass etwa die Hälfte der an M. Fabry erkrankten Patienten unter einem Hörverlust leiden, unabhängig vom Geschlecht.

Bei Frauen ist der Hörverlust aber geringer ausgeprägt, bei 2–8 kHz ist der Hörverlust der Männer etwa 10 dB größer. Bezogen auf die unterschiedlichen Altersgruppen konnte ein signifikant schlechteres Hörvermögen in der Gruppe der 36- bis 55-jährigen Männer in den Frequenzen 2–8 kHz gezeigt werden. In den übrigen Altersgruppen zeigte sich jeweils ebenfalls ein schlechteres Hörvermögen der Männer gegenüber den Frauen.

Eine stärkere Betroffenheit des männlichen Geschlechts zeigt sich bei fast allen Symptomen des M. Fabry [7]; sie wird darauf zurückgeführt, dass bei Frauen in der Regel eine höhere Aktivität der  $\alpha$ -Galaktosidase vorliegt, weil sie noch ein gesundes X-Chromosom besitzen. In dem von uns untersuchten Kollektiv zeigte sich eine stärkere Betroffenheit der höheren Frequenzen, was mit den von Schachern et al. [8] beschriebenen Befunden übereinstimmen könnte, die einen Haarzellverlust v. a. in den basalen Windungen der Cochlea fanden. Deutlich zeigte sich dies auch im Vergleich mit den durchschnittlichen Hörschwellen bezogen auf das Alter nach DIN EN ISO 7029 (■ **Abb. 3**).

Germain et al. [3] untersuchten den Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion der betroffenen Patienten und ihrem Hörverlust. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer stärker beeinträchtigten Nierenfunktion auch einen ausgeprägteren Hörverlust aufwiesen. Dies deckt sich mit Beobachtungen von Stavroulaki et al. [9], die bei Dialysepatienten einen zunehmenden Hörverlust fanden. Wir untersuchten den Zusammenhang der Gesamtausprägung der Symptome von M. Fabry, wie sie durch den MSSI wiederspiegelt wird, und dem Hörverlust: es zeigte sich, dass schwerer von M. Fabry betroffene Patienten auch größere Hörverluste aufweisen. Dieser Zusammenhang spiegelt sich ebenfalls bei den unterschiedlichen Altersgruppen wieder. Es zeigte sich ein stetiger Anstieg über die Gruppen, wobei die Werte bei den Männern höher waren als bei den Frauen, signifikant war dieser Unterschied in der 3. Altersgruppe. In der ersten und in der letzten Altersgruppe war der MSSI bei den Männern niedriger, wobei in der

letzten Altersgruppe nur ein Mann untersucht wurde.

Vestibuläre Symptome treten bei Patienten mit M. Fabry wesentlich seltener auf als kochleäre. Viele Patienten klagen aber über orthostatisch bedingten Schwindel. In unserem Kollektiv ließ sich nur bei der Hälfte der Patienten, die subjektiv über Schwindel klagten, eine vestibuläre Störung nachweisen, dies waren 8% der untersuchten Patienten. Conti und Sergei [1] berichteten hingegen, dass 4, dies waren 29% ihrer Patienten, Auffälligkeiten in der Vestibularis-Diagnostik zeigten.

In unserem Kollektiv fiel auf, dass schon bei einem 15-jährigen Mädchen ein Hörverlust vorlag, 2 weitere Kinder klagten über Tinnitus und Schwindel. Tinnitus ist im Kindesalter ein selten auftretendes Symptom, sodass bei Kindern, die über Tinnitus klagen, ohne dass sich eine Ursache finden lässt, auch an M. Fabry gedacht werden sollte.

## Fazit für die Praxis

**Mit der vorliegenden Studie über Patienten mit M. Fabry konnte gezeigt werden, dass heterozygote Frauen ebenso häufig von Hörminderung betroffen sind wie Männer, dass der Hörverlust jedoch geringer ist, insbesondere in der 3.–4. Lebensdekade.**

**Hörminderung, Tinnitus und Schwindel können schon bei Kindern Ausdruck eines M. Fabry sein, sodass Kinder, die über derartige Symptome klagen, im Einzelfall auch auf M. Fabry hin untersucht werden sollten.**

## Korrespondierender Autor

### Dr. A. Limberger

Klinik für HNO und Kommunikationsstörungen  
Universitätsklinik Mainz  
Langenbeckstraße 1  
55101 Mainz  
limberger@kommunikation.klinik.uni-mainz.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist auf eine Verbindung mit folgender Firma/Firmen hin: Für die Firmen TKT55 Europe und genzyme wurden Vorträge gehalten.

## Literatur

1. Conti G, Sergi B (2003) Auditory and vestibular findings in Fabry disease: a study of hemizygous males and heterozygous females. *Acta Paediatr Suppl* 443: 33–37
2. Garman SC, Garboczi DN (2004) The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human  $\alpha$ -galactosidase. *J Mol Biol* 337: 319–335
3. Germain DP, Avan P, Chassaing A, Bonfils P (2002) Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genetics* 439: 138
4. Hajjioff D, Enever Y, Quiney R et al. (2003) Hearing loss in Fabry disease: The effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inher Metab Dis* 26: 787–794
5. Keilmann A (2003) Inner ear function in children with Fabry disease. *Acta Paediatr [Suppl]* 443: 31–32
6. MacDermot KD, Holmes A, Miners AG (2001) Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 38: 750–760
7. Mehta A, Ricci R, Widmer U et al. (2004) Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 34: 236–242
8. Schachern PA, Shea DA, Paparella MM, Yoon TH (1989) Otolitic histopathology of Fabry's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98: 359–363
9. Stavroulaki P, Nikolopoulos TP, Psarommatas I, Apostolopoulos N (2001) Hearing evaluation with distortion-product otoacoustic emissions in young patients undergoing haemodialysis. *Clin Otolaryngol* 26: 235–242
10. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F (2004) The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet* 65: 299–307