

# Pendred-Syndrom

Katrin Lange, M. Gross und M. E. Spormann-Lagodzinski

Universitätsklinikum Benjamin Franklin  
Klinik für Audiologie und Phoniatrie  
Berlin

## Zusammenfassung

Das Pendred-Syndrom ist charakterisiert durch eine angeborene, hochgradige Hörstörung und Schilddrüsenauffälligkeiten mit gestörtem Iodidstoffwechsel, der mit dem Depletionstest dokumentiert werden kann. Eine Struma entwickelt sich häufig erst in der frühen Pubertät (40%) oder im Erwachsenenalter (60%). Ein Großteil der Betroffenen zeigt Vestibularisaffektigkeiten. Das Pendred-Syndrom ist häufig assoziiert mit Innenohrmalformation wie dem erweiterten Aquaeductus vestibularis. Mutationen des Pendred-Syndrom-Gens (PDS) konnten kürzlich bei Patienten sowohl mit klassischem Pendred-Syndrom als auch bei Hörgestörten mit erweitertem Aquaeductus vestibularis nachgewiesen werden. Das Krankheitsbild lässt sich mit otologischer, audiologischer, physikalischer Untersuchung, Familienanamnese und ergänzenden Verfahren wie Depletionstest, bildgebenden Verfahren zur hochauflösenden Felsenbeindarstellung oder molekulargenetischen Methoden diagnostizieren.

## Schlüsselwörter

Pendred-Syndrom, syndromale Hörstörung, hereditäre Hörstörung

## Pendred's syndrome

### Summary

*Pendred's syndrome is characterized by congenital sensorineural hearing impairment, and abnormal organification of iodine by the thyroid, which can be documented by a perchlorate discharge test. Pendred's syndrome is often associated with inner ear malformations, especially enlarged vestibular aqueduct. Vestibular function is abnormal in the majority of affected persons. Goiter is not present at birth and develops in early puberty (40%) or adulthood (60%). Recently, mutations in the Pendred's syndrome gene (PDS) have been reported in patients with EVA, in addition to those with classical Pendred's syndrome. The syndrome may be diagnosed by otologic, audiologic, and physical examination, family history, ancillary testing such as perchlorate discharge test, CT or MRT of the temporal bone and DNA-based testing.*

### Keywords

*Pendred's syndrome, syndromic hearing loss, hereditary hearing loss*

## Einleitung

Vor mehr als 100 Jahren wurde das Pendred-Syndrom erstmals beschrieben. Bei diesem Störungsbild leiden die Betroffenen an einer Hörstörung, typischerweise verbunden mit Auffälligkeiten des Innenohres (Mondini-Dysmorphie, erweiterter Aquaeductus vestibularis und Saccus endolymphaticus) und der Entwicklung einer Schilddrüsenauffälligkeit (Gorlin, 1995). 1958 konnten Morgans und Trotter zeigen, dass ein teilweiser, gestörter Jodeinbau in die Schilddrüse bei diesem Syndrom vorliegt (Morgans, 1958). Ursprünglich stand bei der Beschreibung des klassischen Pendred-Syndroms die kindliche Struma und eine abnormale Schilddrüsenfunktion im Vordergrund. Mittlerweile weiß man aber, dass die Schilddrüsenauffälligkeiten sehr variabel in Beginn und Ausprägung sein können. Dagegen steht die Hörstörung meist als zuerst auftretendes Leitsymptom im Vordergrund.

## Prävalenz

Obwohl die genaue Prävalenz des Pendred-Syndroms unbekannt ist, schätzte Fraser (Fraser, 1965), dass es für 7,5% aller angeborenen Hörstörungen verantwortlich ist. Falls diese Einschätzung zutrifft, wäre es eine sehr häufige Ursache angeborener Hörstörungen. Aktuellere Studien beziffern die Prävalenz des Pendred-Syndroms zum Teil niedriger (Gorlin, 1995). Dem Deutschen Zentralregister für kindliche Hörstörungen (DZH) sind 15 Kinder mit Pendred-Syndrom oder Verdacht auf Pendred-Syndrom und

Tab 1 Klinisches Vorgehen bei Verdacht auf Pendred-Syndrom

Audiometrie (Tonschwellenaudioaudiogramm bzw. BERA, trans. otoakustische Emissionen)
Schilddrüsenparameter (T3, T4 und TSH)
Vestibularisdiagnostik
Bildgebende Verfahren der Felsenbeine (Dünnschicht-CT oder MRT)
Depletionstest
Molekulargenetische Diagnostik (Screening auf häufige Mutationen im PDS-Gen)

2 Kinder mit erweitertem Aquaeductus vestibularis gemeldet worden. Dies entspricht nur 0,33% (17 von 5 217 gemeldeten Kindern). Dabei muss sicher berücksichtigt werden, dass aufgrund der variablen Expressivität der Schilddrüsenauffälligkeiten eher von einer ausgeprägten Unterdiagnostik bei hörgestörten Patienten, insbesondere auch bei Patienten mit einem erweiterten Aquaeductus vestibularis, ausgegangen werden muss (Reardon, 1997; Cremers, 1998). Um die Prävalenz besser einschätzen zu können, bedarf es einer konsequenten Ursachendiagnostik bei Hörstörungen und es müssen erst größere Kollektive hörgestörter Patienten auf Mutationen im PDS-Gen gescreent werden.

### Klinisches Erscheinungsbild des Pendred-Syndroms

#### Hörstörung:

Grad, Beginn und Verlauf der Hörstörung können variieren. Typischerweise ist das Hörvermögen schon kongenital oder prälingual im Sinne einer hochgradigen bis resthörigen, sensorineuralen Hörstörung beeinträchtigt. Es sind aber auch postlinguale Manifestationen und fluktuierende Verläufe bekannt, bei denen sich das Hörvermögen progredient und schubartig mit plötzlicher Verschlechterung und teils mit Remission verändert. Cremers et al. (1998) vermuten, dass die Hörstörung konnatal noch nicht besteht, sondern während der ersten Lebenswochen und Monate rasant progredient verläuft und dann während der frühen Kindheit kli-

nisch bedeutsam wird (Cremers, 1998). Wenn sich diese Vermutung bestätigt, ist es vorstellbar, dass Fälle mit einer frühzeitigen hochgradigen Hörstörung identifiziert werden, trotz unauffälliger Hörbefunde im Neugeborenen-Screening. Der Grad der Hörstörung und der Audiogrammverlauf können variabel sein. So berichten Jamal et al. (1995), dass 9 (30%) von 29 Patienten eine beidseitige hochgradige Hörstörung mit Hörresten im Tieftonbereich hatten, während 12 Patienten eine leicht- bis mittelgradige Hörstörung im Mittel- und Tieftonbereich aufwiesen (Jamal, 1995). Die bei Patienten mit Pendred-Syndrom und erweitertem Aquaeductus vestibularis gelegentlich beschriebene Schallleitungskomponente der Hörstörung im Tieftonbereich könnte auf eine abnehmende Mobilität des Stapes bei zunehmendem perilymphatischen und endolymphatischen Druck zurückzuführen sein (Abe, 1999). Klinisch von Bedeutung ist die Beobachtung, dass bereits minimale Schädeltraumata (z.B. Kopfstoß gegen einen Ball) Hörverschlechterungen nach sich ziehen können (Reardon, 1997). Dies wird auf eine erhöhte Vulnerabilität durch Massenverschiebungen innerhalb des erweiterten Aquaeductus zurückgeführt. Bei 66% aller Personen mit Pendred-Syndrom kann eine vestibuläre Dysfunktion nachgewiesen werden. Dabei reicht das Spektrum von leichtgradiger einseitiger Funktionsminderung bis zu beidseitigen kompletten Vestibularisausfällen (Reardon, 1997).

#### Innenohrmalformationen:

Bei 85% der Patienten mit Pendred-Syndrom lassen sich in der radiologischen Diagnostik Auffälligkeiten des knöchernen Innenohres nachweisen. Am häufigsten findet sich eine Mondini-Dysmorphie (das knöcherne Labyrinth besteht nur aus einer oder ein-einhalb Kochleawindungen). Zusätzlich besteht häufig noch ein beidseitig erweiterter Aquaeductus vestibularis. Bei betroffenen Verwandten können Innenohrmalformationen in ganz unterschiedlicher Ausprägung bestehen (Reardon, 1997).

#### Struma:

Die ursprünglich betonte Struma tritt bei Kindern nach eigenen Erfahrungen heute wesentlich seltener auf. Eine bei Geburt bestehende Hypothyreose wird durch Screeningtests in Deutschland bereits innerhalb der ersten Lebensstage erfasst und, falls erforderlich, behandelt. Das Hörvermögen bleibt davon unbeeinflusst. Bei 75% der Betroffenen fanden Reardon et al. bei der klinischen Untersuchung eine Struma. Nur 10% dieser Patienten hatten bei Beginn einer Thyroxinbehandlung eine abnorme Schilddrüsenfunktion (TSH-Level > 5 mU/l). Trotz also meist euthyreoter Stoffwechsellage entwickelte sich bei 40% der Patienten bis zur frühen Pubertät und bei 60% im Erwachsenenalter eine Struma (Reardon, 1997). Pathophysiologisch liegt der Struma ein gestörter Einbau von Jod in das Thyroidhormon zugrunde. Zum Nachweis dieser Jodfehlverwertung eignet sich der Depletionstest. Bei diesem Verfahren wird die kompetitive Wirkung von Kalium-

Tab 2 Molekulargenetik und Phänotyp des Pendred-Syndroms

Molekulargenetik		Phänotyp	
<b>Erbgang</b>	autosomal rezessiv	Hörstörung (100%)	Grad, Beginn, Verlauf der Hörstörung ist variabel. Häufig besteht eine prälinguale, hochgradige bis resthörige, sensorineurale Hörstörung.
<b>Gen</b>	<i>PDS</i>	Innenohr-malformation (85%)	Radiologische Auffälligkeiten des knöchernen Innenohres nachweisbar (Mondini-Dysmorphie, erweiterter Aquaeductus vestibularis).
<b>Genort</b>	7q31	Struma (80%) Hypothyreose (10 – 40%)	Struma (oft euthyreot) manifestiert sich bei 40% bis zur Pubertät und bei 60% im Erwachsenenalter.
<b>Genprodukt (Proteinfunktion)</b>	Pendrin (Chlorid-Jodidtransporter)		

perchlorat gegenüber Jod<sup>123</sup> scintigraphisch überprüft (Gross, 1981). Wird das wegen seiner kurzen Halbwertszeit auch für Kinder geeignete Jod<sup>123</sup> durch Kaliumperchlorat aus der Schilddrüse verdrängt, so ist dies ein Hinweis auf eine Jodfehlverwertung, wie sie typischerweise beim Pendred-Syndrom zu beobachten ist. Normalerweise wird das Jod schnell an das Thyreoglobulin gebunden und es werden weniger als 10%, beim Pendred-Syndrom dagegen mehr als 15% bis zu 80% verdrängt. Das Ausmaß der Jodfehlverwertung bei betroffenen Patienten variiert stark. Es findet sich keine Konkordanz zwischen Verwandten und den Ergebnissen im Depletionstest. Dieser hat eine hohe Reliabilität und zeigt in ca. 3% falsche negative Befunde. Bei Verdacht auf Pendred-Syndrom oder erweiterten Aquaeductus vestibularis ist eine molekulargenetische Diagnostik mit Screening auf häufige Mutationen im PDS-Gen möglich. Auch eine Form der nicht-syndromalen Hörstörung (DFNB4), die durch Mutationen im *PDS*-Gen verursacht wird, kann molekulargenetisch diagnostiziert werden. Das Pendred-Syndrom wird autosomal rezessiv vererbt. Wenn beide Mutationen im PDS-Gen bei einem betroffenen Familienmitglied bekannt sind, ist eine pränatale Diagnostik und die Erkennung von Anlageträgern in der Familie möglich.

#### Differentialdiagnose

Die Prävalenz von genetisch bedingten Hörstörungen im Kindesalter beträgt in Deutschland ca. 0,6:1 000 (Gross, 2000). Ca. 30% dieser Kinder

haben außer der Hörstörung noch assoziierte Anomalien. Obwohl die Mondini-Dysmorphie und der erweiterte Aquaeductus vestibularis in 85% der Patienten mit Pendred-Syndrom nachweisbar sind, erweisen sich diese Befunde nicht spezifisch für das Pendred-Syndrom. So hat also die bekannte Innenohrmalformation in Kombination mit der Hörstörung nur einen begrenzten diagnostischen Aussagewert. In ca. 15–20% der Fälle lassen sich bei hörgestörten Kindern mit erweitertem Aquaeductus vestibularis, die als einzige in der Familie betroffen sind, Mutationen im PDS-Gen nachweisen.

Der Depletionstest ist auch bei einer Reihe anderer Erkrankungen auffällig, so z.B. bei der Hashimoto-Thyroiditis und der nach J<sup>131</sup>-Gabe möglichen Schilddrüsenüberfunktion (O'Mahoney, 1996). Es gibt dem Pendred-Syndrom klinisch ähnliche Fälle von sporadischem oder endemischem Kretinismus, assoziiert mit einer Schallleitungsstörung oder einer sensorineuralen Hörstörung. Bei diesen Patienten fällt der Depletionstest negativ aus und es kann eine Intelligenzmindering bestehen. Auch das Schilddrüsenhormon-Resistenz-Syndrom, eine seltene Ursache der kongenitalen Hypothyreose, kann dem Pendred-Syndrom klinisch ähnlich sehen. Die Patienten zeigen aber trotz der klinischen Hypothyreose erhöhte TSH- und Thyroxinspiegel. Typischerweise wird es autosomal dominant vererbt und durch Mutationen im Thyreoidrezeptor B-Gen (TR b) verursacht. Es wurde aber auch schon eine konsanguine Familie

mit rezessivem Erbgang beschrieben (Refetoff, 1967). Von sechs Kindern hatten zwei eine hochgradige, sensorineurale Hörstörung, eine Struma und eine Makrodeletion am Chromosom 3, die auch das Thyroidrezeptor B-Gen (TR b) betraf.

Die Beziehung zwischen der autosomal rezessiv vererbten Hörstörung auf dem DFNB4 Genort und dem Pendred-Syndrom ist noch nicht endgültig geklärt. Der DFNB4 Phänotyp ist definiert als nicht-syndromale Hörstörung, d.h. ohne assoziierte Anomalien. Bei der ursprünglich kartierten Familie haben einige der Familienmitglieder eine Struma entwickelt, so dass die Diagnose in Pendred-Syndrom geändert wurde (Baldwin, 1995; Baldwin, 2001). In einer großen konsanguinen Familie aus Indien haben Betroffene (im Alter von 5 – 38 Jahren) eine hochgradige Hörstörung, einen erweiterten Aquaeductus vestibularis und eine normale Schilddrüsenfunktion ohne Struma. Der krankheitsverursachende Genort wurde ebenfalls auf DFNB4 kartiert und es konnten Mutationen im PDS-Gen bei der Familie nachgewiesen werden (Li, 1998). Ein Depletionstest konnte in dieser Familie nicht durchgeführt werden und die Schilddrüsenfunktion ist nicht völlig geklärt. Anhand der vorliegenden Informationen muss man aber in dieser Familie von einer nicht-syndromalen Hörstörung ausgehen.

#### Funktion des Pendrins

Mutationen im PDS-Gen auf Chromosom 7q31 können also nach derzeitigem Kenntnisstand ein Pendred-Syn-

drom, Hörstörungen mit erweitertem Aquaeductus vestibularis ohne Schilddrüsenauffälligkeiten und eine nicht-syndromale Hörstörung (DFNB4) verursachen (Usami, 1999; Li, 1998).

Das *PDS*-Gen kodiert für ein Protein mit 780 Aminosäuren (86 kDa) namens Pendrin. Das mRNA Produkt ist ungefähr 5 kb lang mit einem offenem Leserahmen von 2343 Basenpaaren, die über 21 Exons verteilt sind. Das vom *PDS*-Gen kodierte Pendrin hat statistisch signifikante Homologien mit 13 anderen als Sulfattransportern dienenden Proteinen. Die beiden engsten zum *PDS*-Gen verwandten Gene sind das *DRA*-Gen (down-regulated in adenoma) und das *DTD*-Gen (diastrophic dysplasia). Das *DRA*-Gen, verantwortlich für ein angeborenes Chloridarrhoe-Syndrom ist eng verwandt mit dem *PDS*-Gen. Es ist in gegenläufiger Orientierung auf dem Chromosom 7 dicht am *PDS*-Gen lokalisiert, mit seinem 3'-Ende nur 48 kb vom *PDS*-Gen entfernt. Obwohl wahrscheinlich beide Gene ursprünglich bei einer Genduplikation entstanden sind, differieren die Expressionsprofile vom *DRA*-Gen und *PDS*-Gen sehr stark und sind für ganz unterschiedliche Erkrankungen verantwortlich. Ursprünglich nahm man an, dass das *PDS*-Gen für einen Sulfattransporter kodiert (Everett, 1997). Obwohl die Homologie des Pendrins zu den Sulfattransportern so groß ist, differiert die Aminosäuresequenz des Pendrins für die zweite Transmembrandomaine etwas, diese ist für den Typ des Anionentransporters wichtig. Heute nimmt man an, dass Pendrin ein Transporter für Iodid- und Chloridionen ist. Expressionen vom Pendrin in *Xenopus oocytes* und Funktionsstudien an kultivierten Thyrozyten von Patienten mit Pendred-Syndrom zeigten, dass Pendrin kein Sulfat transportieren kann, sehr wohl aber Chlorid und Iodid (Scott, 1999). Der gestörte Iodidtransport erklärt die Schilddrüsenauffälligkeiten der Patienten und der beeinträchtigte Chloridtransport bewirkt vermutlich eine abnorme Entwicklung der Kochleamorphologie. Er verursacht wahrscheinlich einen vermehrten Flüssigkeitsstrom in der Cochlea und führt damit zur Aquädukt-erweiterung und zur Hörstörung.

### Mutationen im *PDS*-Gen

Die Mutationen im *PDS*-Gen sind sehr zahlreich. Die meisten der bekannten *PDS*-Mutationen sind einfache Missense-Mutationen, eine kleinere Anzahl sind Nonsense-Mutationen und es gibt einige wenige Mutationen, die die Donor- oder Akzeptorstelle betreffen. Bis jetzt sind über 47 unterschiedliche Mutationen im *PDS*-Gen berichtet worden. 12 dieser 47 Mutationen sind in mehr als einer Familie gefunden worden. Bei Patienten mit einem manifesten Pendred-Syndrom, traten 3 Mutationen (L236P (16%), T416P (15%) und 1001+1G-zu-A (14%)) vermehrt auf, sie konnten in ca. 50% nachgewiesen werden (Campbell, 2001).

Zwei Mutationen sind in einzelnen konsanguinen Familien mit DFNB4 gefunden worden. Zum einen eine A-zu-C Transversion an der Nucleotidposition 1692 und zum anderen eine G-zu-A Transition an der Nucleotidposition 1713. Die daraus entstehenden Substitutionen sind ein Austausch von I490L und G497S. Beide beeinflussen die letzte angenommene Transmembrandomaine des Pendrins. Während die funktionelle Bedeutung des Isoleucins noch unklar ist, ist vom Glycin nur bekannt, dass es in allen 15 dichtverwandten Sulfattransportern vorkommt (Li, 1998).

### Fazit und Ausblick

Die Isolierung und Identifizierung des *PDS*-Gens, das die Schilddrüsenfunktion und die auditorische Funktion beeinflusst, hat schon jetzt zu einem besseren Verständnis des Pendred-Syndroms auf molekularer Basis geführt. Durch die Klonierung des *PDS*-Gens konnten Assoziationen mit dem klassischen Pendred-Syndrom, aber auch mit einer nicht-syndromalen Hörstörung (DFNB4) und dem familiär erweiterten Aquaeductus vestibularis nachgewiesen werden. *PDS*-Gen Mutationen sind also vermutlich eine häufigere Ursache hereditärer und progredienter Hörstörungen als bisher vermutet. Eine vermehrte molekulargenetische Analyse des *PDS*-Gens ist zum einen hilfreich für die definitive Diagnose und kann zum anderen die echte Prävalenz der mit *PDS*-Gen Mutationen einhergehenden Erkrankun-

gen aufzeigen. Es ist anzunehmen, dass langfristig die Aufklärung der molekulargenetischen Basis zu Entwicklung neuer Möglichkeiten in Prävention und Therapie des Pendred-Syndroms führt.

### Literatur

Abe S, Usami S, Hoover DM, Cohn E, Shinkawa H, Kimberling WJ. (1999) Fluctuating sensorineural hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct maps to 7q31, the region containing the Pendred gene. *Am J Med Genet* 82:322-328.

Baldwin CT, Weiss S, Farrer LA, De Stefano AL, Adair R, Franklyn B, Kidd KK, Korostishevsky M, Bonne-Tamir B (1995) Linkage of congenital, recessive deafness (DFNB4) to chromosome 7q31 and evidence for genetic heterogeneity in the Middle Eastern Druze population. *Hum Mol Genet* 4:1637-42.

Baldwin CT (2001) Personal communication cited by Smith JH, Van Camp G, Review Pendred's syndrome. Web: <http://www.genetests.org>

Campbell C, Cucci RA, Prasad S, Green GE, Edeal JB, Galer CE, Karniski LP, Sheffield VC, Smith RJ (2001) Pendred syndrome, DFNB4, and *PDS/SLC26A4* identification of eight novel mutations and possible genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat* 17:403-11.

Cremers CWRJ, Bolder C, Admiraal RJC, Everett LA, Joosten FB, van Hauwe P, Green ED, Otten BJ. (1998) Progressive sensorineural hearing loss and a widened vestibular aqueduct in Pendred syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124:501-505.

Everett LA, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, Adawi F, Hazani E, Nassir E, Baxevanis AD, Sheffield VC, Green ED (1997) Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (*PDS*). *Nat Genet* 17:411-22.

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

Gross M, Hahn K, Biesalski HK (1981) Die Diagnose des Pendred-Syndroms bei Kindern mit Hilfe des Depletionstestes mit 123 Jod. *HNO* 59:95-97.

Gross M, Finckh-Krämer U, Spormann-Lagodzinski ME (2000) Angeborene Erkrankungen des Hörvermögens bei Kindern. *HNO* 48: 879-886.

Jamal MN, Arnaout MA, Jarrar R (1995) Pendred's syndrome: a study of patients and relatives. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104:957-962.

Fraser GR (1965) Association of congenital deafness with goitre (Pendred's syndrome): a study of 207 families. *Ann Hum Genet* 28:201-249.

Li XC, Everett LA, Lalwani AK, Desmukh D, Friedman TB, Green ED, Wilcox ER (1998) A mutation in *PDS* causes non-syndromic recessive deafness. *Nat Genet* 18:215-7.

Morgans ME, Trotter VA (1958) Association of congenital deafness with goiter: the nature of the thyroid defect. *Lancet* 1:607-609.

O'Mahoney CF, Luxon LM, Chew SL (1996) When the trail of congenital hearing loss, goitre and perchlorate positive is not Pendred's syndrome. *J Audiol Med* 5:157-65.

Reardon W, Coffey R, Phelps PD, Luxon LM, Stephens D, Kendall-Taylor P, Britton KE, Grossman A, Trembath R (1997) Pendred syndrome – 100 years of underascertainment? *QJM* 90(7):443-7.

Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ (1967) Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 27:279-94.

Scott DA, Wang R, Kreman TM, Sheffield VC, Karniski LP (1999) The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nat Genet* 21:440-443.

Usami S, Abe S, Weston MD, Shinkawa H, Van Camp G, Kimberling WJ (1999) Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations. *Hum Genet* 104:188-192.

**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