

# Autosomal rezessiv vererbte Schwerhörigkeiten

Kathrin Riemann<sup>1</sup>, Tímea Tóth<sup>2</sup>, Susan Kupka<sup>3</sup>

- 1) Institut für Anthropologie und Humangenetik, Universität Tübingen
- 2) HNO-Klinik, Universität Debrecen (Ungarn)
- 3) Universitäts-HNO-Klinik, Tübingen

## Zusammenfassung

Unser Verständnis der genetischen Aspekte von Schwerhörigkeiten wurde durch molekulargenetische Studien, insbesondere in den letzten Jahren, erheblich verbessert. Mittlerweile sind 30 Loci für die nicht-syndromalen, rezessiv vererbten Schwerhörigkeiten bekannt, wobei bis heute insgesamt 10 Gene identifiziert werden konnten. Die von diesen Genen kodierten Proteine spielen eine essentielle Rolle bezüglich der Innenohrphysiologie und Signalweiterleitung. Dieser Artikel fasst den aktuellen Wissenstand auf dem Gebiet der nicht-syndromalen rezessiv vererbten Schwerhörigkeiten zusammen.

## Schlüsselwörter

autosomal rezessiv, DFNB, Connexin 26

## Autosomal recessive inherited hearing impairment

### Summary

*Molecular genetics of hearing impairment (HI) has experienced remarkable progress in the past decade especially in the last six years. To date 30 loci are known to be involved in the development of autosomal recessive inherited HI and 10 genes have been identified. Proteins encoded by these genes play an essential role in the physiology of the inner ear and in signal transduction. This article summarizes our current knowledge in the field of non-syndromic recessive hearing impairment.*

### Keywords

autosomal recessive inherited hearing impairment, DFNB, Connexin 26

## Einleitung

Das „Humane Genom Projekt“ (HGP) wurde 1988 als erstes biologisches Großprojekt gegründet. Die Ziele waren die Entschlüsselung der Sequenzfolge des Humangenoms, die Kartierung des menschlichen Genoms, die Identifizierung neuer Gene, sowie die Sequenzierung von Modellorganismen. Ein Großteil dieser Ziele ist heute bereits erreicht. Zahlreiche Sequenzen sind in den weltweit zugänglichen Datenbanken verfügbar. Bereits 1994 wurde eine genetische Karte des Menschen mit einer 1 cM-Auflösung veröffentlicht und die Genome von *C. elegans* (1996), *E. coli* (1997) und *Drosophila melanogaster* (1998) sind vollständig sequenziert. Nicht zuletzt durch die Aufnahme etlicher ESTs („expressed sequenced tags“) und SNPs („single nucleotide polymorphisms“, über 1.2 Mio bekannt) ist es heutzutage unvorstellbar, ohne Datenbanken molekulargenetisch zu arbeiten.

Allerdings sind weder Sequenz- noch Expressionsdaten ausreichend, um einem Krankheitsbild einen möglichen Genort zuzuordnen. Besonders deutlich wird dies im Hinblick auf die erblichen Formen von Schwerhörigkeit. Ist auch die altersbedingte Schwerhörigkeit die bekannteste Form, so wird doch eines von 1 000 Kindern mit einer Fehlfunktion des Hörapparates geboren (Morton, 1991). In annähernd 60% der Patienten wird heute eine hereditäre Komponente bei der Entstehung der Schwerhörigkeit vermutet (Morton, 1991). Der zugrundeliegende genetische Defekt kann jedoch nur in

**Tab 1 Klinische Einteilung erblicher Schwerhörigkeiten****Syndromale Formen**

~ 30%

z.B.: Usher-Syndrom (SH\*\* & Retinitis Pigmentosa)  
 Waardenburg-Syndrom (SH & Pigmentstörungen)  
 Long-QT-Syndrom (SH & Herzrhythmusstörungen)

**Nicht-syndromale Formen**

~ 70%

Unterteilung nach Vererbungsmodus in:

· autosomal rezessiv (DFNB)*	~ 70–80%
· autosomal dominant (DFNA)	~ 10–25%
· X-chromosomal (DFN)	~ 2–3%
· „modifier“ (DFNM)	unbekannt
· mitochondriell (maternal)	unbekannt

\* DFN: deafness

\*\* SH: Schwerhörigkeit

selteneren Fällen aufgedeckt werden. Aufgrund der extrem komplexen Innenohrphysiologie werden zwischen 100 und 150 Gene vermutet, deren Genprodukte im Innenohr und am eigentlichen Hörvorgang eine entscheidende Rolle spielen (Morton, 1991). Bisher sind allerdings nur 23 dieser Gene bekannt, wobei die Mehrzahl in den letzten fünf Jahren entdeckt wurde (Van Camp & Smith, 2002).

Als limitierende Faktoren bei der Erforschung angeborener Schwerhörigkeit sind zum einen die äußerst schwierige Zugänglichkeit sowie geringe Größe des Hörorgans zu nennen. Dadurch ist es notwendig, im Rahmen der Schwerhörigkeitsforschung auf Tiermodelle zurückzugreifen.

Desweiteren ist es sehr schwierig, genügend große Familien mit einfachem mendelschem Erbgang zu finden, deren Mitglieder bereit sind, sich einer Erbgutanalyse zu unterziehen. Kooperationen und fachliche Zusammenarbeit sind daher mittlerweile zur Regel auf dem Gebiet der Schwerhörigkeit geworden und werden auch in Zukunft prinzipielle Voraussetzung für erfolgreiche Forschungsarbeiten bleiben. Die zur Identifizierung des „Krankheitslokus“ notwendigen Kopplungsanalysen waren jedoch bisher extrem personal- und zeitaufwendig.

Mit Hilfe von Neuentwicklungen, insbesondere auf technischer Ebene, ist es allerdings gelungen, einen großen Teil der Kopplungsanalysen und Expressionsanalysen zu automatisieren,

so dass in naher Zukunft eine Reihe neuer Daten zu erwarten sind. Auch die Etablierung spezieller Mausmodelle wird sich als hilfreich, wenn nicht gar unerlässlich für *in vivo* Studien erweisen, die auf lange Sicht zwecks Ausarbeitung von Therapiekonzepten nötig werden.

Die gebräuchlichste klinische Einteilung von erblichen Schwerhörigkeiten basiert auf dem Vorliegen weiterer Symptome neben dem Hördefizit (Tabelle 1). So treten bei syndromalen Schwerhörigkeiten neben einer Fehlfunktion des Hörapparates weitere Anomalien auf, wie beispielsweise Herzrhythmusstörungen (Romano-Ward-Syndrom), Pigmentstörungen (Waardenburg-Syndrom) oder Retinitis Pigmentosa (Usher-Syndrom) (siehe auch die betreffenden Artikel in dieser Ausgabe). Die genetischen Ursachen sind vielfältig und nur teilweise bekannt, wobei angenommen wird, dass die betroffenen Gene neben ihrer cochleären Funktion auch in anderen Gewebstypen exprimiert werden. 30% aller erblichen Schwerhörigkeiten sind syndromaler, 70% sind nicht-syndromaler Art, die isoliert ohne weitere klinische Auffälligkeiten auftreten (Bergstrom & Stewart, 1971).

**Rezessive, nicht-syndromale Schwerhörigkeiten**

Im Gegensatz zu den syndromalen Formen der Schwerhörigkeit, die vorwiegend dominant vererbt werden, zeigen die nicht-syndromalen Schwerhörigkeiten in 70 bis 80% aller Fälle einen autosomal rezessiven Vererbungsmodus. Der Phänotyp dieser

Fälle wird als prälingual beschrieben mit hauptsächlich hochgradiger Schwerhörigkeit bis hin zur Taubheit. Sie verläuft meist nicht progredient, wobei alle Frequenzen involviert sind (vgl. Tabelle 2). Betroffene Kinder zeigen keine oder lediglich gering ausgeprägte Sprachentwicklung und werden entsprechenden Förderprogrammen zugeführt. Deshalb wird häufig in Schulen für schwerhörige Kinder nach Familien gesucht, die sich zur Kopplungsanalyse eignen. Allerdings ist die Lokalisation der vorliegenden Gendefekte aus mehreren Gründen oftmals schwierig. Zunächst ist es klinisch nicht möglich, zwischen rezessiven Schwerhörigkeiten zu unterscheiden, die auf unterschiedlichen Gendefekten beruhen. Zusätzlich wird die Identifizierung des jeweiligen Gendefektes durch extreme Heterogenität der Erkrankungen erschwert. Da die Betroffenen häufig untereinander heiraten, kommt es außerdem oft vor, dass nicht nur ein einziger Gendefekt in den Familien auftritt. Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurden drei verschiedene Strategien entwickelt, um nicht-syndromale rezessive Loci aufzudecken. Die erste Strategie ist die traditionelle Kopplungsstudie, bei der große, genetisch isolierte Familien benötigt werden, die sich für statistische Auswertungen eignen. Diese Methode ist die am häufigsten verwendete und eine Reihe von Schwerhörigkeitsloci wurden auf diese Weise entdeckt, wie beispielsweise DFNB1, DFNB2, DFNB4, DFNB8 und DFNB9 (vgl. Tabelle 3). Eine zweite Strategie ist die Homozygotenanalyse, welche auch in kleineren Familien bereits zu

**Tab 2 Unterschiede zwischen den autosomal dominant und rezessiv vererbten Schwerhörigkeiten**

Einordnung der Schwerhörigkeit	autosomal <i>rezessiv</i> vererbte Schwerhörigkeiten	autosomal <i>dominant</i> vererbte Schwerhörigkeiten
Häufigkeit	70-80%	15-20%
Schweregrad	hochgradig bis taub	meist mild bis mittelgradig
Erkrankungsalter	meist angeboren	variabel
Typ	sensorineural	sensorineural
Frequenzen	alle	variabel, meist hohe Frequenzen
Lokalisation	bilateral	bilateral
Entwicklung	meist stabil	variabel, meist progressiv

Erfolgen führte. Beispiele hierfür sind DFNB5, DFNB6 und DFNB7. Basierend auf der Annahme, dass betroffene Geschwister in einer Familie im Bereich um den Krankheitsloкус herum homozygot sein müssen, können nach entsprechenden Analysen und Vergleichen mit gesunden Familienmitgliedern spezielle Regionen eingegrenzt werden. Die letzte Strategie ist ein Derivat der Homozygotenanalyse, bei der keine Familien, sondern isolierte Populationen, in denen überdurchschnittlich häufig Schwerhörigkeiten auftreten, untersucht werden. DFNB3 wurde auf diese Weise kartiert. Bis heute sind 30 Loci für rezessive Formen nicht-syndromaler Schwerhörigkeiten bekannt, wobei bisher 10 Gene identifiziert werden konnten (vgl. Tabelle 3, Stand: Januar 2002).

### Bekannte autosomal rezessive nicht-syndromale Gene

#### DFNB1 [*GJB2*, *Connexin 26*]

Connexine sind Cytoplasma Membran-Kanäle, die aus 6 Connexin-Untereinheiten geformt sind und interzelluläre Kanäle (Gap Junctions) bilden. Diese Kanäle besitzen relativ große Durchmesser und ermöglichen so den passiven interzellulären Austausch von Ionen bis hin zu Molekülen mit einer Größe von 1 kDa. Gap Junctions werden in einer Vielzahl von Zelltypen gefunden. So treten sie im Herzmuskel und in glatter Muskulatur auf, wo sie einen funktionellen Zellverband im Hinblick auf die Erregungsausbreitung bilden. Bei Säugetieren sind 13 Mitglieder der Connexin-Multigenfamilie

bekannt, welche sich durch gemeinsame strukturelle Motive der Membranproteine auszeichnen (Bruzzone, 1996). Dabei besitzen sie vier hochkonservierte transmembrane Domänen, zwei extrazelluläre Domänen, sowie drei zytoplasmatische Domänen.

Durch Kopplungsanalysen an tunesischen Familien konnte 1994 der erste Locus für nicht-syndromale, rezessive Formen der Schwerhörigkeit (DFNB1) auf 13q11 identifiziert werden (Guilford, 1994). Auch in nachfolgenden Studien bestätigte sich die Vermutung, dass in dieser chromosomalen Region ein wichtiges Gen liegen müsste, welches bei der Entstehung von Schwerhörigkeiten eine entscheidende Rolle spielt. In einer französischen Familie mit autosomal dominant vererbter Schwerhörigkeit (DFNA3) konnte ebenfalls eine Kopplung zu 13q12 festgestellt werden (Chaib, 1994). 1997 konnten Gasparini und Mitarbeiter die entsprechende Region auf 14 cM eingrenzen. Im selben Jahr gelang die Identifizierung des hier lokalisierten Gens durch zwei verschiedene Arbeitsgruppen. Kelsell und Mitarbeiter analysierten *GJB2* als Kandidatengen in einer Familie mit dominanter sensorineuraler Schwerhörigkeit und Keratosis palmoplantaris (einer erblichen Verhornungsstörung mit Hautverdickung an Handtellern und Fußsohlen) (Kelsell, 1997). Vorangehende Studien hatten hierbei eine Überexpression von *GJB2* in epidermalen Gewebe gezeigt. Sie identifizierten eine Mutation (M34T), die nur bei schwerhörigen Patienten auftrat. Die zweite Arbeitsgruppe konnte den Locus durch posi-

tionelle Klonierung auf ein 5 cM-Intervall eingrenzen (Zelante, 1997). Da das *GJB2*-Gen genau in dieser Region liegt und andere Studien gezeigt hatten, dass Cochleazellen über Gap Junctions verknüpft sind und *GJB2* hier exprimiert ist (Kikuchi, 1995), haben die oben genannten Autoren das Gen ebenfalls als Kandidatengen auf Mutationen überprüft. Diese Studien zeigten, dass in 63% der analysierten Proben eine spezielle Deletion vorlag, die 35delG-Mutation.

Die 35delG-Mutation wurde im Anschluss an die Studien von Zelante und Mitarbeitern in vielen anderen Populationen als Hauptursache der Schwerhörigkeit, sowohl in Familien als auch in Einzelfällen (in Deutschland: ca. 10% aller sporadischen Fälle, Kupka, 2000), identifiziert (Denoyelle, 1997). In rezessiven, erblichen Fällen wird eine Beteiligung der 35delG-Mutation bei der Entstehung der Schwerhörigkeit in nahezu 50% aller Fälle geschätzt. Damit wäre diese Mutation für ca. 20% aller erblichen Schwerhörigkeiten und ca. 10% aller sporadischen Schwerhörigkeiten verantwortlich (Kelley, 1998). Die 35delG Mutation manifestiert sich klinisch meistens in einer prälingualen, hochgradigen, sensorineuralen, bilateralen, symmetrischen Schwerhörigkeit, wobei alle Frequenzbereiche betroffen sind. Der Grad der Schwerhörigkeit ist extrem variabel und kann sogar zwischen Geschwisterpaaren komplett unterschiedlich sein (mittelgradig/hochgradig). Hier stößt auch die genetische Analyse an ihre Grenzen, denn es ist derzeit nicht möglich,

**Tab 3: Bekannte Loci für die rezessiv vererbten, nicht-syndromalen Schwerhörigkeiten (DFNB)**

Name	Lokalisation	Gen	Referenz
DFNB 1	13q12	<i>GJB2</i>	Guilford et al., 1994 Kelsell et al., 1997
DFNB 2	11q13.5	<i>MYO7A</i>	Guilford et al., 1994 Liu et al., 1997 Weil et al., 1997
DFNB 3	17p11.2	<i>MYO15</i>	Friedman et al., 1995 Wang et al., 1998
DFNB 4	7q31	<i>SLC26A4</i>	Baldwin et al., 1995 Li et al., 1998
DFNB 5	14q12	unbekannt	Fukushima et al., 1995
DFNB 6	3p14-p21	unbekannt	Fukushima et al., 1995
DFNB 7	9q13-q21	unbekannt	Jain et al., 1995
DFNB 8	21q22	<i>TMPRSS3</i>	Veske et al., 1996 Scott et al., 2000
DFNB 9	2p22-p23	<i>OTOF</i>	Chaib et al., 1996 Yasunaga et al., 1999
DFNB 10	21q22.3	<i>TMPRSS3</i>	Bonne-Tamir et al., 1996 Scott et al., 2000
DFNB 11	9q13-q21	unbekannt	Scott et al., 1996
DFNB 12	10q21-q22	<i>CDH23</i>	Chaib et al., 1996 Bork et al., 2001
DFNB 13	7q34-36	unbekannt	Mustapha et al., 1998
DFNB 14	7q31	unbekannt	Mustapha et al., 1998
DFNB 15	3q21-q25		
	19p13	unbekannt	Chen et al., 1997
DFNB 16	15q21-q22	<i>STRC</i>	Campbell et al., 1997 Verpy et al., 2001
DFNB 17	7q31	unbekannt	Greinwald et al., 1998
DFNB 18	11p14-15.1	unbekannt	Jain et al., 1998
DFNB 19	18p11	unbekannt	Green et al., 1998 (Meeting Bethesda, October 8-11, 1998)
DFNB 20	11q25-qter	unbekannt	Moynihan et al., 1999
DFNB 21	11q	<i>TECTA</i>	Mustapha et al., 1999
DFNB 22	reserviert		
DFNB 23	10p11.2-q21	unbekannt	Smith, R., unveröffentlicht
DFNB 24	11q23	unbekannt	Smith, R., unveröffentlicht
DFNB 25	4p15.3-q12	unbekannt	Smith, R., unveröffentlicht
DFNB 26	4q31		
	modifier: 1q22-23	unbekannt	Riazuddin et al., 1999
DFNB 27	2q23-q31	unbekannt	Pulleyn et al., 2000
DFNB 28	22q13	unbekannt	Walsh et al., 2000
DFNB 29	21q22	<i>CLDN14</i>	Wilcox et al., 2000
DFNB 30	10p	unbekannt	Avraham K., King M.C., unveröffentlicht

Van Camp &amp; Smith, 2002

aufgrund des Genotyps einen eindeutigen Phänotyp vorherzusagen. Auch kann nicht festgelegt werden, ob die Schwerhörigkeit im Laufe der Jahre eine Progredienz zeigen wird. Eine Erklärung für dieses Maß an Variabilität gibt es derzeit nicht. Allerdings liegt die Vermutung nahe, dass es andere Faktoren geben muss, welche einen Einfluss auf die Ausprägung der Erkrankung haben. Denkbar ist die Existenz eines sog. Modifier-Gens, wie es für die DFNA 26 Schwerhörigkeit beschrieben wurde (Riazuddin, 2000). Jedoch sind derartige Faktoren zur Zeit noch nicht bekannt, was die genetische Beratung Betroffener erschwert.

**DFNB2 [MYOVIIA, Myosin 7A]**

Myosine bilden in Verbindung mit den Aktinen Muskelfilamente aus, ohne die Bewegungen nicht möglich wären. In der Cochlea sind sie hauptsächlich in

den inneren und äußeren Haarzellen lokalisiert und gewährleisten deren strukturelle Integrität. Neben der motorischen Funktion sind sie im Transport intrazellulärer Moleküle, der Phagozytose sowie in Sekretionsprozessen involviert. Zwei Mitglieder der Myosinfamilie, Myosin 7A und Myosin 15A, sind nachweislich an der Entstehung von rezessiven Schwerhörigkeiten beteiligt.

Mutationen im *MYOVIIA*-Gen können sowohl nicht-syndromale (rezessiv, dominant) als auch syndromale Formen von Schwerhörigkeiten auslösen (Liu, 1997; Weil, 1997). Daher war dieses Gen eines der ersten, die im Rahmen der Schwerhörigkeitsforschung identifiziert und kloniert wurden.

Für die syndromale Schwerhörigkeit USH1B (Usher-Syndrom, Typ 1, Lokus B) wurde *MYOVIIA* bereits 1995 als

Kandidatengen vorgeschlagen und im Anschluss analysiert. Mittlerweile sind eine Vielzahl von Mutationen bekannt (Weil, 1995). Das Usher-Syndrom (USH) ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, wobei Patienten mit Typ 1 eine hochgradige Schwerhörigkeit, vestibuläre Anomalien sowie Retinitis Pigmentosa zeigen (zum Vergleich: Übersichtsartikel Usher-Syndrom in dieser Ausgabe).

1997 konnten in mehreren Familien mit DFNB2 ebenfalls Mutationen in *MYOVIIA* identifiziert werden (Liu 1997, Weil 1997). Auch in Familien mit dominant vererbter Schwerhörigkeit (DFNA11) konnte *MYOVIIA* als krankheitsverursachendes Gen ausgemacht werden (Liu 1997, Tamagawa 2000). Warum verschiedenartige Mutationen im *MYOVIIA*-Gen drei verschiedene Schwerhörigkeitsformen auslösen können und aus welchem Grund in einigen Fällen das Auge involviert ist, in anderen jedoch nicht, ist bis heute nicht ausreichend geklärt.

**DFNB3 [MYOXVA, Myosin 15A]**

Anfang 1995 wurde der dritte Lokus für nicht-syndromale rezessive Schwerhörigkeiten identifiziert. Friedman und Mitarbeiter detektierten diesen neuen Lokus in einem genetisch isolierten indonesischen Dorf, in dem ca. 2% der Bevölkerung an kongenitaler, hochgradiger Schwerhörigkeit leiden (Friedman, 1995). Später identifizierten Wang et al. das *MYOXVA* als das für die Schwerhörigkeit in DFNB3-Familien verantwortliche Gen (Wang, 1998). *MYOXVA* besitzt mindestens 50 Exons und umspannt einen DNA-Bereich von

ca. 36kb (Wang, 1998). Wie Studien an DFNB3-Mäusen (shaker-2) zeigten, ist Myosin 15A wichtig für die funktionelle Organisation von Aktinen in den Haarzellen (Wang, 1998). Bei Mutationen in diesem Gen kommt es zu einer Verkürzung der Stereozilien in den Haarzellen, was die Schwerhörigkeit auslöst. Neuere Studien legen die Vermutung nahe, dass Myosin 15A nicht nur für die Struktur, sondern auch für die Funktion des sensorischen Epithels in der Cochlea und dem Vestibularorgan nötig sein könnte (Anderson, 2000).

#### **DFNB4 [SLC26A4, Pendrin]**

Pendrin, ein Anionen-transportierendes Protein, wurde ursprünglich mit der häufigsten syndromalen Form sensorineuraler Schwerhörigkeiten, dem Pendred-Syndrom, in Verbindung gebracht (Everett, 1997). Beim rezessiv vererbten Pendred-Syndrom liegt neben einer extrem variablen Ausbildung der Schwerhörigkeit und cochleären Entwicklungsabnormalitäten eine Schilddrüsenvergrößerung vor. Das beim Pendred-Syndrom häufig (über 60% der Fälle) mutierte Gen *SLC26A4* wird in der Niere und im endolymphatischen Gewebe der Cochlea exprimiert und spielt eine Rolle bei der Resorption endolymphatischer Flüssigkeiten im Innenohr. Seine Position wurde auf 7q31 lokalisiert. Das Protein fungiert als Transporter von Chlorid und Jodid durch die apikale Membran der Thyrozyten (Scott, 1999). Aufschluss über dessen Funktion in der Niere lieferten Royaux und Mitarbeiter 2001. Pendrin trägt zur Regulation der Bikarbonat-Exkretion bei. Da aber weder Patienten mit dem Pendred-Syndrom noch *SLC26A4*<sup>-/-</sup> („knock-out“-Mäuse Störungen im Säure-Basen-Haushalt entwickeln, muss die Niere andere Regulationsmechanismen aktivieren können, wenn Pendrin nicht exprimiert wird. 1998 konnten Li et al. zeigen, dass *SLC26A4* auch in einer DFNB4-Familie von Mutationen in hochkonservierten Domänen betroffen ist (Li, 1998). Diese Patienten sind zwar in der Lage, Chlorid und Jodid zu transportieren, allerdings in weitaus geringerem Maße als Nichtkranke. Wahrscheinlich ist die niedrigere Anionen-Transportrate aber ausreichend, um eine Schilddrüsen-

vergrößerung zu verhindern (Scott, 2000).

#### **DFNB8/10 [TMPRSS3]**

DFNB8 ist der fünfte nicht-syndromale rezessive Locus; er wurde auf 21q22.3 in einer großen pakistanischen Familie identifiziert (Veske, 1996). Kurz darauf lokalisierten Bone-Tamir (1996) DFNB10 in einer palästinensischen Familie in der gleichen Region des Chromosoms 21. Der Phänotyp ist jedoch weitgehend unterschiedlich. Die Betroffenen der DFNB8-Familie zeigen eine in der Kindheit beginnende postlinguale Schwerhörigkeit, die später in einem hochgradigen und an Taubheit grenzenden Hörverlust resultiert. Die Mitglieder der palästinensischen Familie (DFNB10) zeigen eine konatal beginnende, mittelgradige bis hochgradige, sensorineurale Schwerhörigkeit (<80 dB) ohne Progression.

Das aus 13 Exons bestehende Gen *TMPRSS3* kodiert für die Transmembranerineprotease 3 und ist die erste identifizierte Protease, die für eine Hörstörung verantwortlich ist. Sie besitzt vier Isoformen (*TMPRSS3a*, *TMPRSS3b*, *TMPRSS3c* und *TMPRSS3d*), die aus 454, 327, 327, und 344 Aminosäuren bestehen (Scott, 2001). *TMPRSS3* wird in vielen Geweben exprimiert, so auch in der fötalen Cochlea. Es wird angenommen, dass diese Protease eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Innenohrs und bei der Ionen-Zusammensetzung von Endo- und Perilymphe spielt.

Scott und Mitarbeiter (2001) identifizierten als Ursache für DFNB8 eine 4-bp Insertion in der splice-acceptor site der mRNA von *TMPRSS3*. Dagegen wird DFNB10 von einer 8-bp Deletion und einer Insertion von 18 repetitiven Einheiten des  $\beta$ -Satelliten, bestehend aus sich wiederholenden Monomeren (~68 bp), hervorgerufen. Diese  $\beta$ -Satelliten kommen normalerweise an den kurzen Armen der akrozentrischen Chromosomen vor; jedoch sind Rekombinationen bekannt. Allerdings wurde hier das erste Mal eine Satelliten-Insertion in ein aktives Gen beschrieben, das zu einem pathologischen Phänotyp führt.

#### **DFNB9 [OTOF, Otoferlin]**

Das im DFNB9-Locus (2p23-p22) lokalisierte Gen ist das *OTOF*, welches 1999 von Yasunaga und Mitarbeitern mit Hilfe eines modifizierten Kandidatengenansatzes identifiziert wurde (Yasunaga, 1999). Otoferlin ist ein Zytosolprotein mit einer C-terminalen Transmembrandomäne, dessen Gen dem *FET-1*-Gen (Spermatogenesefaktor-1) aus *C.elegans* ortholog ist (Yasunaga, 1999). Es enthält mehrere sog. „C2-Domänen“, die mit Phospholipiden interagieren können, so dass Otoferlin eine Rolle bei Ca<sup>2+</sup>-gesteuerten Membran-Vesikel-Fusionen zugesprochen wird. Die genaue Funktion des Otoferlins ist allerdings bis heute ungeklärt.

Bislang sind zwei Isoformen des Otoferlins bekannt, wobei die längere Variante (kodiert von 48 Exons) sechs C2-Domänen und die kürzere (kodiert von 28 Exons) drei C2-Domänen besitzt (Yasunaga, 2000). *OTOF* ist vorwiegend in den inneren Haarzellen sowie den sensorischen Haarzellen vom vestibulären Typ1 exprimiert (Yasunaga, 1999). Verschiedene Mutationen im *OTOF*-Gen konnten in mehreren Familien eindeutig als Ursache der Schwerhörigkeit identifiziert werden.

#### **DFNB12 [CDH23, Otocadherin]**

*CDH23* kodiert für ein intrazelluläres Adhäsionsprotein (Otocadherin), das der Familie der Cadherine zugeordnet wird. Es weist eine Transmembrandomäne, eine extrazelluläre Domäne mit 20 Cadherin-Repeats und eine 268 AS-umfassende zytoplasmatische Domäne auf (Bork, 2001). Das Gen wurde von Chaib (1996) auf 10q21-q22 lokalisiert. Mutationen in *CDH23*, das sowohl in der Retina als auch in der Cochlea exprimiert wird, können unterschiedliche phänotypische Auswirkungen haben. Sie können ebenso für eine prälinguale sensorineurale Schwerhörigkeit (DFNB12) wie auch für das Usher-Syndrom Typ 1D verantwortlich sein. Während beim Usher-Syndrom neben einer kongenitalen sensorineuralen Schwerhörigkeit auch eine Retinitis Pigmentosa und vestibuläre Abnormalitäten auftreten, ist DFNB12 nur durch Schwerhörigkeit charakterisiert, obwohl in fortschrei-

tendem Alter auch eine leichte Retinitis Pigmentosa entwickelt werden kann. Nach *MYO7A* ist *CDH23* das zweite Gen, dass sowohl mit dem Usher-Syndrom als auch mit nicht-syndromaler Schwerhörigkeit in Zusammenhang steht (Bork, 2001).

#### **DFNB16 [*STRC*, Stereocilin]**

Erst kürzlich wurde das Gen identifiziert, welches für die Schwerhörigkeit in einigen DFNB16-Familien verantwortlich ist. Das auf 15q15.3 lokalisierte *STRC* besteht aus 28 Exons, umspannt einen ca. 19 kb großen Bereich der genomischen DNA und wird ausschließlich in den Stereozilien sensorischer Haarzellen der Cochlea exprimiert (Verpy, 2001). Das Protein, Stereocilin, besteht aus 1809 Aminosäuren und enthält eine putative Signalsequenz sowie verschiedene hydrophobe Segmente. Verpy und Mitarbeiter mutmaßen daher, dass Stereocilin entweder ein integrales oder aber ein Oberflächen-assoziiertes Protein der Stereozilien darstellt. Interessanterweise konnten nur in zwei von drei DFNB 16-Familien Mutationen im *STRC*-Gen nachgewiesen werden. Eine dritte Familie, die auch in der oben genannten Studie analysiert wurde, zeigte zwar ebenfalls eine Kopplung zu 15q15-q21, eine Mutation im *STRC* konnte jedoch nicht detektiert werden. Daher könnte noch ein zweites, bislang unbekanntes Gen im DFNB 16-Intervall liegen.

#### **DFNB21 [*TECTA*, Alpha-Tectorin]**

*TECTA* kodiert für ein Protein mit 2155 Aminosäuren, welches 95% Homologie zu dem  $\alpha$ -Tectorin der Maus zeigt. Das Protein weist mehrere hochkonservierte Domänen auf, wie beispielsweise eine hydrophobe Signalsequenz zur Translokation durch die Membran und verschiedene Domänen zur Interaktion mit  $\beta$ -Tectorin, was die Bildung der nicht-kollagenen Matrix der Tektorialmembran ermöglicht. Das Gen erstreckt sich über 23 Exons mit insgesamt 6465 Basenpaaren (Verhoeven, 1998). Verhoeven und Mitarbeiter berichteten 1998 von 3 missense Mutationen in 2 Familien mit autosomal dominant vererbter Schwerhörigkeit, welche sich auf die „Zona Pellucida“-Domäne des *TECTA*-Proteins auswirken. Eine weitere Mutation wurde in

der Zonaadhesin-ähnlichen Domäne detektiert (Alloisio, 1999). Auch in einer Familie mit DFNB21 konnte eine Mutation des *TECTA*-Gens nachgewiesen werden (Mustapha, 1999). Somit können sowohl in dominant als auch in rezessiv vererbten Fällen Mutationen im *TECTA*-Gen vorliegen.

#### **DFNB26 und DFNM1**

Einen Beweis für das Zusammenspiel verschiedener Gene bei der Entstehung erblicher Schwerhörigkeiten erbrachten Riazzudin und Mitarbeiter im Jahr 2000 mit der Identifizierung des ersten und bis dato einzigen „Modifizier“-Gens eines rezessiven DFNB-Lokus. Mittels Kopplungsanalysen detektierten sie in einer großen pakistanischen Familie einen neuen Schwerhörigkeitslokus (DFNB26) auf 4q31. Der hierbei erzielte LOD-Score betrug 6.53, wenn alle betroffenen sowie 60 gesunde Personen der Familie miteinbezogen wurden und stieg auf 8.1 an, sobald die Kalkulationen nur mit den Erkrankten alleine durchgeführt wurden. Diese Differenz in den Berechnungen war darauf zurückzuführen, dass 7 gesunde Familienmitglieder ebenfalls den pathogenen Krankheitshaplotyp besitzen. Da jedoch die Existenz eines anderen DFNB 26-Lokus durch eine erneute Kopplungsanalyse ausgeschlossen wurde, war diese Beobachtung nur durch eine modifizierende Genwirkung eines zweiten, unbekanntes Gens zu erklären. Entsprechende Berechnungen ergaben anschließend einen LOD-Score von 4.31 für einen dominanten „modifizier“ (DFNM 1, deafness, modifier 1) auf 1q24, der in den 7 gesunden Personen die Krankheitsausbildung verhindert. Das hierfür verantwortliche Gen konnte allerdings bislang nicht identifiziert werden.

#### **DFNB29 [*CLDN14*, Claudin 14]**

Hattori (2000) identifizierten *CLDN14* und lokalisierten es auf 21q22.3. Für das aus 3 Exons bestehende Gen wurden von Wilcox (2001) zwei splice-Isoformen identifiziert, jeweils eine mit und eine ohne Exon 2. Es kodiert für ein integrales Membranprotein, das in Tight Junctions in der Leber, der Niere und dem sensorischen Epithelium des Corti Organs vorkommt. Ursachen für kongenitale, nicht-syndromale

Schwerhörigkeit (DFNB29) sind zum einen eine 1 bp-Deletion, die zu einem frühzeitigen Translationsende führt, wodurch nur Teile des Proteins synthetisiert werden, und zum anderen eine missense Mutation, die die Sekundärstruktur der Transmembrandomäne zerstört (Wilcox, 2001).

#### **Ausblick**

Für die Entwicklung eines Menschen ist sein Hörvermögen von größter Bedeutung. Es ermöglicht ihm, nicht nur seine Umwelt akustisch zu erfassen, sondern dient vor allem zur normalen Ausbildung der Sprache, dem wichtigsten Kommunikationsmittel des Menschen. Bei den rezessiv vererbten Hörverlusten sind häufig Mutationen eines einzelnen Gens für die Hörstörung verantwortlich (monogene Erkrankung). Sie weisen eine relative Stabilität gegenüber exogenen Faktoren auf. Daher sind Therapiemaßnahmen hier in der Regel schwer durchführbar. Multifaktoriell bedingte Krankheiten manifestieren sich dagegen meist unter Einwirkung verschiedener Umwelteinflüsse. Diese sind folglich oft besser therapeutisch zu beeinflussen. Die Aufklärung der genetischen Grundlagen dieser vorwiegend monogenen, rezessiven Schwerhörigkeiten bildet somit ein Fundament, auf dem spätere Therapiekonzepte aufbauen können.

Die hier vorgestellten genetischen Aspekte nicht-syndromaler rezessiv vererbter Schwerhörigkeiten zeigen, dass insbesondere in den vergangenen sechs Jahren ein enormer Wissenszuwachs in der Grundlagenforschung stattgefunden hat. Dies wird sicherlich in Zukunft Einfluss auf die genetische Beratung Betroffener haben, die durch zunehmende Daten über Mutationsfrequenzen involvierter Gene präzisere Aussagen über Erkrankungsrisiko, Vererbungsmodus und evtl. auch phänotypische Ausprägung möglich machen wird.

Auch wenn die molekularen Grundlagen noch nicht in allen Einzelheiten greifbar erscheinen, so können mit dem heutigen Wissen dennoch Theorien aufgestellt werden, wie unterschiedliche Wirkmechanismen ablaufen könnten. Die hier vorgestellten

Gene sind nur teilweise innenohrspezifisch. Häufig handelt es sich um Gene, die in vielen verschiedenen Geweben und Organen exprimiert werden. Mutationen in diesen Genen führen nachweislich nur im Hörorgan zu Schädigungen, wie beispielsweise im Falle des *GJB2*. Hier liegt demnach ein komplexes, verschachteltes System vor, dessen Komponenten derart sensitiv sind, dass bereits kleinste Änderungen einen Hörverlust zur Folge haben können. Die molekulargenetische Hörforschung dient daher nicht nur dem Auffinden neuer Gene, sondern trägt auch einen entscheidenden Teil zur Klärung des eigentlichen Hörvorgangs und beteiligter Mechanismen bei.

#### Literatur

- Alloisio N, Morle L, Bozon M, Godet J, Verhoeven K, Van Camp G, Plauchu H, Muller P, Collet L, Lina-Granade G (1999) Mutation in the zonadhesin-like domain of alpha-tectorin associated with autosomal dominant non-syndromic hearing loss. *Eur J Hum Genet* 7:255-258.
- Anderson D W, Probst F J, Belyantseva I A, Fridell R A, Beyer L, Martin D M, Wu D, Kachar B, Friedman T B, Raphael Y, Camper S A (2000) The motor and tail regions of myosin XV are critical for normal structure and function of auditory and vestibular hair cells. *Hum Mol Genet* 9:1729-1738.
- Bergstrom L, Stewart J (1971) New concepts in congenital deafness. *Otolaryngol Clin North Am* 4:431-443.
- Bonne-Tamir B, DeStefano A L, Briggs C E, Adair R, Franklyn B, Weiss S, Korostishevsky M, Frydman M, Baldwin C T, Farrer L A (1996) Linkage of congenital recessive deafness (gene DFNB10) to chromosome 21q22.3. *Am J Hum Genet* 58:1254-1259.
- Bork JM, Peters LM, Riazuddin S, Bernstein SL, Ahmed ZM, Ness SL, Polomeno R, Ramesh A, Schloss M, Srisailpathy CR, Wayne S, Bellman S, Desmukh D, Ahmed Z, Khan SN, Kaloustian VM, Li XC, Lalwani A, Riazuddin S, Bitner-Glindzicz M, Nance WE, Liu XZ, Wistow G, Smith RJ, Griffith AJ, Wilcox ER, Friedman TB, Morell RJ (2001) Usher syndrome 1D and nonsyndromic autosomal recessive deafness DFNB12 are caused by allelic mutations of the novel cadherin-like gene *CDH23*. *Am J Hum Genet* 68:26-37.
- Bruzzzone R, White TW, Paul DL (1996) Connections with connexins: the molecular basis of direct intercellular signaling. *Eur J Biochem* 238:1-27.
- Chaib H, Place C, Salem N, Dode C, Chardenoux S, Weissenbach J, el Zir E, Loiselet J, Petit C (1996) Mapping of DFNB12 a gene for a non-syndromal autosomal recessive deafness to chromosome 10q21-22. *Hum Mol Genet* 5:1061-1064.
- Denoyelle F, Weil D, Maw MA, Wilcox SA, Lench NJ, Allen-Powell DR, Osborn AH, Dahl HH, Middleton A, Houseman MJ, Dode C, Marlin S, Boulila-ElGaid A, Grati M, Ayadi H, BenArab S, Bitoun P, Lina-Granade G, Godet J, Mustapha M, Loiselet J, El Zir E, Aubois A, Joannard A, Petit C (1997) Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. *Hum Mol Genet* 6:2173-2177.
- Everett LA, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, Adawi F, Hazani E, Nassir E, Baxevis AD, Sheffield VC, Green ED (1997) Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet* 17:411-422.
- Friedman TB, Liang Y, Weber JL, Hinnant JT, Barber TD, Winata S, Arhya IN, Asher JH, Jr (1995) A gene for congenital recessive deafness DFNB3 maps to the pericentromeric region of chromosome 17. *Nat Genet* 9:86-91.
- Green GE, Scott DA, McDonald JM, Woodworth GG, Sheffield VC, Smith RJ (1999) Carrier rates in the midwestern United States for *GJB2* mutations causing inherited deafness. *JAMA* 281:2211-2216.
- Guilford P, Ayadi H, Blanchard S, Chaib H, Le Paslier D, Weissenbach J, Driira M, Petit C (1994a) A human gene responsible for neurosensory, non-syndromic recessive deafness is a candidate homologue of the mouse *sh-1* gene. *Hum Mol Genet* 3:989-993.
- Guilford P, Ben Arab S, Blanchard S, Leveilliers J, Weissenbach J, Belkahlia A, Petit C (1994b) A non-syndrome form of neurosensory, recessive deafness maps to the pericentromeric region of chromosome 13q. *Nat Genet* 6:24-28.
- Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, Watanabe H, Yada T, Park HS, Toyoda A, Ishii K, Totoki Y, Choi DK, Soeda E, Ohki M, Takagi T, Sakaki Y, Taudien S, Blechschmidt K, Polley A, Menzel U, Delabar J, Kumpf K, Lehmann R, Patterson D, Reichwald K, Rump A, Schillhabel M, Schudy A, Zimmermann W, Rosenthal A, Kudoh J, Schibuya K, Kawasaki K, Asakawa S, Shintani A, Sasaki T, Nagamine K, Mitsuyama S, Antonarakis SE, Minoshima S, Shimizu N, Nordsiek G, Hornischer K, Brant P, Scharfe M, Schon O, Desario A, Reichelt J, Kauer G, Blocker H, Ramser J, Beck A, Klages S, Hennig S, Riesselmann L, Dagand E, Haaf T, Wehrmeyer S, Borzym K, Gardiner K, Nizetic D, Francis F, Lehrach H, Reinhardt R, Yaspo ML (2000) The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 405:311-319.
- Kelley PM, Harris DJ, Comer BC, Askew JW, Fowler T, Smith SD, Kimberling WJ (1998) Novel mutations in the connexin 26 gene (*GJB2*) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss. *Am J Hum Genet* 62:792-799.
- Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, Lench NJ, Liang JN, Parry G, Mueller RF, Leigh IM (1997) Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* 387:80-83.
- Kikuchi T, Kimura RS, Paul DL, Adams JC (1995) Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Anat Embryol (Berl)* 191:101-118.
- Kupka S, Mirghomizadeh F, Haug T, Braun S, Leistenschneider P, Schmitz-Salue C, Arold R, Blin N, Zenner HP, Pfister M (2000) Mutation analysis of the *CX26* gene in sporadic cases with moderate to profound deafness. *HNO* 48:671-674.
- Li XC, Everett LA, Lalwani AK, Desmukh D, Friedman TB, Green ED, Wilcox ER (1998) A mutation in PDS causes non-syndromic recessive deafness [letter]. *Nat Genet* 18:215-217.
- Liu XZ, Walsh J, Mburu P, Kendrick-Jones J, Cope MJ, Steel KP, Brown SD (1997a) Mutations in the myosin VIIA gene cause non-syndromic recessive deafness. *Nat Genet* 16:188-190.
- Liu XZ, Walsh J, Tamagawa Y, Kitamura K, Nishizawa M, Steel KP, Brown SD (1997b) Autosomal dominant non-syndromic deafness caused by a mutation in the myosin VIIA gene. *Nat Genet* 17:268-269.
- Morton NE (1991) Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann N Y Acad Sci* 630:16-31.
- Mustapha M, Weil D, Chardenoux S, Elias S, el Zir E, Beckmann JS, Loiselet J, Petit C (1999) An alpha-tectorin gene defect causes a newly identified autosomal recessive form of sensorineural pre-lingual non-syndromic deafness DFNB21. *Hum Mol Genet* 8:409-412.
- Riazuddin S, Castelein CM, Ahmed ZM, Lalwani AK, Mastroianni MA, Naz S, Smith TN, Liburd NA, Friedman TB, Griffith AJ, Riazuddin S, Wilcox ER (2000) Dominant modifier DFNB1 suppresses recessive deafness DFNB26. *Nat Genet* 26:431-434.
- Royaux IE, Wall SM, Karniski LP, Everett LA, Suzuki K, Knepper MA, Green ED (2001) Pendrin, encoded by the Pendred syndrome gene, resides in the apical region of renal intercalated cells and mediates bicarbonate secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:4221-4226.
- 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.
- Scott DA, Wang R, Kreman TM, Andrews M, McDonald JM, Bishop JR, Smith RJ, Karniski LP, Sheffield VC (2000) Functional differences of the PDS gene product are associated with phenotypic variation in patients with Pendred syndrome and non-syndromic hearing loss (DFNB4). *Hum Mol Genet* 9:1709-1715.
- Scott HS, Kudoh J, Wattenhofer M, Shibuya K, Berry A, Chrast R, Guipponi M, Wang J, Kawasaki K, Asakawa S, Minoshima S, Younus F, Mehdi SQ, Radhakrishna U, Pappasavvas MP, Gehrig C, Rossier C, Korostishevsky M, Gal A, Shimizu N, Bonne-Tamir B, Antonarakis SE (2001) Insertion of beta-satellite repeats identifies a transmembrane protease causing both congenital and childhood onset autosomal recessive deafness. *Nat Genet* 27:59-63.

Tamagawa Y, Kitamura K, Ishida T, Nishizawa M, Liu XZ, Walsh J, Steel KP, Brown SD (2000) Sensorineural hearing impairment non-syndromic, dominant DFNA11. *Adv Otorhinolaryngol* 56:103-106.

Van Camp G, Smith R. J. (15-1-2002) Hereditary hearing loss homepage – World Wide Web URL: <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/hhh/>  
<http://hgins.uia.ac.be/dnalab/hhh/nonsyndr.html>.

Verhoeven K, Van Laer L, Kirschhofer K, Legan PK, Hughes DC, Schatteman I, Verstreken M, Van Hauwe P, Coucke P, Chen A, Smith RJ, Somers T, Offeciers FE, Van de HP, Richardson GP, Wachtler F, Kimberling WJ, Willems PJ, Govaerts PJ, Van Camp G (1998) Mutations in the human alpha-tectorin gene cause autosomal dominant non-syndromic hearing impairment. *Nat Genet* 19:60-62.

Verpy E, Masmoudi S, Zwaenepoel I, Leibovici M, Hutchin TP, Del C, I Nouaille S, Blanchard S, Laine S, Popot JL, Moreno F, Mueller RF, Petit C (2001) Mutations in a new gene encoding a protein of the hair bundle cause non-syndromic deafness at the DFNB16 locus. *Nat Genet* 29:345-349.

Veske A, Oehlmann R, Younus F, Mohyuddin A, Muller-Myhsok B, Mehdi SQ, Gal A (1996) Autosomal recessive non-syndromic deafness locus (DFNB8) maps on chromosome 21q22 in a large consanguineous kindred from Pakistan. *Hum Mol Genet* 5:165-168.

Wang A, Liang Y, Fridell RA, Probst FJ, Wilcox ER, Touchman JW, Morton CC, Morell RJ, Noben-Trauth K, Camper SA, Friedman TB (1998) Association of unconventional myosin MYO15 mutations with human nonsyndromic deafness DFNB3. *Science* 280:1447-1451.

Weil D, Blanchard S, Kaplan J, Guilford P, Gibson F, Walsh J, Mburu P, Varela A, Leveilliers J, Weston MD (1995) Defective myosin VIIA gene responsible for Usher syndrome type 1B. *Nature* 374:60-61.

Weil D, Kussel P, Blanchard S, Levy G, Levi-Acobas F, Drira M, Ayadi H, Petit C (1997) The autosomal recessive isolated deafness, DFNB2 and the Usher 1B syndrome are allelic defects of the myosin-VIIA gene. *Nat Genet* 16:191-193.

Wilcox ER, Burton QL, Naz S, Riazuddin S, Smith TN, Ploplis B, Belyantseva I, Ben Yosef T, Liburd NA, Morell RJ, Kachar B, Wu DK, Griffith AJ, Riazuddin S, Friedman TB (2001) Mutations in the gene encoding tight junction claudin-14 cause autosomal recessive deafness DFNB29. *Cell* 104:165-172.

Yasunaga S, Grati M, Chardenoux S, Smith TN, Friedman TB, Lalwani AK, Wilcox ER, Petit C (2000) OTOF encodes multiple long and short isoforms: genetic evidence that the long ones underlie recessive deafness DFNB9. *Am J Hum Genet* 67:591-600.

Yasunaga S, Grati M, Cohen-Salmon M, El Amraoui A, Mustapha M, Salem N, el Zir E, Loiselet J, Petit C (1999) A mutation in OTOF, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat Genet* 21:363-369.

Zelante L, Gasparini P, Estivill X, Melchionda S, D'Agruma L, Govea N, Mila M, Monica MD, Lutfi J, Shohat M, Mansfield E, Delgrosso K, Rappaport E, Surrey S, Fortina P (1997) Connexin26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. *Hum Mol Genet* 6:1605-1609.

Gefördert durch: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung  
IZKF Tübingen (IA 1)

#### Korrespondenzadresse

Kathrin Riemann  
Hörforschungszentrum Tübingen  
Abteilung Molekulare Genetik/HNO  
Wilhelmstraße 27  
72074 Tübingen  
Tel. (0049) 7071-29-72188  
Fax (0049) 7071-29-5233  
[kathrin.riemann@gmx.de](mailto:kathrin.riemann@gmx.de)