



MVZ Ulm gemeinnützige GmbH · Helmholtzstraße 10 · 89081 Ulm

Dr. E. Musterarzt  
Fachärztin für Pädiatrie  
Musterstraße 1  
11111 Musterstadt

|                 |                                           |
|-----------------|-------------------------------------------|
| Patient/in:     | Max Mustermann<br>männlich, (*DD.MM.YYYY) |
| Probeneingang:  | DD.MM.YYYY                                |
| Material:       | DNA                                       |
| Probenentnahme: | DD.MM.YYYY                                |
| Interne ID:     | ABCDEFG1                                  |
| Befunddatum:    | DD.MM.YYYY                                |

## Molekulargenetischer Befund – Mustermann, Max (\*DD.MM.YYYY)

**Indikation:** Prälinguale Hörstörung, Hochwuchs, Hörtest postnatal auffällig,  
Hörgerätversorgung aber erst im Alter von 3 Jahren

**Auftrag:** Paneldiagnostik in Bezug auf eine Hörminderung bezüglich der nachfolgenden Gene  
*GJB2, GJB3, GJB6, HGF, LOXHD1, MYO15A, STRC*

### Ergebnis: Molekulargenetische Auffälligkeiten, **unklarer Befund\***

**Nachweis von 3 auffälligen Varianten:** Eine pathogene Variante in dem Gen *GJB2*, eine wahrscheinlich pathogene Variante in dem Gen *STRC* sowie eine Variante unklarer Signifikanz (VUS) in dem Gen *LOXHD1*.

| Gen           | Variante (HGVS)                                       | Genomische Position (GRCh38) | Zygotie | Absolute Allelfrequenz | Bewertung                     |
|---------------|-------------------------------------------------------|------------------------------|---------|------------------------|-------------------------------|
| <i>GJB2</i>   | NM_004004.6:c.35del<br>(NP_003995.2:p.Gly12ValfsTer2) | chr13:20189546 AC>A          | het.    | 0,69 %                 | pathogen                      |
| <i>STRC</i>   | NM_153700.2:c.1086C>A<br>(NP_714544.1:p.Tyr362Ter)    | chr15:43616480 G>T           | het.    | n.r.                   | wahrscheinlich pathogen       |
| <i>LOXHD1</i> | NM_001384474.1:c.6050-6T>A                            | chr18:46485157 A>T           | het.    | 0,00018 %              | Variante unklarer Signifikanz |

Informationen zur Interpretation der Tabellen können im Abschnitt *Ergänzende Informationen* eingesehen werden.

**\*Interpretation:** In der durchgeführten genetischen Untersuchung konnte kein eindeutiger molekulargenetischer Nachweis einer für den vorliegenden Phänotyp ursächlichen genetischen Veränderung erbracht werden. Es wurden jedoch mehrere heterozygote Varianten in Genen identifiziert, die mit autosomal-rezessiv vererbten nicht-syndromalen Hörstörungen assoziiert sind und daher als potenziell krankheitsrelevant gelten. Da jedoch jeweils keine zweite krankheitsverursachende Veränderung nachgewiesen werden konnte, ergibt sich aus den vorliegenden Befunden derzeit kein eindeutiger molekulargenetischer Nachweis einer monogenetischen Ursache der Hörstörung.

**Einordnung für potentielle Nachkommen:** Da die identifizierten Varianten bisher ausschließlich heterozygot nachgewiesen werden konnten und in den betroffenen Genen keine zweite Variante festgestellt wurde, ist aktuell von einem heterozygoten Trägerstatus des Patienten auszugehen. Für Nachkommen besteht in der Regel kein erhöhtes Risiko einer Erkrankung, sofern der andere Elternteil keine krankheitsverursachende Variante in demselben Gen trägt. Liegt auch beim anderen Elternteil

Paneldiagnostik | Mustermann, Max (\*DD.MM.YYYY) | Probenentnahme DD.MM.YYYY | Befunddatum DD.MM.YYYY | Seite 1 von 7

Medizinisches Versorgungszentrum DRK-Blutspendedienst Ulm gemeinnützige GmbH, Helmholtzstraße 10, 89081 Ulm

**Geschäftsführer:**  
Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier  
Dipl.-Wirtschaftsing. Wolfgang Rüstig

**Sitz der Gesellschaft:**  
Ulm/Donau  
**Registergericht:**  
Amtsgericht Ulm  
HRB 728229

**USt-IdNr.**  
DE284993015

**Bankverbindung:**  
Commerzbank AG  
Konto-Nr. 113 623 300 (BLZ 662 400 02)  
IBAN: DE87 6624 0002 0113 6233 00  
BIC: COBADEFF662

eine entsprechende Variante vor, beträgt das Erkrankungsrisiko für gemeinsame Kinder bis zu 25 %, während das Risiko, Träger der Variante zu sein, bei 50 % liegt.

**Empfehlung:** Zur Einordnung der Befunde, zur Abschätzung eines möglichen Wiederholungsrisikos für zukünftige Nachkommen sowie zur Diskussion weiterführender diagnostischer Möglichkeiten empfehlen wir eine genetische Beratung in einem humangenetischen Zentrum mit ausgewiesener Expertise bei Hörstörungen. Zusätzlich empfehlen wir weiterführende genetische Untersuchungen, insbesondere Whole-Genome-Sequenzierung (WGS) zur Detektion struktureller Varianten, CNV-Analysen, sowie gegebenenfalls spezialisierte Verfahren für die Analyse genomischer Regionen mit hoher Sequenzhomologie, insbesondere in den Genen *GJB2*, *GJB3*, *GJB6* und *STRC*.

## Varianten-Interpretation

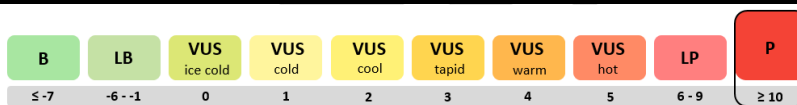
### ***GJB2*, NM\_004004.6:c.35del; NP\_003995.2:p.Gly12ValfsTer2, het.**

| ACMG Kriterium | Punkte | Erklärung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PVS1 (Strong)  | +4     | Null-Variante (Nonsense, Frameshift, kanonische $\pm 1$ - oder $\pm 2$ -Spleißstellen, Startcodon, Deletion oder Duplikation eines einzelnen oder mehrerer Exons) in einem Gen, bei dem Loss-of-Function (LOF) ein bekannter Krankheitsmechanismus ist; sowie nicht-kanonische Spleißvarianten, bei denen RNA-Analysen eine abnorme Transkription bestätigen. |
| PS3 (Strong)   | +4     | Gut etablierte in vitro- oder in vivo-Funktionsstudien, die eine schädigende Wirkung auf das Gen oder sein Genprodukt belegen.                                                                                                                                                                                                                                |
| PS4 (Strong)   | +4     | Die Häufigkeit der Variante bei betroffenen Personen ist im Vergleich zur Häufigkeit in Kontrollpersonen deutlich erhöht.                                                                                                                                                                                                                                     |

ACMG/ ACGS  
Klassifizierung:

**+12**

**pathogen**



Informationen zur Interpretation der Tabellen sowie zu den in der nachfolgenden Beschreibung zitierten Referenzen können im Abschnitt „Ergänzende Informationen“ eingesehen werden.

Im Gen *GJB2*, das für das Transmembranprotein Connexin 26 kodiert und eine zentrale Rolle bei der Ausbildung interzellulärer Gap Junctions in der Cochlea sowie der Regulation des Kaliumionen-Kreislaufs in den Haarzellen spielt<sup>1</sup>, wurde die Variante **NM\_004004.6:c.35del** (NP\_003995.2:p.Gly12ValfsTer2) nachgewiesen. Es handelt sich um eine Nonsense-Variante, die ein vorzeitiges Stoppcodon erzeugt. Diese Variante gehört zu den am häufigsten beschriebenen krankheitsverursachenden Veränderungen in *GJB2*<sup>2,3</sup> und ist mit der autosomal-rezessiv vererbten nicht-syndromalen Hörstörung (DFNB1) assoziiert<sup>3,4,5</sup>. Für eine gesicherte Diagnose wären in der Regel zwei krankheitsverursachende Varianten erforderlich; eine zweite pathogene Variante oder VUS im Gen *GJB2* konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. In seltenen Fällen wurde eine digenetische Vererbung mit *GJB3*- oder *GJB6*-Varianten beschrieben<sup>6,7</sup>, entsprechende Veränderungen konnten in den analysierten Bereichen dieser Gene nicht detektiert werden. Da unsere Untersuchung auf Einzelnukleotidvarianten sowie Insertionen/Deletionen  $\leq 20$  Basenpaare begrenzt war, können größere Deletionen oder andere strukturelle Varianten, wie für *GJB6* berichtet<sup>6,7</sup>, nicht sicher ausgeschlossen werden.

## **STRC, NM\_153700.2:c.1086C>A; NP\_714544.1:p.Tyr362Ter, het.**

| ACMG Kriterium     | Punkte | Erklärung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PVS1 (Very Strong) | +8     | Null-Variante (Nonsense, Frameshift, kanonische $\pm 1$ - oder $\pm 2$ -Spleißstellen, Startcodon, Deletion oder Duplikation eines einzelnen oder mehrerer Exons) in einem Gen, bei dem Loss-of-Function (LOF) ein bekannter Krankheitsmechanismus ist; sowie nicht-kanonische Spleißvarianten, bei denen RNA-Analysen eine abnorme Transkription bestätigen. |
| PM2 (Supporting)   | +1     | Nicht in Kontrollpopulationen nachgewiesen (oder nur mit extrem niedriger Häufigkeit, falls rezessiv) in der Genome Aggregation Database (gnomAD non-UKB).                                                                                                                                                                                                    |

|                             |                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACMG/ ACGS Klassifizierung: | <div><div>B</div><div>LB</div><div>VUS ice cold</div><div>VUS cold</div><div>VUS cool</div><div>VUS rapid</div><div>VUS warm</div><div>VUS hot</div><div>LP</div><div>P</div></div> |
| +9                          | <div><div><math>\leq -7</math></div><div>-6 - -1</div><div>0</div><div>1</div><div>2</div><div>3</div><div>4</div><div>5</div><div>6 - 9</div><div><math>\geq 10</math></div></div> |

**wahrscheinlich pathogen**

Informationen zur Interpretation der Tabellen sowie zu den in der nachfolgenden Beschreibung zitierten Referenzen können im Abschnitt „Ergänzende Informationen“ eingesehen werden.

Im Gen *STRC*, das für das Protein Stereocilin kodiert und an der Stabilisierung sowie mechanischen Kopplung der Stereozilien der äußeren Haarzellen der Cochlea beteiligt ist<sup>8</sup>, wurde die Variante **NM\_153700.2:c.1086C>A** (NP\_714544.1:p.Tyr362Ter) identifiziert. Es handelt sich um eine Nonsense-Variante, die ein vorzeitiges Stoppcodon erzeugt, was zu einem verkürzten, funktionsgestörten Protein oder über Nonsense-mediated mRNA decay (NMD) zum Abbau der entsprechenden mRNA und damit zum Verlust des Proteins führen kann. Loss-of-Function-Varianten stellen einen etablierten krankheitsverursachenden Mechanismus bei *STRC*-assoziierten Hörstörungen (DFNB16)<sup>9,10</sup> dar. Da DFNB16 autosomal-rezessiv vererbt wird<sup>9,10</sup>, wäre für eine gesicherte molekulargenetische Diagnose eine zweite pathogene Variante in demselben Gen erforderlich, die hier jedoch nicht nachgewiesen werden konnte. Ein erheblicher Anteil heterozygoter *STRC*-Veränderungen wird durch zusätzliche größere Deletionen oder einer Deletion des gesamten Genlocus ergänzt<sup>9,10,11</sup>. Aufgrund der hohen Sequenzhomologie zu einem benachbarten Pseudogen sind solche strukturellen Varianten schwer nachweisbar und erfordern spezielle diagnostische Verfahren<sup>10,11</sup>. Mit der hier angewandten Methodik (Nachweis von Einzelnukleotidvarianten sowie Insertionen/Deletionen  $\leq 20$  Basenpaare) können diese Veränderungen nicht erfasst werden.

## **LOXHD1, NM\_001384474.1:c.6050-6T>A, het.**

| ACMG Kriterium   | Punkte | Erklärung                                                                                                                                                                              |
|------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PM2 (Supporting) | +1     | Nicht in Kontrollpopulationen nachgewiesen (oder nur mit extrem niedriger Häufigkeit, falls rezessiv) in der Genome Aggregation Database (gnomAD non-UKB).                             |
| PP3 (Supporting) | +1     | Computergestützte Analysen stützen eine schädigende Wirkung auf das Gen oder sein Genprodukt (z. B. anhand von Konservierung, evolutionären Daten oder Auswirkungen auf das Spleißen). |

|                             |                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACMG/ ACGS Klassifizierung: | <div><div>B</div><div>LB</div><div>VUS ice cold</div><div>VUS cold</div><div>VUS cool</div><div>VUS rapid</div><div>VUS warm</div><div>VUS hot</div><div>LP</div><div>P</div></div> |
| +2                          | <div><div><math>\leq -7</math></div><div>-6 - -1</div><div>0</div><div>1</div><div>2</div><div>3</div><div>4</div><div>5</div><div>6 - 9</div><div><math>\geq 10</math></div></div> |

**Variante unklarer Signifikanz (cool)**

Informationen zur Interpretation der Tabellen sowie zu den in der nachfolgenden Beschreibung zitierten Referenzen können im Abschnitt „Ergänzende Informationen“ eingesehen werden.

Im Gen *LOXHD1* wurde die heterozygote Variante **NM\_001384474.1:c.6050-6T>A** nachgewiesen. Es handelt sich um eine intronische Variante im Bereich der Spleißakzeptorstelle, die das prä-mRNA-Spleißen beeinflussen kann<sup>12</sup>. Das LOXHD1-Protein ist an der strukturellen Stabilität und mechanosensorischen Funktion der Stereozilien der Haarzellen beteiligt<sup>13</sup>. Pathogene Varianten in

diesem Gen sind mit der autosomal-rezessiven nicht-syndromalen Hörstörung DFNB77 assoziiert<sup>13,14</sup>. In verfügbaren Datenbanken wird diese Veränderung derzeit jedoch nicht als krankheitsassoziiert beschrieben. Die klinische Relevanz ist daher unklar. Eine zweite potenziell krankheitsrelevante Variante in demselben Gen wurde nicht nachgewiesen.

## Technische Limitationen

---

Die durchgeführte Hochdurchsatz-Sequenzierung resultierte in einer durchschnittlichen Sequenziertiefe (Coverage) von 89,77x. Für 97 % der untersuchten Regionen lag die Sequenziertiefe bei mindestens 20x. Regionen mit unzureichender Sequenziertiefe konnten nicht bewertet werden und sind im *Appendix* aufgeführt. Für das angewendete Verfahren betragen Sensitivität und Spezifität 99,4 % bzw. 99,7 % für SNVs und 99,0 % bzw. 99,4 % für kleine Indels ( $\leq 20$  Basenpaare).

Dieser genetische Befund stellt eine diagnostische Hilfestellung dar und ist nicht als alleinige Grundlage für eine gesicherte Diagnose geeignet. Die Interpretation der Ergebnisse sollte stets im klinischen Kontext erfolgen und mit den klinischen Symptomen, der Anamnese sowie gegebenenfalls weiteren diagnostischen Kriterien und Untersuchungen kombiniert werden, um eine belastbare diagnostische Bewertung zu ermöglichen.

Gemäß § 10 des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) soll jede diagnostische genetische Untersuchung mit dem Angebot einer genetischen Beratung einhergehen. Bei gesicherter Diagnose einer genetischen Erkrankung ist eine genetische Beratung anzubieten.

Befund erstellt von:

Geprüft durch:

---

Dr. rer. nat. Wissenschaftler 1

---

Dr. rer. nat. Wissenschaftler 2

Medizinisch verantwortlich und validiert durch:      Geprüft durch:

---

Prof. Dr. med. David Messerer, MME, MHBA

---

Dr. med. Peter Schauwecker

Mit freundlichen Grüßen,

---

Dr. med. Peter Schauwecker

## Ergänzende Informationen

### Untersuchte Regionen

Für den oben genannten Patienten wurden Varianten in den Exons ( $\pm 20$  Basenpaare) der im Auftrag angeforderten Gene (siehe Befundseite 1) untersucht. Zufallsbefunde in Genen, die nicht Teil des auf Befundseite 1 aufgeführten Genpanels sind, werden nicht ausgewertet und sind nicht Bestandteil des Befunds.

### Limitation der Untersuchung

Veränderungen außerhalb der untersuchten Zielregionen (z. B. tief intronisch, regulatorisch oder in UTRs), Repeat-Expansionen sowie Kopienzahlvarianten (CNVs) einzelner Exons oder ganzer Gene können mit dieser Methode nicht erfasst werden. Varianten in homologen Sequenzbereichen sowie geringgradige Mosaik können unentdeckt bleiben. Regionen mit unzureichender Sequenzierentiefe (Coverage  $<20\times$ ) erfüllen nicht die Qualitätskriterien für eine sichere Variantenerkennung und können daher nicht zuverlässig beurteilt werden. Eine detaillierte Übersicht der betroffenen Bereiche ist im *Appendix* aufgeführt. Die Ergebnisse der genetischen Untersuchung basieren auf dem derzeit verfügbaren Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Zukünftige Forschung kann zu einer veränderten Interpretation der bereits erhobenen genetischen Befunde führen.

### Information Tabellen

#### Variante:

Die Benennung der identifizierten Varianten erfolgt gemäß den Empfehlungen der Human Genome Variation Society (HGVS) ohne Berücksichtigung der allelischen Zuordnung einzelner Varianten.

#### Chromosomale Position:

Die Angabe der chromosomalen Positionen basiert auf dem humanen Referenzgenom GRCh38.

#### Zygotie:

het. – heterozygot | hom. – homozygot | hemi. – hemizygot | XL – X-chromosomal

#### Absolute Allelfrequenz:

Die absolute Allelfrequenz entspricht dem Anteil des Alternativallels in der Gesamtpopulation des gnomAD-Datensatzes Version 4.1.0 (non-UKB). Sollte eine Variante in gnomAD nicht erfasst sein, wird die absolute Allelfrequenz mit n.r. (not reported) angegeben.

#### ACMG Klassifizierung/Bewertung:

**B** – benigne (benign), **LB** – wahrscheinlich benigne (likely benign), **VUS** – Variante unklarer Signifikanz (variant of uncertain significance), **LP** – wahrscheinlich pathogen (likely pathogenic), **P** – pathogen (pathogenic)

### Sequenzierung

Die Probe wurde mittels des *DNA Prep with Exome 2.5 Enrichment Kits* (Illumina) angereichert. Die anschließende Hochdurchsatzsequenzierung erfolgte auf einem Illumina NextSeq 2000 System unter der Verwendung der XLEAP-SBS-Technologie (paired-end,  $2 \times 100$  Basenpaare).

### Bioinformatische Datenanalyse

Die Konvertierung der Rohdaten vom BCL- in das FASTQ-Format sowie das Demultiplexing erfolgten mit DRAGEN (Version 4.2.7). Alignment und Variantendetektion wurden mit der DRAGEN-Pipeline (Version 3.6) unter Verwendung des humanen Referenzgenoms GRCh38 durchgeführt. Die Annotation und Priorisierung der Varianten erfolgte unter Nutzung der Software Emedgene (Version 39). Hierbei wurden die nachfolgend aufgeführten, in Emedgene integrierten Datenbanken und Ressourcen genutzt.

Die Analyse beschränkt sich auf die im Auftrag definierten Gene des entsprechenden Panels.

#### Annotationstools und prädiktive Scores:

APPRIS (28), CADD Phred Indel (1.7), CADD Phred SNV (1.7), GERP (15.07.2020), MANE (1.4), NIRVANA (3.25.1), PrimateAI3D (1.0), REVEL (14.12.2022), SpliceAI Indel (1.3), SpliceAI SNV (1.3), SpliceAI\_10k (1.1), VEP (113), dbNSFP (4.1), dbSNV (1.1).

#### Emedgene Ressourcen und Modelle:

ACMG Tags Model (100.39.19), AI Shortlist Model (100.39.4, Tier V2), Emedgene Knowledgebase (zoidberg83), Emedgene Pipeline (100.39.209), Emedgenizer (100.39.19), Phenocompare Model (100.39.2).

#### Analysesoftware und Variantendetektion:

DRAGEN Manta (4.3), DragenMantaEmedgenizer (V1.0.2, SV\_SPLIT\_END), DRAGEN SNV/Indel (4.3.17), Dragen4317To44SNVEmedgenizer (V1.0.2, SMALL\_VARIANT).

#### Wissensdatenbanken:

CGD (21.02.2025), ClinGen Genes/Regions (29.12.2025), ClinGen Specifications (29.12.2025), DECIPHER HI (Version 3), EMEDGENE (29.12.2025), GenCC (29.12.2025), gnomAD Constraint (4.1), HGNC (19.12.2025), HPO (24.11.2025), Monarch (02.12.2025), OMIM (29.12.2025), Orphanet (4.8), UniProt (15.10.2025), UniProt Domains (06/2024).

#### Populationsdatenbanken:

DECIPHER (9.30), DGV (15.05.2016.v1), gnomAD Exomes (4.1.0, non-UKB), gnomAD Genomes (4.1.0, non-UKB), gnomAD STR (25.04.2022), gnomAD SV (v4.1), MITOMAP Polymorphismen (26.05.2021), Thousand Genomes STR Annotation (25.04.2022).

#### Variantendatenbanken und klinische Annotation:

Basic Annotation (04.01.2023), ClinGen Regions (29.12.2025), ClinVar (04.01.2026), ClinVar SV (19.01.2023), gnomAD STR (24.04.2022), MITOMAP bekannte Varianten (26.05.2021), MitlImpact (3.0.6), MitoTIP (20.05.2021), Region Type Database (16.03.2021), dbSNP (155).

### Genetische Auswertung

Die Einordnung der detektierten Varianten erfolgt gemäß den aktuellen Empfehlungen des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) und der Association for Molecular Pathology (AMP) (Richards et al. 2015; PMID: 25741868). Zur Unterstützung der ACMG-basierten Klassifikation werden softwaregestützte Hilfsmittel (Emedgene Version 39) sowie etablierte Datenbanken und In-silico-Prädiktoren herangezogen (u. a. gnomAD, ClinVar, DECIPHER, SpliceAI, UCSC Genome Browser). Die abschließende Bewertung und Interpretation der Varianten erfolgt durch qualifiziertes Fachpersonal.

In die Bewertung einbezogen werden alle Sequenzvarianten (SNVs und kleine Insertionen/Deletionen  $\leq 20$  Basenpaare) mit einer Populationsfrequenz  $< 5\%$ , sofern sie innerhalb der kodierenden Regionen der angeforderten Gene oder in angrenzenden, intronischen Bereichen ( $\pm 20$  Basenpaare) lokalisiert sind. Die Frequenzbewertung erfolgt anhand öffentlich zugänglicher Referenzdatenbanken (z. B. gnomAD) sowie einer internen Vergleichsdatenbank. Grundlage der Interpretation sind die zum Zeitpunkt der Analyse vorliegenden klinischen Angaben.

Im Befund berichtet werden Varianten, die als pathogen, wahrscheinlich pathogen oder als Variante unklarer Signifikanz (VUS) klassifiziert wurden. Die Nomenklatur erfolgt gemäß den Empfehlungen der Human Genome Variation Society (HGVS). Eine allelische Zuordnung („Phasing“) einzelner Varianten erfolgt in der Regel nicht, da diese meist nicht eindeutig bestimmbar ist. Das angewendete Verfahren ist in-house entwickelt.

### Referenzen

- <sup>1</sup> Kikuchi T et al. Gap junction systems in the mammalian cochlea. *Brain Research Reviews*. 2000;32(1):163-6. doi: 10.1016/s0165-0173(99)00076-4. PMID: 10751665
- <sup>2</sup> Denoyelle F et al. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the *connexin 26* gene. *Human Molecular Genetics*. 1997;6(12):2173-7. doi: 10.1093/hmg/6.12.2173. PMID: 9336442.
- <sup>3</sup> Chan DK et al. *GJB2*-associated hearing loss: systematic review of worldwide prevalence, genotype, and auditory phenotype. *Laryngoscope*. 2014;124(2):E34-53. doi: 10.1002/lary.24332. Epub 2013. PMID: 23900770.
- <sup>4</sup> Kelsell DP et al. *Connexin 26* mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature*. 1997;387(6628):80-3. doi: 10.1038/387080a0. PMID: 9139825.
- <sup>5</sup> Snoeckx RL et al. *GJB2* mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. *American Journal of Human Genetics*. 2005;77(6):945-57. doi: 10.1086/497996. Epub 2005. PMID: 16380907.
- <sup>6</sup> del Castillo FJ et al. A novel deletion involving the *connexin-30* gene, del(*GJB6*-d13s1854), found in trans with mutations in the *GJB2* gene (*connexin-26*) in subjects with DFNB1 non-syndromic hearing impairment. *Journal of Medical Genetics*. 2005;42(7):588-94. doi: 10.1136/jmg.2004.028324. PMID: 15994881.
- <sup>7</sup> del Castillo I et al. A deletion involving the *connexin 30* gene in nonsyndromic hearing impairment. *New England Journal of Medicine*. 2000;346(4):243-9. doi: 10.1056/NEJMoa012052. PMID: 11807148.
- <sup>8</sup> Verpy E et al. Stereocilin-deficient mice reveal the origin of cochlear waveform distortions. *Nature*. 2008;456(7219):255-8. doi: 10.1038/nature07380. Epub 2008 Oct. PMID: 18849963
- <sup>9</sup> Francey LJ et al. Genome-wide SNP genotyping identifies the Stereocilin (*STRC*) gene as a major contributor to pediatric bilateral sensorineural hearing impairment. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2012;158A(2):298-308. doi: 10.1002/ajmg.a.34391. Epub 2011. PMID: 22147502.
- <sup>10</sup> Vona B et al. DFNB16 is a frequent cause of congenital hearing impairment: implementation of *STRC* mutation analysis in routine diagnostics. *Clinical Genetics*. 2015;87(1):49-55. doi: 10.1111/cge.12332. Epub 2014. PMID: 26011646.
- <sup>11</sup> Han S et al. Prevalence and Characteristics of *STRC* Gene Mutations (DFNB16): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Genetics*. 2021;12:707845. doi: 10.3389/fgene.2021.707845. PMID: 34621290.
- <sup>12</sup> Walker LC et al. ClinGen Sequence Variant Interpretation Working Group. Using the ACMG/AMP framework to capture evidence related to predicted and observed impact on splicing: Recommendations from the ClinGen SVI Splicing Subgroup. *American Journal of Human Genetics*. 2023;110(7):1046-1067. doi: 10.1016/j.ajhg.2023.06.002. Epub 2023. PMID: 37352859.
- <sup>13</sup> Grillet N et al. Mutations in *LOXHD1*, an evolutionarily conserved stereociliary protein, disrupt hair cell function in mice and cause progressive hearing loss in humans. *American Journal of Human Genetics*. 2009;85(3):328-37. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.07.017. PMID: 19732867.
- <sup>14</sup> Edvardson S et al. A deleterious mutation in the *LOXHD1* gene causes autosomal recessive hearing loss in Ashkenazi Jews. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2011;155A(5):1170-2. doi: 10.1002/ajmg.a.33972. Epub 2011. PMID: 21465660.

## Appendix

In der nachfolgenden Tabelle sind die Genregionen aufgeführt, die aufgrund unzureichender Coverage (<20x) während der genetischen Analyse nicht ausgewertet werden konnten. Berücksichtigt werden alle kodierenden Bereiche (Exons  $\pm$  20 Basenpaare) der angeforderten Gene. Für jede Region sind folgende Angaben enthalten: Chromosom (Chr), Start- und Endposition (Start 0-basiert, erste zu niedrig abgedeckte Position = Start + 1, Ende inklusiv), Genname, Länge des Intervalls sowie die mittlere Coverage innerhalb dieses Intervalls.

| Chr | Start    | Ende     | Gen    | Länge | Coverage | Chr | Start    | Ende     | Gen    | Länge | Coverage |
|-----|----------|----------|--------|-------|----------|-----|----------|----------|--------|-------|----------|
| 1   | 34784743 | 34784746 | GJB3   | 3     | 16,7     | 17  | 18119698 | 18119700 | MYO15A | 2     | 19,0     |
| 15  | 43600108 | 43600117 | STRC   | 9     | 18,1     | 17  | 18119711 | 18119715 | MYO15A | 4     | 19,0     |
| 15  | 43600514 | 43600525 | STRC   | 11    | 18,1     | 17  | 18119718 | 18119720 | MYO15A | 2     | 18,5     |
| 15  | 43601010 | 43601034 | STRC   | 24    | 11,2     | 17  | 18119726 | 18119739 | MYO15A | 13    | 18,4     |
| 15  | 43601376 | 43601399 | STRC   | 23    | 13,0     | 17  | 18120020 | 18120028 | MYO15A | 8     | 18,6     |
| 15  | 43601570 | 43601571 | STRC   | 1     | 19,0     | 17  | 18120300 | 18120302 | MYO15A | 2     | 19,0     |
| 15  | 43603222 | 43603228 | STRC   | 6     | 17,3     | 17  | 18120314 | 18120315 | MYO15A | 1     | 19,0     |
| 15  | 43603407 | 43603412 | STRC   | 5     | 18,6     | 17  | 18120745 | 18120944 | MYO15A | 199   | 8,9      |
| 15  | 43603417 | 43603431 | STRC   | 14    | 16,3     | 17  | 18121174 | 18121181 | MYO15A | 7     | 18,0     |
| 15  | 43603976 | 43604025 | STRC   | 49    | 12,2     | 17  | 18121200 | 18121239 | MYO15A | 39    | 17,7     |
| 15  | 43604026 | 43604032 | STRC   | 6     | 19,0     | 17  | 18121291 | 18121299 | MYO15A | 8     | 18,6     |
| 15  | 43604040 | 43604048 | STRC   | 8     | 19,0     | 17  | 18121314 | 18121316 | MYO15A | 2     | 19,0     |
| 15  | 43604054 | 43604069 | STRC   | 15    | 18,7     | 17  | 18121331 | 18121379 | MYO15A | 48    | 15,9     |
| 15  | 43604160 | 43604161 | STRC   | 1     | 19,0     | 17  | 18121798 | 18121800 | MYO15A | 2     | 19,0     |
| 15  | 43604170 | 43604172 | STRC   | 2     | 15,0     | 17  | 18121858 | 18121982 | MYO15A | 124   | 14,3     |
| 15  | 43604630 | 43604648 | STRC   | 18    | 14,2     | 17  | 18122425 | 18122429 | MYO15A | 4     | 19,0     |
| 15  | 43605244 | 43605248 | STRC   | 4     | 18,0     | 17  | 18124463 | 18124464 | MYO15A | 1     | 19,0     |
| 15  | 43605387 | 43605419 | STRC   | 32    | 12,0     | 17  | 18135837 | 18135844 | MYO15A | 7     | 18,4     |
| 15  | 43611128 | 43611195 | STRC   | 67    | 15,0     | 17  | 18136655 | 18136706 | MYO15A | 51    | 13,7     |
| 15  | 43611196 | 43611197 | STRC   | 1     | 19,0     | 17  | 18142059 | 18142080 | MYO15A | 21    | 13,9     |
| 15  | 43611822 | 43611871 | STRC   | 49    | 12,7     | 17  | 18148741 | 18148743 | MYO15A | 2     | 19,0     |
| 15  | 43612012 | 43612044 | STRC   | 32    | 14,7     | 17  | 18148820 | 18148822 | MYO15A | 2     | 18,5     |
| 15  | 43612357 | 43612370 | STRC   | 13    | 16,0     | 17  | 18148825 | 18148830 | MYO15A | 5     | 18,2     |
| 15  | 43612384 | 43612386 | STRC   | 2     | 19,0     | 17  | 18148883 | 18148886 | MYO15A | 3     | 19,0     |
| 15  | 43612515 | 43612529 | STRC   | 14    | 18,4     | 17  | 18148891 | 18148893 | MYO15A | 2     | 19,0     |
| 15  | 43612912 | 43612926 | STRC   | 14    | 17,7     | 17  | 18148921 | 18148972 | MYO15A | 51    | 13,0     |
| 15  | 43613025 | 43613076 | STRC   | 51    | 15,1     | 17  | 18150678 | 18150715 | MYO15A | 37    | 13,8     |
| 15  | 43613079 | 43613086 | STRC   | 7     | 19,0     | 17  | 18150746 | 18150774 | MYO15A | 28    | 17,5     |
| 15  | 43613868 | 43613871 | STRC   | 3     | 19,0     | 17  | 18150778 | 18150781 | MYO15A | 3     | 19,0     |
| 15  | 43614052 | 43614073 | STRC   | 21    | 15,6     | 17  | 18150816 | 18150879 | MYO15A | 63    | 17,4     |
| 15  | 43615958 | 43615960 | STRC   | 2     | 18,0     | 17  | 18150887 | 18150933 | MYO15A | 46    | 12,0     |
| 15  | 43615968 | 43616000 | STRC   | 32    | 17,7     | 17  | 18151090 | 18151103 | MYO15A | 13    | 16,3     |
| 15  | 43616006 | 43616122 | STRC   | 116   | 14,0     | 17  | 18151112 | 18151113 | MYO15A | 1     | 19,0     |
| 15  | 43616696 | 43616697 | STRC   | 1     | 18,0     | 17  | 18151276 | 18151310 | MYO15A | 34    | 18,1     |
| 15  | 43616701 | 43616710 | STRC   | 9     | 16,8     | 17  | 18153762 | 18153764 | MYO15A | 2     | 19,0     |
| 15  | 43617680 | 43617682 | STRC   | 2     | 19,0     | 17  | 18157702 | 18157709 | MYO15A | 7     | 16,6     |
| 15  | 43617683 | 43617822 | STRC   | 139   | 14,0     | 17  | 18158503 | 18158514 | MYO15A | 11    | 19,0     |
| 15  | 43618034 | 43618046 | STRC   | 12    | 18,4     | 17  | 18167570 | 18167610 | MYO15A | 40    | 16,0     |
| 15  | 43618064 | 43618072 | STRC   | 8     | 17,3     | 17  | 18167732 | 18167743 | MYO15A | 11    | 17,6     |
| 15  | 43618080 | 43618115 | STRC   | 35    | 16,7     | 17  | 18171618 | 18171624 | MYO15A | 6     | 19,0     |
| 15  | 43618259 | 43618265 | STRC   | 6     | 18,0     | 17  | 18173929 | 18173941 | MYO15A | 12    | 16,9     |
| 15  | 43618273 | 43618376 | STRC   | 103   | 13,3     | 18  | 46483755 | 46483756 | LOXHD1 | 1     | 1,0      |
| 17  | 18119033 | 18119034 | MYO15A | 1     | 19,0     | 18  | 46507518 | 46507556 | LOXHD1 | 38    | 11,8     |
| 17  | 18119035 | 18119047 | MYO15A | 12    | 18,3     | 18  | 46507731 | 46507732 | LOXHD1 | 1     | 19,0     |
| 17  | 18119099 | 18119218 | MYO15A | 119   | 14,9     | 18  | 46524446 | 46524448 | LOXHD1 | 2     | 18,5     |
| 17  | 18119576 | 18119584 | MYO15A | 8     | 19,0     | 18  | 46529349 | 46529351 | LOXHD1 | 2     | 16,0     |
| 17  | 18119586 | 18119611 | MYO15A | 25    | 17,1     | 18  | 46560063 | 46560080 | LOXHD1 | 17    | 15,1     |
| 17  | 18119613 | 18119615 | MYO15A | 2     | 19,0     | 18  | 46560546 | 46560565 | LOXHD1 | 19    | 16,7     |
| 17  | 18119637 | 18119662 | MYO15A | 25    | 18,0     | 18  | 46563046 | 46563048 | LOXHD1 | 2     | 19,0     |
| 17  | 18119671 | 18119680 | MYO15A | 9     | 18,3     | 18  | 46563242 | 46563245 | LOXHD1 | 3     | 17,7     |
| 17  | 18119685 | 18119692 | MYO15A | 7     | 19,0     | 18  | 46601197 | 46601212 | LOXHD1 | 15    | 14,3     |

Unser Labor ist nach DIN EN ISO 15189 durch die DAkkS akkreditiert (ML-D-19105-01). Im Falle der Nutzung der Befunde im Rahmen von Veröffentlichungen würden wir uns über ein gemeinsames Vorgehen freuen.

Dieser Befund wurde von unserer Seite dem Patienten nicht mitgeteilt. Laut Gendiagnostikgesetz sollen die Ergebnisse von genetischen Untersuchungen im Rahmen einer genetischen Beratung erläutert werden.

Die Kosten der Untersuchung entnehmen Sie bitte dem Bericht zum Quartalsende.