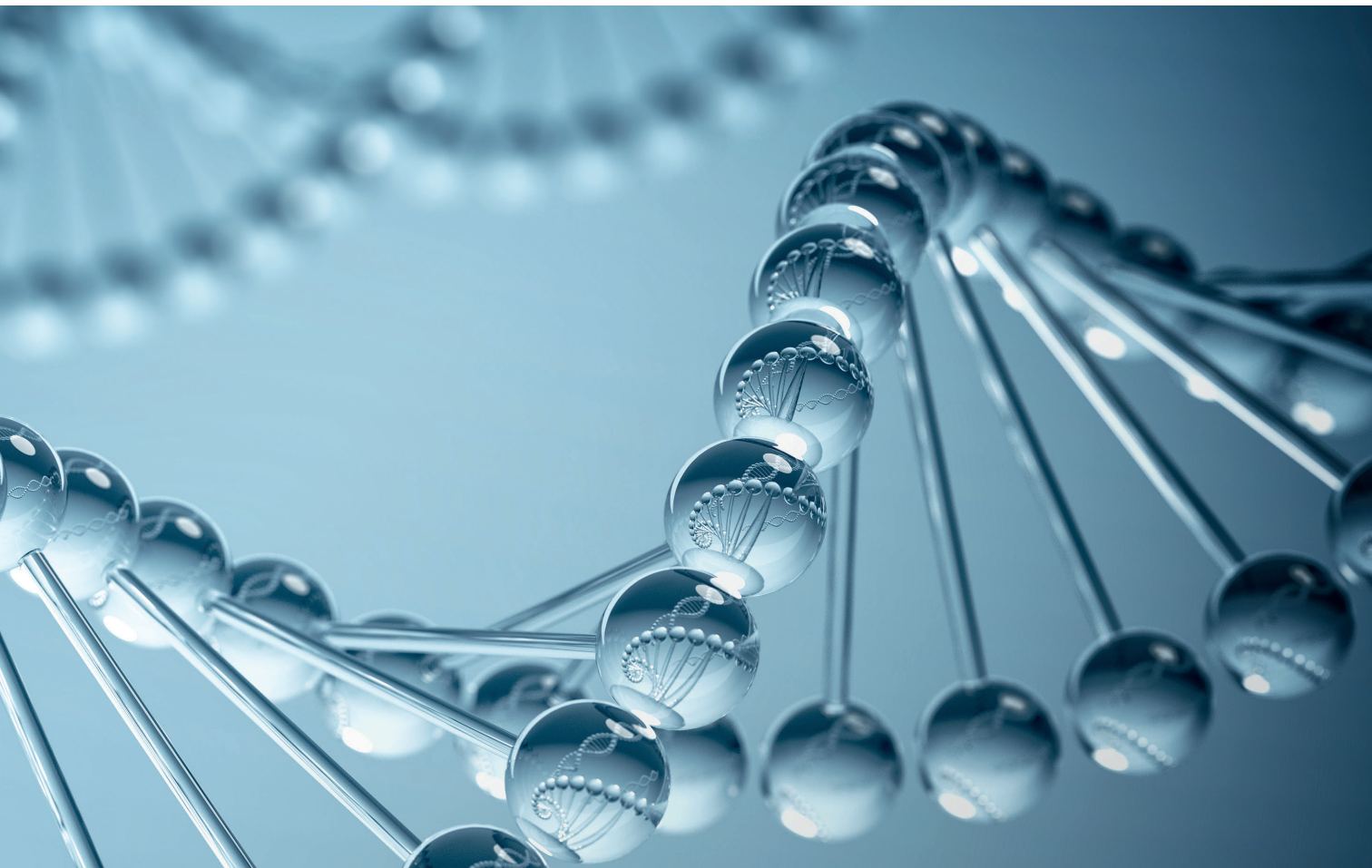




www.bvdh.de | www.gfhev.de



Humangenetik

Querschnittsfach der klinischen und forschenden Medizin

Inhalt

- 3 Humangenetik – Querschnittsfach der klinischen und forschenden Medizin**
Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder; Prof. Dr. med. Evelin Schröck
- 5 Genetische Sprechstunde und Gendiagnostikgesetz**
Prof. Dr. med. Anita Rauch; Dr. rer. nat. Simone Heidemann
- 6 Interdisziplinäre humangenetische Diagnostik**
Prof. Dr. med. Johannes Lemke; Dr. med. Dr. rer. nat. Saskia Biskup
- 7 Genetischer Befund – Interpretation ist der Schlüssel**
Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Peter Krawitz; Dr. rer. nat. Daniel Berner
- 8 „We are all different“ – genetische Diversität im Blick**
Prof. Dr. med. Christian Kubisch; Prof. Dr. hum. biol. Ulrich Zechner
- 9 Genetische Diagnostik bei kritisch kranken Kindern**
*Prof. Dr. med. Nataliya Di Donato; Dr. med. Amelie van der Ven;
Dr. med. Bernd Auber*
- 10 Erbliche Tumorsyndrome**
Prof. Dr. med. Stefan Aretz; Dr. med. Verena Steinke-Lange
- 11 Genetische Varianten in der Hämatologie**
*PD.-Doz. Dr. md. Tim Ripperger; Dr. rer. nat. Yvonne Behrens;
Prof. Dr. med. Anke Katharina Bergmann;*
- 12 Humangenetische Aspekte bei molekulargenetischen Tumoruntersuchungen**
*Dr. rer. nat. Maike Nieser; PD Dr. med. Alexander Volk;
Dr. med. Christopher Schröder*
- 13 Präzisionsonkologie – individualisierte Therapie und genetische Tumorrisikosyndrome**
Prof. Dr. med. Claudia Haferlach; Dr. med. Arne Jahn
- 14 Isolierte Fehlbildungen**
PD Dr. med. Elisabeth Mangold; Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Birgit Zim
- 15 Erkrankungen des Skelettsystems**
*Prof. Dr. rer. nat. Uwe Kornak; Dr. rer. nat. Gabriele Wildhardt;
Prof. Dr. med. Denise Horn*
- 16 Bewegungsstörungen**
*Prof. Dr. med. Christian Hübner; Dr. med. Juliane Winkelmann;
Dr. med. Dipl.-Med. M. A. Friedmar Kreuz;
Prof. Dr. rer. nat. Brunhilde Wirth*
- 17 Muskelerkrankungen**
Prof. Dr. med. Angela Abicht; Prof. Dr. med. Ingo Kurth
- 18 Mitochondriopathien**
Dr. rer. nat. Holger Prokisch; Dr. med. Anne Behnecke
- 19 Hereditäre Bindegewebeerkrankungen**
Prof. Dr. rer. nat. Kerstin Kutsche; Dr. rer. nat. Karin Mayer
- 20 Nichtsyndromale Entwicklungsstörungen und Epilepsien**
Prof. Dr. med. André Reis; Dr. med. Nicolai Kohlschmidt
- 21 Syndromale Entwicklungsstörungen: erkennen – diagnostizieren – managen**
*Prof. Dr. med. Maja Hempel; Prof. Dr. Dagmar Wiczorek;
Dr. med. Diana Mitter*
- 22 Erbliche Hauterkrankungen**
*Prof. Dr. med. Dr. Judith Fischer; Dr. med. Saskia Kleier;
Prof. Dr. med. Regina Betz*
- 23 Erbliche Augenerkrankungen**
*Prof. Dr. rer. nat. Bernhard H. F. Weber; Dr. med. Teresa Neuhann;
Prof. Dr. med. Claudia Grünauer-Kloevekorn*
- 24 Angeborene Hörstörungen**
*PD Dr. rer. nat. Barbara Vona; Prof. Dr. med. Thomas Haaf;
Prof. Dr. med. Hanno Bolz*
- 25 Herzerkrankungen**
*Prof. Dr. Marc-Phillip Hitz; Prof. Dr. med. Bernd Wollnik;
Dr. med. Anne-Karin Kahlert*
- 26 Genetik in der Nephrologie**
*Prof. Dr. med. Carsten Bergmann; PD Dr. med. Bodo Beck;
Prof. Dr. med. Matias Simons*
- 27 Erbliche Demenzerkrankungen**
*Prof. Dr. med. Huu Phuc Nguyen; PD Dr. med. Sabine Hoffjan;
PD Dr. med. Moritz Meins*
- 28 Psychiatrische Erkrankungen**
Prof. Dr. med. Andreas Forstner; Prof. Dr. med. Christian Schaaf
- 29 Primäre Immundefekte und Infektionskrankheiten**
Prof. Dr. med. Ulrike Hüffmeier; Dr. med. Maximilian Witzel
- 30 DNA-Varianten-unterstützte Pharmakotherapie**
Prof. Dr. med. Daniela Steinberger; Prof. Dr. med. Markus M. Nöthen
- 31 Vorgeburtliche Abklärung erhöhter genetischer Risiken**
*Prof. Dr. med. Ute Hehr; Prof. Dr. med. Barbara Klink;
Prof. Dr. med. Susann Schweiger*
- 32 Reproduktion und Genetik – weit mehr als Infertilität**
Prof. Dr. med. Frank Tüttelmann; Dr. rer. nat. Udo Koehler
- 33 Besonderheiten Repeatexpansionserkrankungen**
*Prof. Dr. med. Olaf Rieß; Prof. Dr. rer. nat. Christel Depienne;
Dr. rer. bio. hum. Soheyla Chahrokh-Zadeh*
- 34 Epigenetische Regulation und hereditäre Erkrankungen**
*Dr. med. Hannes Erdmann; Prof. Dr. rer. nat. Thomas Eggermann;
Prof. Dr. rer. nat. Frank Kaiser*
- 35 Innovation in der genetischen Diagnostik**
*Prof. Dr. med. Malte Spielmann; Prof. Dr. rer. nat. Stephan Ossowski;
Prof. Dr. med. Peter Bauer*
- 36 Hochdurchsatzsequenzierung in der Pränataldiagnostik**
Dr. rer. nat. Heinz Gabriel; PD Dr. med. Andreas Dufke

Editorial

Humangenetik – Querschnittsfach der klinischen und forschenden Medizin

Elke Holinski-Feder, Evelin Schröck

„Vor 20 Jahren wusste kaum ein Arzt, was die Humangenetik für die Patientenversorgung bedeutet, heute ist das Fach aus dem Alltag nicht mehr wegzudenken.“ Dieses Zitat eines Kollegen beschreibt sehr treffend die Entwicklung der Humangenetik in den letzten 20 Jahren.

In der modernen Gesundheitsversorgung ermöglicht die Humangenetik die Diagnose seltener und komplexer Erkrankungen sowie die Identifikation genetischer Dispositionen für häufige genetisch bedingte bzw. mitbedingte Erkrankungen, wie z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder genetische Tumorrisikosyndrome. Aktuell sind mehr als 7.500 genetisch bedingte Erkrankungen bekannt und täglich kommen neue hinzu, da Forschungsergebnisse sofort in die klinische Praxis übernommen werden – denn jede neue Erkenntnis hilft den betroffenen Patient:innen und Familien.

Modernste Technologien ermöglichen eine Diagnosestellung für über 30 % der Patient:innen. Diese bildet die Grundlage für individualisierte Therapien, verbessert Krankheitsverläufe und verkürzt ressourcenschonend den langen und teuren Weg durch unser Gesundheitssystem, zudem ermöglicht es auch Prävention bei den Patient:innen und Familienmitgliedern. Genetische Diagnostik, oft als „zu teuer“ bezeichnet, vermeidet im Erfolgsfall diesen Prozess ebenso wie unwirksame Therapieansätze und unnötige Nebenwirkungen und erhöht die Patientensicherheit. Denn bei häufigen Krankheitsbildern wie zum Beispiel der isolierten Entwicklungsverzögerung oder der kindlichen Epilepsie ist eine genetische Ursache am wahrscheinlichsten, und gezielte Therapien erfordern zwingend eine genetische Testung.

Da genetisch bedingte Erkrankungen nahezu alle klinischen Disziplinen betreffen, ist Interdisziplinarität eine Voraussetzung für die optimale Versorgung unserer Patient:innen. Dazu gehört auch die translationale Nutzung von Forschungsergebnissen und -daten, insbesondere im Hinblick auf sehr Seltene Erkrankungen.

Um humangenetische Expertise für Forschung und Versorgung zu organisieren, zu strukturieren und zu nutzen, wurden und werden nationale, europäische und internationale Netzwerke gegründet. Im Folgenden werden beispielhaft Initiativen genannt, die diesem Ziel Rechnung tragen.

Europäische Referenznetzwerke (ERN): Expertenwissen für unterschiedliche Krankheitsentitäten wird in interdisziplinären Diskussionen für Ärzt:innen und Patient:innen in Europa kostenfrei zugänglich gemacht, ebenso Register für wissenschaftliche Projekte (https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks_de).

Modellvorhaben Genomsequenzierung nach § 64e SGB V: Genomsequenzierung sowohl bei seltenen als auch onkologischen Erkrankungen ermöglicht die modernste Diagnostik an den teilnehmenden Universitätsklinik für Patient:innen mit der Aussicht auf eine genaue Diagnose und individuelle Therapie.



**Prof. Dr. med. Dipl.-Chem.
Elke Holinski-Feder**
(BVDH-Präsidentin)



Prof. Dr. med. Evelin Schröck
(Präsidentin der Deutschen Gesellschaft
für Humangenetik)

NASGE: Nationale Allianz für Menschen mit seltenen genetischen Erkrankungen mit dem Ziel, in gemeinsamen interdisziplinären Falldiskussionen die aussagekräftigste Diagnostik und mögliche Therapieansätze zu finden.

Findme2care: Eine virtuelle Plattform für Wissenschaftler:innen aus Medizin und Pharmazie soll helfen, mit Patient:innen mit genetischen Erkrankungen in Kontakt treten zu können.

Weitere nationale, europäische und internationale Netzwerke verbessern die Wissenschaftsstrukturen und die Patientenversorgung. An allen strukturellen, wissenschaftlichen und klinischen Projekten sind Patientenvertreter:innen aktiv beteiligt.

In Deutschland leben

- 4 Millionen Menschen mit einer seltenen genetischen Erkrankung, ca. 5 % der Bevölkerung
- 12 Millionen Menschen mit einer häufigeren genetischen Erkrankung, ca. 14 % der Bevölkerung
- 1,6 Millionen Menschen in Deutschland leben mit einer Krebserkrankung, die in den letzten 5 Jahren diagnostiziert wurde, ca. 2 % der Bevölkerung

Die Beiträge dieser Beilage sollen einen Einblick in die klinische Breite der Humangenetik, die oft hohe Komplexität der klinischen Symptomatik, die möglichen therapeutischen Ansätze und die analytischen Technologien geben. Sie sollen helfen, genetische Erkrankungen als Differentialdiagnose in Betracht zu ziehen, denn die überwiegende Mehrzahl der Patient:innen mit genetischen Erkrankungen wird derzeit noch keiner genetischen Diagnostik zugeführt.

In diesem Heft erwarten Sie spannende Artikel, die Ihnen die Relevanz der Humangenetik in verschiedenen medizinischen Disziplinen näherbringen. Lassen Sie sich inspirieren von den neuesten Forschungsergebnissen und Anwendungen in Klinik und Praxis. Tauchen Sie ein in die faszinierende Welt der Gene und entdecken Sie, wie Sie mit diesem Wissen einen wertvollen Beitrag zur Gesundheit Ihrer Patienten leisten können.

Wir laden Sie ein, sich auf diese Reise zu begeben und die Bedeutung der Humangenetik für Ihre medizinische Laufbahn zu erkennen.

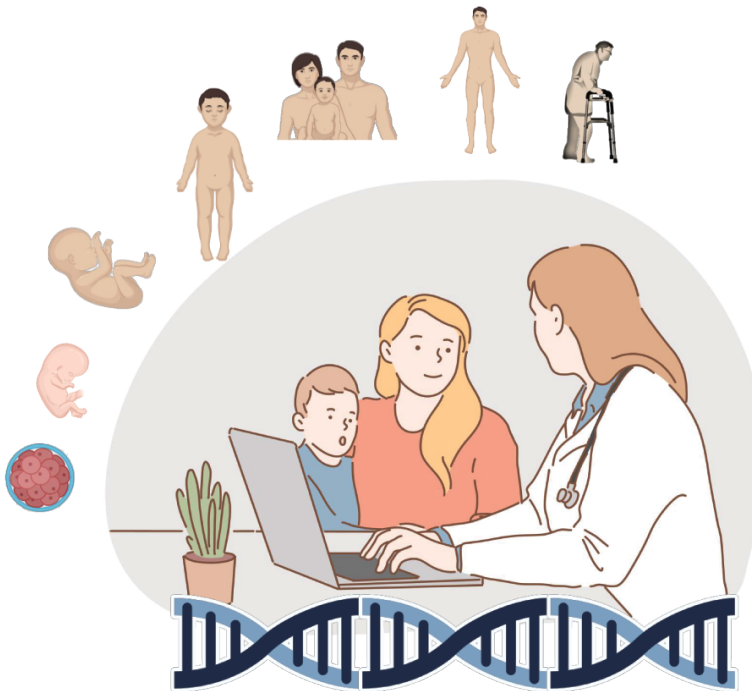
Viel Freude beim Lesen!

Prof. Dr. med. Evelin Schröck
(Präsidentin der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik)

Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder
(BVDH-Präsidentin)

Genetische Sprechstunde und Gendiagnostikgesetz

Anita Rauch¹, Simone Heidemann²



Quelle: Prof. Dr. med. Anita Rauch / Dr. rer. nat. Simone Heidemann

Abb. 1 Genetische Sprechstunde und Gendiagnostikgesetz

Dank Exom- und Genomanalyse hat die genetische Diagnostik enorm an Bedeutung gewonnen. Die klinische Mitbeurteilung des Patienten durch den Humangenetiker sorgt für einen sinnvollen Einsatz und fachkundige Ergebnisinterpretation solcher Analysen.

Die genetische Sprechstunde erfüllt ein breites Spektrum an Aufgaben (siehe Abbildung 1). Ein wesentlicher Bestandteil dient der Diagnostik genetisch (mit)bedingter Krankheiten bei symptomatischen Patienten. Hierbei können alle Organe einzeln oder in mehr oder weniger komplexen Kombinationen betroffen sein. Der mögliche Erkrankungsbeginn reicht von vorgeburtlich bis ins späte Erwachsenenalter. Betroffene können die einzigen in ihrer Familie sein oder einen oder mehrere betroffene Verwandte haben. Gemäß des in Deutschland seit 01.02.2010 gültigen Gendiagnostikgesetzes (GenDG) (1) dürfen diagnostische (einschließlich pharmako)genetische Untersuchungen zwar von *jedem/r* Arzt/Ärztin veranlasst werden, sofern diese/r eine entsprechende Aufklärung durchgeführt und eine *schriftliche Einwilligung* eingeholt hat, jedoch hat sich die klinisch-genetische Mitbeurteilung durch den/die Facharzt/ärztin für Humangenetik bewährt. Dies gilt insbesondere bei seltenen, syndromalen oder extrem heterogenen Krankheiten mit einer Vielzahl von möglichen genetischen Ursachen. Hierdurch wird sowohl die fachkundige Auswahl des geeigneten genetischen Tests als auch die korrekte Interpretation des Testergebnisses im Abgleich mit dem klinischen Bild und der Familiengeschichte im Rahmen der genetischen Sprechstunde

gewährleistet. Denn trotz umfangreicher internationaler Datenbanken und modernster Hilfsmittel bleibt die Bewertung genetischer Testergebnisse häufig sehr anspruchsvoll und erfordert umfangreiche Erfahrung hinsichtlich der Beziehung zwischen verschiedenen pathogenen Varianten des gleichen Gens und der damit jeweils verbundenen Krankheitsausprägung. Bei auffälligem Ergebnis genetischer Tests ist neben einer Plausibilitätsprüfung und der Erläuterung des Ergebnisses einschließlich Erklärung der damit verbundenen Krankheit sowie therapeutischer und präventiver Möglichkeiten auch eine genetische Beratung Teil der genetischen Sprechstunde. Bei der genetischen Beratung im engeren Sinne werden der Vererbungsmodus und eventuelle Vererbungs- und Erkrankungsrisiken für Angehörige erklärt und Hilfsangebote zur Krankheitsbewältigung unterbreitet. Hierbei werden auch Möglichkeiten der prädiktiven sowie der pränatalen bzw. präimplantatorischen Testung erläutert. Bei Veranlassung einer genetischen Testung außerhalb der genetischen Sprechstunde muss bei auffälligem

Ergebnis für eine nicht behandelbare Erkrankung gemäß GenDG eine genetische Beratung *angeboten* werden.

Prädiktive und pränatale genetische Untersuchungen dürfen nur von FachärztInnen und ÄrztInnen mit einer Zusatz- oder Schwerpunktbezeichnung und *nur im Rahmen des eigenen Fachgebietes* veranlasst bzw. durchgeführt werden. Die vor und nach einer prädiktiven/pränatalen genetischen Untersuchung *zusätzlich zur Aufklärung vorgeschriebene genetische Beratung* dürfen nur ÄrztInnen durchführen, die für genetische Beratung qualifiziert sind. Neben FachärztInnen für Humangenetik und ÄrztInnen mit der Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik können sich auch ÄrztInnen anderer Fachgebiete für die genetische Beratung *im Rahmen ihres Fachgebietes* qualifizieren.

Bei prädiktiven und pränatalen genetischen Beratungen sind insbesondere versicherungsrechtliche sowie psychologische, soziale und ethische Aspekte mit zu berücksichtigen. Ferner ist die genetische Sprechstunde generell auch Anlaufstelle für Fragen der Familienplanung, sei es aufgrund eines erhöhten Sicherheitsbedürfnisses oder eines erhöhten Risikos bei familiärer Krankheit, Blutsverwandtschaft oder in bestimmten Populationen.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz), Bundesgesundheitsbl 2009;50:2529–2538.

¹ Institut für Medizinische Genetik, Universität Zürich, Schweiz

² Institut für Tumorgenetik Nord, Kiel, Deutschland

Interdisziplinäre humangenetische Diagnostik

Johannes R. Lemke¹, Saskia Biskup²

Die molekulare humangenetische Diagnostik erfuhr in den letzten 15 Jahren eine beispiellose technische Revolution. Die Humangenetik ist damit als zentraler Bestandteil in der klinischen Versorgung nicht mehr wegzudenken. Die Qualität von Exom- und Genombefunden profitiert dabei sehr von Interdisziplinarität.

Entwicklungen der letzten Jahre

Next-Generation-Sequencing (NGS) ermöglichte ab den frühen 2010er-Jahren in Form von Panels erstmals die parallele Diagnostik zahlreicher Gene eines Patienten. Dieser Fokus erweiterte sich mit der Exomsequenzierung (ES) auf alle kodierenden Erbgutbereiche der ca. 20.000 menschlichen Gene und mit der Genomsequenzierung (GS) nun auch auf die nichtkodierenden Bereiche. Über 7.000 Gene konnten seither mit monogenen Erkrankungen assoziiert werden und ermöglichten einen drastischen Anstieg der Ausbeute genetischer Diagnostik.

Nutzen genetischer Diagnostik bei Seltenen Erkrankungen

Die genetische Diagnose ermöglicht Aussagen zu Prognose, Vererbung, Handlungsoptionen und immer häufiger auch gezielten Therapien. Zudem erlaubt sie die Identifikation weiterer (potenziell) betroffener Angehöriger.

Zahlreiche internationale Fachgesellschaften empfehlen daher sowie aufgrund von Kosteneffizienz und Verkürzung der diagnostischen Odyssee ES/GS als ersten Diagnostikschritt (1, 2, 3). Gleichzeitig werden hierdurch für viele Fragestellungen Chromosomen-, Array- oder Einzelgenuntersuchungen als Primärdiagnostik abgelöst.

Exom- und Genombefunde im klinischen Alltag

Bei zahllosen Seltenen Erkrankungen, wie z. B. Entwicklungsverzögerung, neonataler Epilepsie, Genodermatosen, primärer Immundefizienz, Kardiomyopathien usw. ermöglicht ES/GS eine Aufklärungsquote von 30–60 %. Die Bearbeitungszeit beträgt „nur“ noch Wochen – in eiligen Fällen sogar nur Tage – und wird in Zukunft weiter sinken.

Mit der steigenden Zahl behandlungsrelevanter Diagnosen ist ES/GS essenzieller Bestandteil der ätiologischen Abklärung Seltener Erkrankungen und sollte im Sinne des Patienten frühestmöglich erfolgen. Zu bedenken ist ferner, dass ES/GS in 2–3 % der Fälle medizinisch relevante Zusatzbefunde offenbaren kann, bspw. Tumorprädispositionen oder Herzerkrankungen. Die Kenntnis solcher Zusatzbefunde ist von medizinischer Relevanz, da sie durch Früherkennung und Prävention ggf. lebensverlängernd sein kann. Zusatzbefunde dürfen nur von Fachärzten in der eigenen Spezifikation (z. B. Gene verantwortlich für den Brustkrebs nur durch Frauenärzte bzw. für genetisch bedingte Herzerkrankungen des Erwachsenenalters nur von Internisten) oder aber durch einen Humangenetiker in allen Indikationen angefordert werden. Die Mitteilung potenzieller Zusatzbefunde muss dabei durch den veranlassenden Kollegen prospektiv mit den Patienten geklärt werden.

Situation in Deutschland

Gemäß Gendiagnostikgesetz darf jeder approbierte Arzt genetische Diagnostik veranlassen, eine Zusatzqualifikation ist nur für prädiktive Analysen erforderlich. Die Abrechnung erfolgt i. d. R. via Überweisungsschein für *in-vitro*-diagnostische Auftragsleistungen (ehemals Muster 10) und belastet das Budget niedergelassener Fachärzte explizit nicht.

NGS ist methodenunabhängig seit dem Jahr 2020 über EBM GOP 11513 abrechnungsfähig. Infolgedessen etablierte sich die ES im universitären wie auch nichtuniversitären Setting zum Standard für die meisten genetischen Fragestellungen. Auf Interdisziplinarität wird dabei großer Wert gelegt. Die Qualität eines genetischen Befundes und das Auffinden kausaler genetischer Varianten hängt stark von den verfügbaren klinischen Angaben ab. Interdisziplinäre Fallkonferenzen sind zudem ein integraler Bestandteil bei der Validierung unklarer Befunde. Je enger die Zusammenarbeit zwischen allen Beteiligten ist, desto höherwertiger sind ES/GS-Befunde und desto stärker wächst der Stellenwert der Humangenetik in der Versorgung insgesamt.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Krey I, et al.: *Epileptic Disord* 2022; 24: 765–86. PMID: 35830287
2. Wojcik MH, et al.: *N Engl J Med* 2024; 390: 1985–97. PMID: 38838312
3. Klau J, et al.: *Eur J Hum Genet* 2022; 30: 117–25. PMID: 34690354

¹ Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig

² Zentrum für Humangenetik Tübingen

Genetischer Befund – Interpretation ist der Schlüssel

Peter Krawitz¹, Daniel Berner²

In der Humangenetik ist es notwendig, die Ergebnisse einer Untersuchung nach einem einheitlichen Bewertungssystem zu interpretieren und in klar strukturierter Form darzustellen, der Befund soll nicht nur innerhalb des Faches, sondern auch fachübergreifend verständlich sein.

Grundlegender Aufbau eines genetischen Befundes

Auch wenn der genaue Aufbau und Inhalt eines genetischen Befundes je nach durchgeführter Diagnostik und Labor variieren kann, enthält er in der Regel die in der unten aufgeführten Tabelle dargestellten Abschnitte.

Einheitliches Bewertungssystem zur Interpretation genetischer Veränderungen

In der molekulargenetischen Diagnostik erfolgt die Bewertung genetischer Veränderungen in der Regel in Anlehnung an das 5-stufige System des *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*/*(Association for Molecular Pathology (AMP))* (1):

- benigne
- wahrsch. benigne
- Variante unklarer Signifikanz (VUS)
- wahrsch. pathogen
- pathogen

Hierfür werden nach derzeitigem Stand verschiedene Kriterien zur Klassifizierung von genetischen Veränderungen herangezogen, die sich in ihrer jeweiligen Evidenzstärke unterscheiden und deren Anwendung stetig weiterentwickelt wird. Aktuelle *best practice guidelines* hierzu finden sich z. B. auf der Website der *Association for clinical Genomic Science (ACGS)* (2) und der *Sequence Variant Interpretation Working Group (SVI WG)* von *ClinGen* (3), wo zudem das *ClinGen Criteria Specification Registry* (CSpec) mit genspezifischen Empfehlungen von *Variant Curation Expert Panels (VCEP)* zu finden ist. Bei der Befundinterpretation ist auch darauf zu achten, dass sich die Va-

riantenklassifikationen zunächst auf die Genfunktion beziehen und zur Etablierung einer Diagnose noch der Erbgang berücksichtigt werden muss. Tragen beide Eltern eines betroffenen Kindes eine pathogene Variante, kommt die rezessive Erkrankung u. U. erst beim Kind zur Ausprägung, wenn beide Genkopien verändert sind.

Fakt ist, je umfassender die genetische Diagnostik, desto höher ist die zu erwartende Diagnosequote, aber auch die Anzahl von VUS. Bei derartigen unklaren Befunden versucht das Labor üblicherweise Empfehlungen zur weiteren Klärung zu geben (z. B. durch die Untersuchung weiterer Familienmitglieder oder einer Rephänotypisierung). Das Labor kann durch gezielte Rückfragen an den Einsender versuchen, eine molekulare Diagnose zu etablieren. Wenn zum Beispiel bei einem Patienten mit V. a. syndromale Entwicklungsverzögerung und erhöhter Infektanfälligkeit durch eine Exomanalyse eine VUS im Gen *KMT2D* gefunden wird, könnte anhand der Blutproben der Eltern geklärt werden, ob es sich um eine neu entstandene Veränderung handelt. Oder es könnte eine computergestützte Bildanalyse der fazialen Auffälligkeiten durchgeführt werden und gezielt nach weiteren Auffälligkeiten wie bspw. rezidivierenden Mittelohrentzündungen gefragt werden. Hierdurch kann die VUS ggf. hochgestuft und die Diagnose Kabuki-Syndrom gestellt werden. Durch dieses iterative und fächerübergreifende Vorgehen kann eine optimale Variantenbewertung stattfinden, um daraus entsprechende Konsequenzen für die Therapie oder aus der Früherkennung zu ziehen.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Richards S, et al.: *Genet Med.* 2015 May; 17 (5): 405–24. PMID: 25741868
2. <https://www.acgs.uk.com/quality/best-practice-guidelines/>
3. <https://clinicalgenome.org/working-groups/sequence-variant-interpretation/>

¹ Institut für Genomische Statistik und Bioinformatik (IGSB), Universitätsklinikum, Universität Bonn

² MVZ genetikum GmbH, Neu-Ulm

TABELLE		
Patientenblock/Anforderung	Methodik	Ergebnis/Beurteilung
<ul style="list-style-type: none"> • klar formulierte Verdachtsdiagnose sowie klinische Auffälligkeiten des Patienten • durchgeführte Diagnostik (z. B. Exom/Genom-Analyse, Chromosomenanalyse) • untersuchtes Material (z. B. EDTA-Blut, Chorionzotten) • Angaben zur Familienanamnese • insb. bei syndromalen Erkrankungen Beschreibung dysmorpher Auffälligkeiten idealerweise mittels kontrollierten Vokabulars der <i>Human Phenotype Ontology (HPO)</i> oder computergestützter Bildanalyseverfahren 	<ul style="list-style-type: none"> • Kurzbeschreibung und Untersuchungsumfang der durchgeführten Analyse • Benennung der untersuchten Regionen im Genom (z. B. als Gencode oder chromosomale Lokalisation) • Angabe von Referenzsequenzen und verwendeten Datenbanken/Software/Kits • mögliche Limitationen bzw. Detektionsraten der Analyse (z. B. Nachweisgrenze für Mosaikerkrankungen) 	<ul style="list-style-type: none"> • eindeutige Darstellung der Ergebnisse entsprechend international gültiger Nomenklatur: <ul style="list-style-type: none"> - Molekulargenetik: Genotyp nach HGVS-Nomenklatur (<i>Human Genome Variation Society</i>) - Zytogenetik: Karyotyp nach ISCN-Nomenklatur (<i>International System for Human Cytogenomic Nomenclature</i>) • Beurteilung orientiert sich an der diagnostischen Fragestellung • Stellungnahme zur klinischen Bedeutung für den Patienten • Ggf. Empfehlungen für weitere Untersuchungen sowie Hinweise bzgl. möglicher Einschränkungen der Ergebnisse

Tab. 1 Grundlegende Bestandteile eines genetischen Befundes bestehend aus Patientenblock/Anforderung, Methodik und Ergebnis/Beurteilung mit den wesentlichen Inhalten der einzelnen Abschnitte

„We are all different“ – genetische Diversität im Blick

Christian Kubisch¹, Ulrich Zechner^{2,3}

Bezeichnung	Art der genetischen Variation	Anzahl pro Genom (im Vergleich z. Referenzgenom)	Gesamtgröße pro Genom (in Basenpaaren)
SNVs (Single Nucleotide Varianten)	Referenz-Sequenz (DNA-Einzelstrang) A • G • T • A • C • T • G Variante (DNA-Einzelstrang) A • G • T • G • C • T • G	≈ 5.000.000	≈ 5.000.000
Indels (<50 Basenpaare) (Insertions-Deletions-Varianten)	Ref A • G • T • A • C • T • G • A • C Var A • G • T • A • C • A • C G • A • T	≈ 600.000	≈ 2.000.000
Insertionen (50 - mehrere Millionen Basenpaare)	Ref Var	≈ 15.000	≈ 5.000.000
Deletionen (50 - mehrere Millionen Basenpaare)	Ref Var	≈ 10.000	≈ 4.000.000
Inversionen	Ref Var	≈ 140	≈ 20.000.000

Abb. 1 Verschiedene Arten genetischer Variation und ihre relative Häufigkeit im diploiden Genom im Vergleich zum Referenzgenom

Auch wenn wir genetisch zu 99,9 % identisch sind, so unterscheidet sich jeder Mensch an über 5 Millionen Stellen im Vergleich zum Referenzgenom. Die Bedeutung der genetischen Diversität für die Entwicklung des Menschen und seiner Erkrankungen wird zunehmend aufgeklärt.

Das Genom des Menschen

Das humane Genom umfasst ca. 3,1 Milliarden Basenpaare im einfachen Chromosomensatz, wobei fast die gesamte Erbinformation doppelt vorliegt (diploid) – eine Hälfte von unserer Mutter, die andere vom Vater. Während es im *Humanen Genomprojekt* (1990–2003) darum ging, eine „Blaupause“ der Erbinformation des Menschen zu erstellen, also ein **Referenzgenom** zu etablieren, rückte nachfolgend die Analyse genetischer Unterschiede in den Fokus, da diese für die Veranlagung für Krankheiten und die evolutionäre Geschichte des Menschen von zentraler Bedeutung sind.

Intra- und interindividuelle Variabilität

Genetische Variation existiert auf verschiedenen Ebenen, man unterscheidet somatische von konstitutioneller Variation. Bei **somatischen Varianten** kommt es im Laufe des Lebens zum Auftreten einer Veränderung in einer einzelnen Zelle, die sich lokal ggf. durch Zellteilungen „weiterverbreiten“ kann. Diese Art der Variation (i) kommt bei jedem Menschen ständig vor, (II) wird in der Regel durch zelluläre Reparatursysteme beseitigt, (III) ist insbesondere für die Entwicklung von malignen Erkrankungen von Bedeutung, und (IV) kann nicht an Nachkommen weitervererbt werden, es sei denn, dass sie in einer Keimzelle aufgetreten ist. Es handelt sich hierbei um ein Nebeneinander von Zellen mit unterschiedlicher genetischer Information bei einer Person (intraindividuelle Variation). Be-

trifft die Variation alle Körperzellen, sprechen wir von **konstitutioneller Variation (Keimbahnvariation)**. Der Großteil dieser Diversität wird (v)erbt und liegt mit unterschiedlicher Häufigkeit in der Bevölkerung vor. Demgegenüber sind neue Varianten in Keimzellen, die sich dann konstitutionell bei Nachkommen zeigen (jeder Mensch hat ca. 60–80 solcher neuen Varianten), zwar relativ selten, können aber von Bedeutung für genetische Erkrankungen sein.

Verschiedene Arten genetischer Varianten

Genetische Variation kann ein **einzelnes Basenpaar** (Single Nucleotide Varianten/SNV), die **Kopienzahl** eines Gens/genomischen Bereichs (Copy Number Varianten/CNV) oder die **Struktur** (strukturelle Varianten/SV) eines oder mehrerer Chromosomen betreffen (Abb. 1). In der genetischen Diagnostik müssen verschiedene Methoden

verwendet werden, um die unterschiedlichen Typen mit ausreichender Sicherheit nachweisen oder ausschließen zu können. Insgesamt unterscheidet sich das Genom eines Menschen durchschnittlich an über 5 Millionen Positionen im Vergleich zum Referenzgenom, was das enorme Ausmaß der genetischen Individualität eindrücklich unterstreicht. Der Großteil der genetischen Varianten ist neutral, während einzelne Varianten nachteilige Effekte z. B. auf Proteinfunktionen oder Genexpression haben können (und somit u. U. zu Erkrankungen führen), während andere einen evolutionären Vorteil haben.

Die medizinische Bedeutung genetischer Variation

Technologische Fortschritte und multinationale Forschungsprojekte machen es möglich, im großen Maßstab individuelle Genome zu sequenzieren und somit das Ausmaß der genetischen Variabilität systematisch zu katalogisieren (1). Durch die Verfügbarmachung in öffentlichen Datenbanken können die Daten im medizinischen Kontext genutzt werden, um die Rolle genetischer Varianten für (I) Tausende von seltenen hereditären Erkrankungen, (II) die Prädisposition für häufige Volkskrankungen, und (III) das Ansprechen auf Medikamente oder den möglichen Einsatz individualisierter Therapien insbesondere bei onkologischen Erkrankungen zu beurteilen.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Taylor DJ, et al.: Annu Rev Genomics Hum Genet 2024; 25: 77–104. PMID: 38663087
2. Vihinen M.: Genes 2022; 13: 1626. PMID: 36140794
3. Yu Z, et al.: Nat Rev Genet 2024; 25: 548–62. PMID: 38548833

¹ Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

² Labor Dr. Wispflinghoff, Köln

³ Institut für Humangenetik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Genetische Diagnostik bei kritisch kranken Kindern

Natalya Di Donato¹, Amelie van der Ven², Bernd Auber¹

Diagnostik unter Zeitdruck

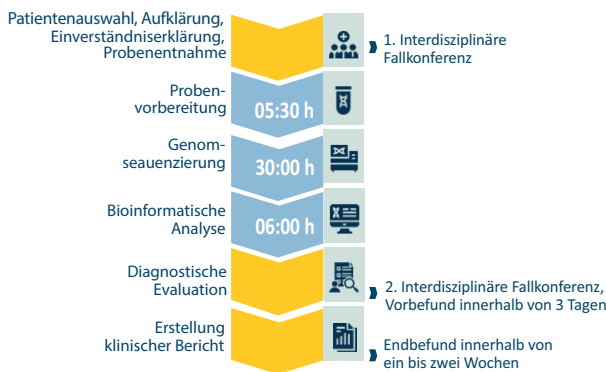


Abb. 1 Genetisch-diagnostische Vorgehensweise bei kritisch kranken Kindern mit Erkrankungen unklarer Ätiologie. Hervorzuheben ist die Relevanz der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Pädiatrie und Genetik sowohl bei der Patientenauswahl als auch bei der Interpretation identifizierter Varianten.

Seltene genetische Erkrankungen (SE) sind eine Hauptursache für schwere Krankheitszustände bei Kindern. Eine frühzeitige, schnelle und umfangreiche genetische Diagnostik kann signifikant zur Optimierung der klinischen Versorgung dieser vulnerablen Patientengruppe beitragen.

Häufigkeit und Spektrum

Bei mindestens 14–16 % aller intensivmedizinisch versorgten Kinder liegt eine SE vor (1). Im Rahmen einer Untersuchung von verstorbenen Kindern in Kalifornien wurde mittels Genomsequenzierung bei 41 % dieser Kinder eine vorher nicht diagnostizierte SE nachgewiesen. Für fast ein Drittel dieser Erkrankungen hätte eine therapeutische Option zur Verfügung gestanden (2). Die Diagnose von SE ist aufgrund ihrer großen Vielfalt und der Tatsache, dass Kleinkinder oft noch nicht das Vollbild der Erkrankung zeigen, schwierig. Es gibt mehr als 6.100 SE, von denen 72 % genetischen Ursprungs sind und fast 70 % ausschließlich im Kindesalter auftreten.

Medizinischer Nutzen einer molekularen Diagnose

Bisher musste bei dem unspezifischen Verdacht auf eine SE eine Vielzahl unterschiedlicher genetischer Tests nacheinander durchgeführt werden, geleitet von der differenzialdiagnostischen Einschätzung der behandelnden Ärzt:innen. Dieser zeitaufwendige und ineffektive Prozess wurde als „diagnostische Odyssee“ bezeichnet. Es war also nur im Ausnahmefall möglich, Neonatologen oder Kinderintensivmedizinern ein diagnostisches genetisches Testergebnis so schnell zu liefern, dass es den klinischen Verlauf eines kritisch kranken Kindes positiv beeinflussen konnte.

Mittlerweile kann mittels einer Genomsequenzierung ein großer Teil medizinisch relevanter genetischer Veränderungen aufgedeckt werden. Zahlreiche Studien haben den Nutzen dieser umfangreichen genetischen Untersuchungsmethode bei kritisch kranken Kindern evaluiert; eine molekulare Diagnosestellung wurde in durchschnittlich 36 % der untersuchten Patient:innen erreicht (3).

Eine molekulare Diagnosestellung ermöglicht bei 42–78 % der Patient:innen eine individualisierte Anpassung des medizinischen Managements (1). Bei einem kurativen Therapieansatz kann die Versorgung ggf. durch spezifische Therapien angepasst und durch Spezialistenzuweisungen optimiert werden. Bei einer infausten Prognose erlaubt die genetische Diagnosestellung die begründete Entscheidung zu einem palliativen Vorgehen.

Oft können aus einer molekularen Diagnose auch konkrete Angebote für Familienangehörige abgeleitet werden, wie u. a. eine gezielte Pränatal- oder Präimplantationsdiagnostik für zukünftige Schwangerschaften eines Elternpaares.

Für die genomische Diagnostik in der Versorgung kritisch kranker Kinder konnte wiederholt ein ökonomischer Nutzen ermittelt werden, weswegen bereits in mehreren Gesundheitssystemen die eilige und umfangreiche genetische Diagnostik in die klinische Routineversorgung übernommen wurde. Der ökonomische Nutzen ist maßgeblich auf eine Reduktion der individuellen Behandlungskosten durch die Vermeidung ineffizienter Maßnahmen zurückführbar und vor allem bei einer schnellen Veranlassung der Diagnostik mit frühzeitiger Anpassung der Patientenversorgung signifikant (3).

Genomsequenzierung bei kritisch kranken Kindern

Eine Genomsequenzierung kann innerhalb von 48–72 Stunden Ergebnisse liefern, und eine Triodiagnostik (zusätzliche Genomsequenzierung der elterlichen DNA) ermöglicht eine schnelle und effektive Auswertung der Daten sowie eine sofortige Aussage zum Wiederholungsrisiko. Die Entscheidung zur Genomdiagnostik sollte immer interdisziplinär und möglichst zeitnah nach Aufnahme von Pädiatern und Humangenetikern getroffen werden (s. dazu auch Abbildung 1). Die schnelle Genomsequenzierung sollte als integrativer Bestandteil der Behandlung von kritisch kranken Kindern mit Erkrankungen unklarer Ätiologie gesehen werden und hat das Potenzial, die Behandlung dieser Kinder nachhaltig zu verbessern.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Auber B, et al.: Med Genet 2023; 35: 105–12. PMID: 38840860
2. Owen MJ, et al.: JAMA Netw Open; 1; 6: e2254069. PMID: 36757698
3. Kingsmore SF, et al.: Genom Med 2024; 9: 17. PMID: 38413639

¹ Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover

² Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Erbliche Tumorsyndrome

Stefan Aretz^{1,2}, Verena Steinke-Lange^{3,4,5}

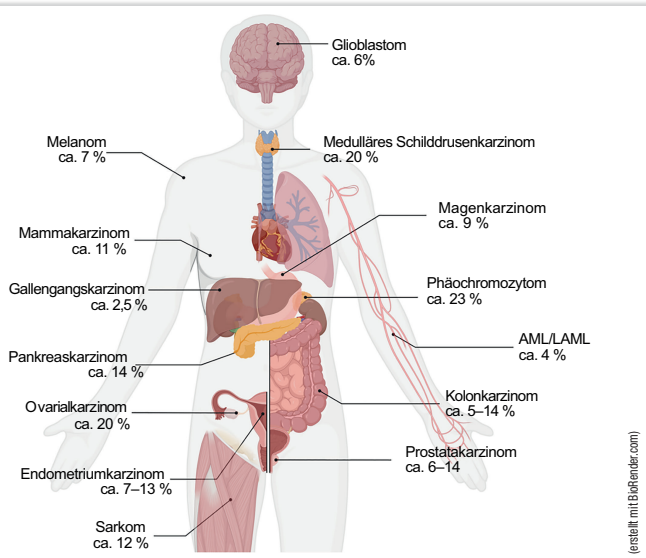


Abb. 1 Auswahl von Tumoren, die häufig im Rahmen eines ETS entstehen; der Anteil an monogen erblichen Tumoren (nach 2–4) ist jeweils angegeben.

Erbliche Tumorsyndrome (ETS) oder Tumordispositionssyndrome betreffen 5 % der Allgemeinbevölkerung (1). In diesem Kontext entstehen jährlich mindestens 25–50.000 Krebserkrankungen und stellen somit auch quantitativ eine relevante medizinische Entität dar.

Häufigkeit und Spektrum einer hereditären Tumordisposition

ETS bedeuten ein deutlich erhöhtes Lebensrisiko für ein Syndromtypisches Spektrum maligner und/oder benigner Tumore, verursacht durch hoch- oder moderat penetrante pathogene Keimbahnvarianten in über 100 bekannten Tumordispositionsgenen (TDG). Bei Patienten mit einem manifesten Malignom findet sich in 5–10 % der Fälle, bei einzelnen Entitäten in bis zu etwa 20 % eine fassbare genetische Disposition (2). **Abbildung 1** gibt eine Übersicht über häufiger auftretende Tumore bei ETS, sie betreffen alle klinischen Fachrichtungen und jede Altersgruppe. Das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom und das Lynch-Syndrom gehören zu den häufigsten erblichen Erkrankungen überhaupt.

Leitsymptome/diagnostische Eintrittspforten

Die klinische Verdachtsdiagnose wird klassischerweise bei auffälliger Eigen- und/oder Familienanamnese ausgesprochen.

TABELLE

Leitsymptome für erbliche Tumorsyndrome (ETS)

- **Ungewöhnlich junges Erkrankungsalter** für den jeweiligen Tumor (i. d. R. < 50 Jahre)
- **Multiple (≥ 2) unabhängige Primärtumore** bei einer Person (unabhängig von Art und Alter)
- **Seltene Tumore** (Inzidenz < 6/100.000 pro Jahr)
- **Familiäre Häufung von Tumoren**
- **Typisches Tumorspektrum** für ein spezielles ETS (nicht organzentrierte Familienanamnese)

Tab. 1 Leitsymptome erblicher Tumorsyndrome bei soliden Tumoren

Beim Vorliegen von mindestens einem der 5 allgemeinen Leitsymptome (**Tabelle 1**) ist an ein ETS zu denken. Neben diesen allgemeinen Leitsymptomen gibt es etablierte spezifische Verdachtskriterien oder Checklisten (z. B. der Deutschen Krebsgesellschaft), die eine genetische Abklärung nach sich ziehen sollten, entweder durch direkte Veranlassung einer Keimbahndiagnostik oder Vorstellung des Patienten in einer humangenetischen Sprechstunde.

Aufgrund der zunehmenden genetischen Untersuchung von Tumoren aus therapeutischer Indikation kommt der Verdacht auf eine hereditäre Disposition immer häufiger unabhängig von der Eigen- und Familiengeschichte eines Tumorpatienten auf, wenn im Tumormaterial pathogene Varianten in TDG nachgewiesen werden. Die Einschätzung dieser Varianten erfolgt in der Regel in Zusammenarbeit mit der Humangenetik in molekularen Tumorboards. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass eine Tumordiagnostik eine Keimbahndiagnostik nicht ersetzen kann.

Ebenso können bei umfassenden genetischen Analysen im Rahmen anderer klinischer Fragestellungen (z. B. Entwicklungsverzögerung) Prädispositionen für ETS identifiziert werden. Es handelt sich hier um Zusatzbefunde, über die entsprechend der im Vorfeld der Analyse konsentierten individuellen Einwilligung ggfs. aufgeklärt wird.

Medizinischer Nutzen

Die korrekte Diagnose eines spezifischen ETS ist entscheidend für die adäquate Betreuung der PatientInnen und ihrer Angehörigen. Für viele der häufigeren ETS existieren intensivierete Vorsorge- bzw. Früherkennungsprogramme, präventive chirurgische Maßnahmen und personalisierte medikamentöse Therapien.

Erst durch den Nachweis einer pathogenen konstitutionellen Variante beim erkrankten Patienten kann den Familienmitgliedern eine prädiktive Testung auf diese Variante angeboten werden. Nichtanlageträger werden dadurch entlastet und präventive Maßnahmen können auf die Anlageträger beschränkt werden. Dieses präventive Potenzial erspart den oft noch jungen Anlageträgern eine Verzögerung der Diagnosestellung.

Für die genetische Diagnostik und Betreuung der Familien wird die Anbindung an spezialisierte Zentren empfohlen.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Imyanitov EN, Kuligina ES, Sokolenko AP, et al.: Hereditary cancer syndromes. *World J Clin Oncol* 2023; 14: 40–68.
2. Esplin ED, Nielsen SM, Bristow SL, u. a.: Universal Germline Genetic Testing for Hereditary Cancer Syndromes in Patients With Solid Tumor Cancer. *JCO Precision Oncology* 2022: e2100516.
3. Huang K, Mashl RJ, Wu Y, et al.: Pathogenic Germline Variants in 10,389 Adult Cancers. *Cell* 2018; 173: 355–70.e14.
4. Angelousi A, Hayes AR, Chatzellis E, Kaltsas GA, Grossman AB: Metastatic medullary thyroid carcinoma: a new way forward. *Endocr Relat Cancer* 2022; 29: R85–103.

¹ Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn

² Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen, Universitätsklinikum Bonn

³ MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum, München

⁴ ZET – Zentrum für Erbliche Tumorerkrankungen, München

⁵ ERN GENTURIS, DRN ETS

Genetische Varianten in der Hämatologie

Tim Ripperger^{1,4,5}, Yvonne L. Behrens^{1,2}, Anke K. Bergmann^{1,3,6}

Konstitutionelle und somatische Veränderungen sind bedeutsam für Diagnose, Prognose und Therapie hämatologischer Erkrankungen. Das breite klinische Spektrum reicht von einfachen Zytopenien über Leukämien/Lymphome bis hin zu komplexen syndromalen Erkrankungen.

Genetische Analysen spielen in der klassischen Hämatologie eine zentrale Rolle – von der Diagnosestellung bis hin zu den Fortschritten bei der Gentherapie von Hämoglobinopathien.

In sämtlichen Kompartimenten des Blutsystems treten genetisch bedingte Erkrankungen (Abbildung 1) auf und manifestieren sich mitunter erst im Erwachsenenalter. Genetische Veränderungen können die Bildung, den Stoffwechsel und die Funktion einzelner oder mehrerer Zellreihen beeinträchtigen (z. B. Anämien, Hämoglobinopathien, Eisenstoffwechselstörungen, Immundefizienzen oder Polyzythämien). Auch monogene Hämostasestörungen können sich im Kindes- und Erwachsenenalter manifestieren. Darüber hinaus sind verschiedene Syndrome bekannt, die unter anderem mit einer angeborenen Knochenmarkinsuffizienz einhergehen, wie etwa die Fanconi-Anämie, das Shwachman-Diamond-Syndrom oder die Dyskeratosis congenita.

Bei den genetischen Dispositionen für hämatologische Neoplasien wird zwischen isolierten, Thrombozytopenie-assoziierten sowie syndromalen Formen unterschieden. Hinweise auf eine genetische Disposition ergeben sich anhand assoziierter nichtmaligner Symptome, somatischer Befunde und/oder der (Familien-)Anamnese. In der Praxis können diese Hinweise durch strukturierte Fragebögen besser erkannt werden. Insbesondere bei den isolierten Formen und Betroffenen mit milden Symptomen (z. B. leichte Thrombozytopenie) werden ursächliche genetische Veränderungen häufig erst im Rahmen der somatischen Diagnostik bei manifesten hämatologischen Neoplasien entdeckt. Entscheidend ist es in solchen Fällen, relevante Genveränderungen als mögliche Keimbahnvarianten zu erkennen und im Interesse der Betroffenen sowie ihrer Angehörigen eine genetische Krebsdisposition weiter abzuklären.

Neben der Morphologie und Immunphänotypisierung sind genetische Veränderungen essenziell für die Diagnosestellung, Risikostratifizierung, Therapieentscheidung und die Überwachung des Krankheitsverlaufs **maligner Erkrankungen** (z. B. akute lymphoblastische Leukämie (ALL), myelodysplastisches Syndrom (MDS), myeloproliferative Neoplasien (MPN)).

Diagnostisch werden verschiedene Methoden kombiniert, um chromosomale Aberrationen, Genvarianten, Kopienzahlveränderungen (CNV), Genfusionen und Veränderungen der Genexpression nachzuweisen. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind Faktoren wie der Zeitpunkt der

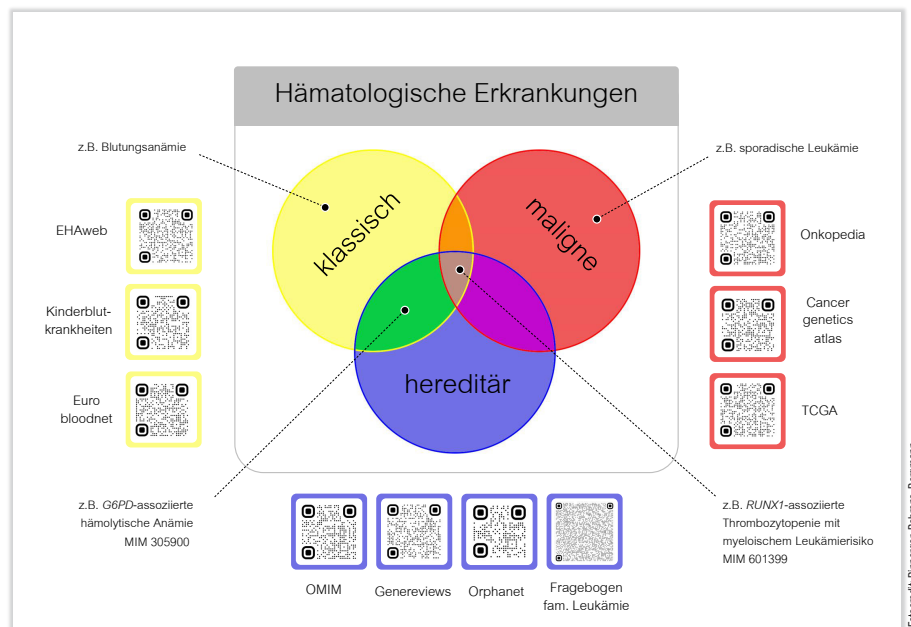


Abb. 1 Genetik in der Hämatologie – Auswahl wichtiger Informationsquellen zur genetischen Diagnostik bei klassischen, malignen und hereditären hämatologischen Erkrankungen

Probenabnahme, Proben-art und -ursprung sowie der Tumorzellanteil zu berücksichtigen. Bei manifesten Erkrankungen können somatische und konstitutionelle Genveränderungen bei der Untersuchung von Blutzellen nicht unterschieden werden.

Mehrwert genetischer Diagnostik für Betroffene und deren Angehörige

Genetische Analysen sind für die Versorgung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen unerlässlich. Das Erkennen hereditärer Erkrankungen ist für Betroffene und Angehörige klinisch bedeutsam. In guter interdisziplinärer Zusammenarbeit tragen genetische Analysen wesentlich zur angemessenen und zielgerichteten Behandlung bis hin zur Gentherapie bei und sind maßgeblich für die Personalisierung der medizinischen Versorgung (Abbildung 1).

¹ Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland
² Universitätsinstitut für Medizinische Genetik, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Oldenburg, Deutschland
³ Universitätsklinikum Würzburg, Klinische Genetik und Genommedizin, Würzburg, Deutschland
⁴ Zentrum für Seltene Erkrankungen, Fachzentrum für Krebsprädisposition, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland
⁵ Deutsches Referenznetzwerk für erbliche Tumorsyndrome (DRN ETS)
⁶ Zentrum für Seltene Erkrankungen – Referenzzentrum Nordbayern, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

Humangenetische Aspekte bei molekulargenetischen Tumoruntersuchungen

Maike Nieser¹, Alexander Volk², Christopher Schroeder³



Konstitutionelle Veränderung



Mosaik mit bzw. ohne Beteiligung der Gonaden



Genetische Varianten nur im Tumorgewebe vorliegend

Abb. 1 Konstitutionelle Veränderungen und Mosaik. Links – konstitutioneller Anlageträger bzw. Anlageträgerin mit einer pathogenen Variante (PV) in allen Körperzellen. Es besteht daher eine Weitergabewahrscheinlichkeit an Nachkommen von 50 %. Mitte – bei Vorliegen eines Mosaiks kann abhängig von der Verteilung der PV in den Körperzellen und der Beteiligung von Keimzellen eine erhöhte Weitergabewahrscheinlichkeit von bis zu 50 % an Nachkommen bestehen. Rechts – Bei einer auf eine Tumorerkrankung beschränkte, somatische Veränderung ist eine Weitergabe an Nachkommen nicht gegeben. Ebenso ist das Auftreten weiterer Symptome in anderen Organen nicht zu erwarten.

Breite genetische Untersuchungen von soliden Tumoren erlauben die Identifikation von Anlageträgern und Anlageträgerinnen für Tumorrisikosyndrome. Dies kann das Behandlungsteam, z. B. bei unerwarteten Befunden, vor neue Herausforderungen stellen.

Das Auftreten von soliden Tumorerkrankungen wird durch Umwelt, Lebensstil und auch genetische Faktoren beeinflusst. Solide Tumore umfassen hierbei gutartige wie bösartige Gewebsvermehrungen und sind von systemischen Tumorerkrankungen, z. B. Leukämien und Lymphomen, abzugrenzen. Für einen großen Teil der soliden Tumorerkrankungen sind genetische Veranlagungen als mögliche Ursache bekannt und es wird angenommen, dass 5–10 % erblich bedingt sind. Die breitere Anwendung von Next-Generationsequencing (NGS) im Rahmen der personalisierten Medizin führt zu einer zusätzlichen Identifizierung von Anlageträgern bzw. Anlageträgerinnen erblicher Tumorrisikosyndrome (TRS).

In der Molekularpathologie erfolgen bereits seit vielen Jahren genetische Untersuchungen an Tumorgewebe zur Identifizierung von Biomarkern für die Bestimmung der Diagnose, Therapie und Prognose. Diese Untersuchungen haben mit der Einführung von NGS kontinuierlich an Untersuchungsumfang zugenommen und sind integraler Bestandteil der personalisierten Medizin. Häufig werden Untersuchungen nur an Tumorgewebe durchgeführt und es ist unklar, ob es sich bei den nachgewiesenen Varianten um erbliche oder nichterbliche Varianten handelt. Aus humangenetischer Sicht ist dies jedoch für den Patienten und seine Verwandten sehr bedeutsam. Unter anderem in Abhängigkeit des betroffenen Gens ist das Vorliegen einer erblichen Variante wahrscheinlich oder weniger wahrscheinlich; pathogene Varianten (PV) in BRCA1 oder BRCA2 (erblicher Brust-/Eierstockkrebs) oder PV in SDHA

oder SDHB (erbliches Paragangliom-Phäochromozytom-Syndrom) sind bei Nachweis im Tumorgewebe oft erblich (1). Auf dieser Basis wurden Empfehlungen erarbeitet, wann eine Untersuchung auf Erbllichkeit an tumorfreiem Gewebe und eine genetische Beratung indiziert sind. Zu beachten bleibt, dass erbliche Veränderungen bei Tumoruntersuchungen ggf. nicht nachgewiesen werden und Unterschiede in der Klassifizierung von Varianten in Bezug auf Therapierelevanz und Erbllichkeit bestehen (s. a. S1-Leitlinie Tumorgenetik) (2).

Eine weitere spezielle Herausforderung bei umfassenden Untersuchungen stellen sog. Mosaikzustände dar. Eine für die Erkrankung ursächliche Veränderung kann sich auf bestimmte Körperzellen bzw. Gewebe beschränken und dennoch relevant für die Früherkennung bzw. Vorsorge und die Familie sein (s. Abbildung 1). Eine seltene Er-

krankung, die häufig mit einem Mosaik einhergeht, ist z. B. die NF2-assoziierte Schwannomatose (3). Die Wahrscheinlichkeit für die Weitergabe der Variante ist abhängig vom Zeitpunkt der Mosaikentstehung und kann minimal sein oder 50 % betragen. Zudem können Mosaikzustände bei Patienten und Patientinnen nach dem 65. Lebensjahr häufiger im Blut nachgewiesen werden, die auf das Vorliegen einer PV in einer blutbildenden Stammzelle zurückzuführen sind. Ein solches Mosaik wird als klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial (CHIP) bezeichnet, zur Abklärung bedarf es ggf. weiterer Analysen anderer Gewebe.

Mit der Zunahme der NGS-basierten genetischen Diagnostik in der personalisierten Medizin können Anlageträgerinnen bzw. Anlageträger für ein TRS identifiziert werden. Die Abgrenzung erblicher Varianten von somatischen Varianten, die auf den Tumor beschränkt sind, oder Mosaikzuständen wird durch eine interdisziplinäre und interprofessionelle Beurteilung mit humangenetischer Beteiligung erreicht.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Kuzbari, Z. et al.: Germline-focused analysis of tumour-detected variants in 49,264 cancer patients: ESMO Precision Medicine Working Group recommendations. *Ann Oncol* 34: 215–27 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.003>
2. S1-Leitlinie: Tumorgenetik – Diagnostik im Kontext maligner Erkrankungen. *Medizinische Genetik* 34: 53–68 (2022). <https://doi.org/doi:10.1515/medgen-2022-2112>
3. Plotkin, S. R. et al.: Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: An international consensus recommendation. *Genet Med* 24: 1967–1977 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.05.007>

¹ Zentrum für Humangenetik Tübingen, Tübingen, Deutschland

² Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

³ Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Universitätsklinik Tübingen, Tübingen, Deutschland

Präzisionsonkologie – individualisierte Therapie und genetische Tumorrisikosyndrome

Claudia Haferlach¹, Arne Jahn²

Parallele Analysen von Tumor und Keimbahn erlauben die Identifizierung neuer Therapiemöglichkeiten und genetischer Tumorrisikosyndrome – jedem Krebspatienten und seiner Familie soll eine individualisierte Behandlung und Früherkennung angeboten werden.

Vorteile der Präzisionsonkologie

Eines der ersten Paradebeispiele war die Identifikation der BCR:ABL1-Fusion bei der chronisch myeloischen Leukämie (CML) und die erfolgreiche Therapie mit einem zielgerichteten Tyrosinkinase-Inhibitor. Als breiteste Diagnostik werden die individuellen genetischen Beschaffenheiten des Tumors und der Keimbahn eines Krebspatienten mit Exom- oder Genomsequenzierung in Präzisionsonkologieprogrammen parallel bestimmt. In molekularen interdisziplinären Tumorboards wird das Wissen von Experten der Onkologie, Pathologie, Humangenetik, Bioinformatik und weiteren Disziplinen genutzt, um die auf individuelle Biomarker ausgerichteten, personalisierten Therapieoptionen standardisiert für jeden einzelnen Patienten festzulegen (1).

Rolle des technologischen und wissenschaftlichen Fortschritts

Die Erfolge der Präzisionsonkologie beruhen auf den Hochdurchsatz-Sequenzierungstechnologien, der Entwicklung bioinformatischer Pipelines, internationalen Variantendatenbanken und innovativen Forschungsprogrammen. Die kombinierte Analytik und Bewertung von Genom-, Transkriptom-, Methylom- und Proteomdaten – auch bekannt als „multiomics“ – erweitert zusätzlich die neuen Diagnostik- und Therapieoptionen.

Medizinischer Nutzen

In der personalisierten Onkologie sind sowohl die angeborenen (systemische Keimbahnvarianten) als auch die somatischen, im Tumorgewebe erworbenen, genetischen Varianten medizinisch relevant. Patient:innen mit metastasiertem Kolonkarzinom profitieren bei Vorliegen einer onkogenen KRAS-G12C-Variante im Tumor z. B. von einer Kombinationstherapie mit Adagrasib und Cetuximab. Zulassungen neuer Therapeutika erfolgen zunehmend entitätenagnostisch basierend auf einer zugrunde liegenden genetischen Veränderung, z. B. bei NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren. Pathogene (krankheitsverursachende) BRCA2-Varianten in der Keimbahn mit hoher Penetranz für Brust- und Eierstockkrebs werden auch bei Kindern oder Erwachsenen mit seltenen Tumoren ohne typische Eigen- oder Familienanamnese und damit ohne bisherige Testung der Familien identifiziert. Die Gabe eines PARP-Inhibitors könnte in solchen Fällen experimentell untersucht und die Familie prädiktiv getestet werden. Aktuelle Daten belegen, dass durchschnittlich bei etwa 10 % aller Kinder und Erwachsenen mit Krebserkrankungen pathogene Keimbahnvarianten in Krebsdispositionsgenen gefun-

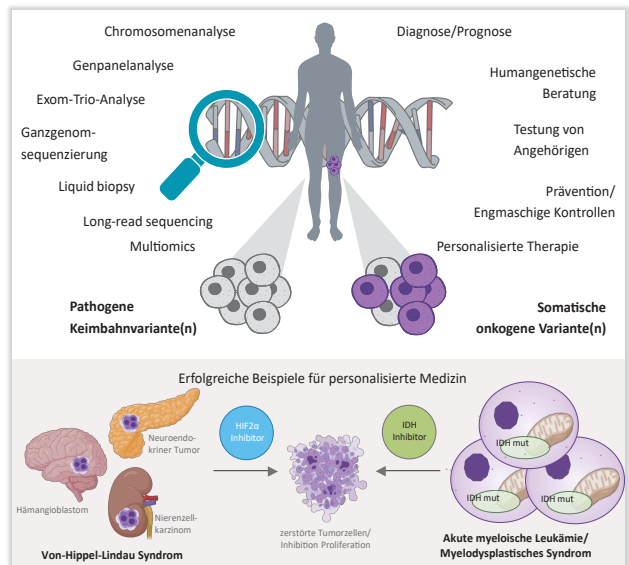


Abb. 1 Umfassende Genetik als Grundlage der Präzisionsmedizin. Jedem Patienten zur richtigen Zeit die richtige Diagnose und Behandlung bereitstellen. (HIF2a: Hypoxie induzierbarer Faktor 2a; IDH: Isozitatdehydrogenase.)

den werden und damit die Diagnose eines genetischen Tumorrisikosyndroms gestellt wird (2). Für einzelne Entitäten kann diese Zahl bis auf ca. 40 % steigen (z. B. Paragangliome). Diese Diagnose hat oft weitreichenden klinische (u. a. Früherkennung, präventive Interventionen, Therapie, pränatale Diagnostik), psychosoziale und sozioökonomische Folgen für den Indexpatienten und seine Familienangehörigen. Diese Aspekte sollten durch entsprechend qualifizierte Ärzte mit Patient:innen besprochen werden (siehe Gendiagnostikgesetz).

Zukunft

Mit dem Modellvorhaben zur umfassenden Diagnostik und Therapiefindung mittels Genomsequenzierung bei Seltenen und onkologischen Erkrankungen (§ 64e SGB V) wurde aktuell ein umfassendes Programm zur wissenschaftsgenerierenden Versorgung gestartet. Die Nutzung neuer Technologien (u. a. Long-Read-Sequenzierung, von Patienten abgeleitete Zellmodelle), spezielle Aus- und Weiterbildung von klinischem und wissenschaftlichem Personal und die enge multidisziplinäre Kooperation zwischen Diagnostik, Klinik, Forschung und pharmazeutischer Industrie für die Entwicklung neuer Therapeutika sind weitere wesentliche Bausteine für die Zukunft der Präzisionsonkologie (3).

LITERATUR/LESETIPPS

1. Stadler ZK, et al.: J Clin Oncol. 2021 Aug 20; 39 (24): 2698–709. PMID: 34133209
2. Jahn A, et al.: Ann Oncol. 2022 Nov; 33(11): 1186–99. PMID: 35988656
3. Cuppen E, et al.: JCO Precis Oncol. 2022 Dec; 6: e2200245. PMID: 36480778

¹ MLL Münchner Leukämielabor, München

² Institut für Klinische Genetik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden

Isolierte Fehlbildungen

Elisabeth Mangold¹, Birgit Zirn²

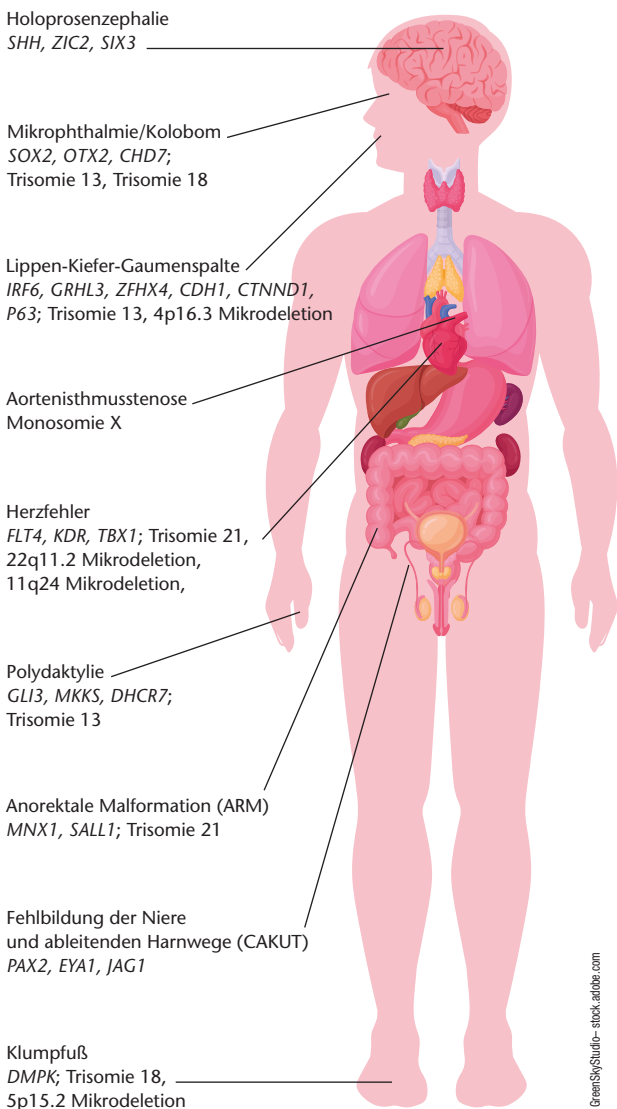


Abb. 1 Beispiele für ursächliche Gene und chromosomale Varianten ausgewählter Fehlbildungen, die entweder isoliert auftreten, oder zum Beispiel schon vorgeburtlich als einzelnes Symptom detektiert werden.

Die genetische Labordiagnostik gewinnt bei isolierten Fehlbildungen zunehmend an Bedeutung.

Definition und Häufigkeit

Fehlbildungen sind strukturelle physische Anomalien, die im Laufe der Embryonalentwicklung entstehen.

Etwa eines von 33 Neugeborenen ist betroffen, und bei etwa 20 % sind die Fehlbildungen letal (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>). Viele Fehlbildungen werden pränatal nachgewiesen oder kurz nach der Geburt festgestellt. Milde und äußerlich nicht sichtbare Fehlbildungen werden allerdings oft erst im Laufe des Kindesalters entdeckt.

Fehlbildungen können jedes Organ und alle Körperteile betreffen. Es können Beeinträchtigungen der physischen und kognitiven Entwicklung resultieren, dies grenzt die Fehlbil-

dungen von den sog. Dysmorphien ab. Im Falle einer „isolierten“ Fehlbildung sind keine weiteren, davon unabhängigen Auffälligkeiten bekannt.

Ursachen

Häufig ist eine isolierte Fehlbildung multifaktoriell bedingt, d. h. durch das Zusammenwirken vieler genetischer und evtl. exogener Faktoren. Die multifaktoriellen genetischen Ursachen der isolierten Fehlbildungen sind bislang nur partiell bekannt. Multifaktoriell wirksame genetische Risikofaktoren sind daher gegenwärtig nicht Gegenstand der genetischen Labordiagnostik.

Fehlbildungen können manchmal monogen erblich sein, also durch pathogene Varianten in einem einzelnen Gen verursacht werden (2). Auch größere chromosomale Varianten können ursächlich sein. Hinter einer vermeintlich isolierten Fehlbildung kann sich aber auch ein monogenes oder chromosomales Fehlbildungssyndrom verbergen, das z. B. mit Risiken für die kognitive Entwicklung einhergehen kann. (Abbildung 1).

Genetische Diagnostik

Chromosomale Veränderungen können mittels konventioneller Chromosomenanalyse und/oder Mikro-Array-Analytik detektiert werden. Genvarianten werden durch Sequenzierung nachgewiesen. Da oftmals mehrere Gene für eine gegebene Fehlbildung infrage kommen, hat sich vor allem die Hochdurchsatzsequenzierung, bei der eine Vielzahl von Genen parallel analysiert wird, durchgesetzt.

Ziel der genetischen Diagnostik

Ziel der genetischen Ursachensuche einer isolierten Fehlbildung ist die Diagnosestellung und prognostische Einschätzung, auch im Hinblick auf eine gezielte Therapie. Oft stellt sich für die Eltern eines betroffenen Kindes die Frage nach der Wiederholungswahrscheinlichkeit für weitere Kinder. Je nach genetischer Ursache kann diese im niedrigen einstelligen Prozentbereich liegen oder bis zu 50 % betragen. Wird ein Syndrom diagnostiziert, kann dies außerdem weitreichende Konsequenzen im Hinblick auf Therapie und Früherkennung (z. B. bei assoziierten Krebsrisiken) haben.

Fazit für die Praxis

Die genetische Labordiagnostik dient der Abklärung genetischer Diagnosen, ggf. auch im Hinblick auf klinisch variable Fehlbildungssyndrome, und klärt die Frage nach der Wiederholungswahrscheinlichkeit bei Angehörigen von Betroffenen. Die genetische Diagnostik bei Betroffenen kann nach dem Gendiagnostikgesetz von jedem Arzt veranlasst werden.

LITERATUR/LESETIPPS

- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>
- Wojcik MH, Agrawal PB.: Deciphering congenital anomalies for the next generation. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2020 Oct 7; 6 (5): a005504. doi: 10.1101/mcs.a005504. PMID: 32826208; PMCID: PMC7552931

¹ Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn

² Dr. Senckenbergisches Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Frankfurt

Erkrankungen des Skelettsystems

Uwe Kornak¹, Gabriele Wildhardt², Denise Horn³

Angeborene Skelettveränderungen haben eine Häufigkeit von ca. 1:360. Darunter befinden sich mehr als 700 erbliche Skeletterkrankungen, die durch Veränderungen in über 500 Genen hervorgerufen werden (1). Leitsymptome helfen bei der genetischen Diagnostik.

Leitsymptom Anlagestörung

Während eine isolierte, einseitige, oft rudimentäre sechste Anlage des Kleinfingers (Hexadaktylie) oft nicht genetisch bedingt ist, kann eine genetisch bedingte Spaltbildung der Hände und/oder Füße durchaus asymmetrisch auftreten (Abbildung 1a). Meist symmetrisch sind die Brachydaktylien, deren verschiedene Subformen durch spezifische Kombinationen von Verkürzungen der Knochen von Händen und Füßen charakterisiert sind. Häufige vertebrale Anlagestörungen sind die Spina bifida und Blockwirbel. Von den Kraniosynostosen sind ca. 20 % genetisch bedingt.

Leitsymptom Kleinwuchs

Ein Kleinwuchs (Abbildung 1a und b) betrifft – per definitionem – 3 % der Bevölkerung. Je weiter unterhalb der Perzentilenkurven und je disproportioniertes das Wachstum verläuft, desto höher wird der Anteil genetisch bedingter Kleinwuchsformen. Anhand des klinisch-radiologischen Bildes muss zunächst entschieden werden, ob statt/außer *Next-Generationsequencing* noch andere genetische Diagnostikmethoden zum Einsatz kommen, z. B. zum Nachweis einer SHOX-Defizienz (Abbildung 1b). Bei einer Körpergröße von < -2,5 Standardabweichungen (ca. 1. Perzentile) findet sich in 11,5 % der Fälle eine Skelettdysplasie (2).

Leitsymptom Frakturen

Die mechanische Resistenz des Knochens wird durch die Knochenmasse, die dreidimensionale Anordnung und die Materialeigenschaften bestimmt. Störungen dieser Grundeigenschaften führen zu Frakturen nach inadäquatem Trauma, wie es vor allem für die Osteogenesis imperfecta, aber auch die Osteopetrose typisch ist (Abbildung 1a und c).

Frühmanifeste degenerative Skeletterkrankungen

Skelettdysplasien können sich auch als frühzeitige Arthrose präsentieren, da neben dem Knorpel der Wachstumsfugen oft auch der Gelenkknorpel beteiligt ist. Dies ist v. a. bei epiphysären Dysplasien der Fall, da hier nicht nur die Zusammensetzung des Gelenkknorpels, sondern auch die Form der Gelenkflächen verändert ist (Abbildung 1a und d). Die Osteoporose und ein damit verbundenes erhöhtes Frakturrisiko steigen ab dem sechsten Lebensjahrzehnt deutlich an. Jedoch kann auch bei deutlich jüngeren Menschen bereits eine erhöhte Fraktur neigung vorliegen. Bei ca. 20 % dieser Personen finden sich z. B. sehr milde Formen der Osteogenesis imperfecta (3).

Diagnostische Aspekte und Relevanz für die Therapie

Die Differentialdiagnose erblicher Skeletterkrankungen hat sich von der Röntgendiagnostik in Richtung genetischer Tests mittels *Next-Generation Sequencing* verlagert. Dennoch sind für

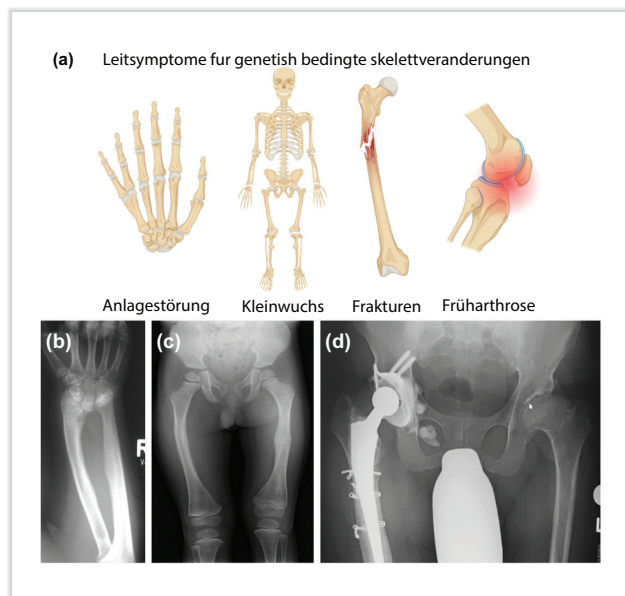


Abb. 1 (a) Schematische Darstellung der Leitsymptome für erbliche Skelettveränderungen (erzeugt mit Biorender).

Abb. 1 (b) Röntgenbild des Unterarms eines kleinwüchsigen Menschen mit Leri-Weill-Dyschondrosteose als Folge eines Funktionsverlusts des SHOX-Gens. Neben der Verkürzung ist gut die typische Verformung der Knochen, v. a. des Radius, zu beobachten.

Abb. 1 (c) Röntgenbild (Becken, Femura, a. p.) eines Patienten im Kindesalter mit Osteogenesis imperfecta und pathologischer Fraktur des linken Femurs durch eine COL1A2-Mutation.

Abb. 1 (d) Beckenaufnahme eines erwachsenen Patienten mit degenerativen Veränderungen der proximalen Femora infolge epiphysärer Dysplasie durch eine COL2A1-Mutation, die rechtsseitig einen Hüftkopfersatz erforderlich machte.

eine verlässliche Interpretation genetischer Daten klinisch-radiologische Informationen von hoher Bedeutung. Eine genetische Diagnosesicherung vermeidet unnötige Diagnostik und erlaubt die Präzisierung des Wiederholungsrisikos, Vorsorge- und – teilweise – auf die genetische Veränderung zugeschnittene Therapiemaßnahmen.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Unger S, et al.: Am J Med Genet A 2023; 191: 1164–209. PMID: 36779427
2. Seema, et al.: J Family Med Prim Care 2022; 11: 3143–7. PMID: 36119228
3. Oheim R, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2022; 107: 48-e3057. PMID: 35276006

¹ Institut für Humangenetik, Universitätsmedizin Göttingen; Netzwerk seltene Osteopathien (NetsOs)

² MVZ diagnosticum Frankfurt

³ Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Bewegungsstörungen

Christian A. Hübner^{1,2}, Brunhilde Wirth^{3,4}, Juliane Winkelmann^{5,6}, Friedmar R. Kreuz^{7,8}

Bewegungsstörungen sind oft die Folge eines degenerativen Nervenzellverlusts und verlaufen meist progredient.

Welche Hauptgruppen werden unterschieden?

Je nach betroffenen Neuronen resultiert eine mehr oder weniger charakteristische Symptomatik, die oft eine Zuordnung erlaubt (1). Wegen z. T. überlappender Symptome ist eine klinische Zuordnung dennoch oft schwierig (Abbildung 1). Bei der **Spinalen Muskelatrophie (SMA)** führt der Verlust von Motoneuronen im Rückenmark zur Muskelatrophie. Bei den **hereditären moto-sensorischen Neuropathien (HMSN)** sind aufgrund der längenabhängigen Nervenfaserverdegeneration v. a. distale Muskelgruppen betroffen. Die **Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)** betrifft kortikale und spinale Motoneurone, sodass Muskelatrophien und Spastik kombiniert auftreten. Bei **hereditären spastischen Paraplegien (HSP)** führt die längenabhängige Degeneration kortikospinaler Fasern zur spastischen Gangstörung, was oft mit Zusatzsymptomen einhergeht. Tremor, Rigor und Akinesie beim **M. Parkinson** stehen einer Koordinationsstörung und Gangunsicherheit bei **hereditären Ataxien (HA)** gegenüber, von denen die autosomal-dominanten als **spino-zerebelläre Ataxien (SCA)** von rezessiven und X-chromosomalen (z. B. Fragiles X-Tremor-Ataxie-Syndrom) Ataxien abgegrenzt werden. Plötzliche unwillkürliche Muskelkontraktionen kennzeichnen **Dystonien** und die **Chorea**.

Wie kann die molekulargenetische Diagnostik rationell durchgeführt werden?

Es ist wichtig zu erkennen, ob die Symptomatik einem der Krankheitsbilder zugeordnet werden kann und ob eine Zusatzsymptomatik eine weitere Eingrenzung ermöglicht. Ferner sollte überprüft werden, ob Verwandte betroffen sind und der Erbgang eingeordnet werden kann. Der Anteil genetisch bedingter Formen mit positiver Familienanamnese liegt bei Dystonien bei geschätzt 20 %, bei ALS bei ca. 15 % und beim M. Parkinson bei ca. 5 %. Bei ALS-Patienten mit positiver Familienanamnese findet man bei ca. 70 % Varianten in den bisher bekannten Genen, während dies bei sporadischen Fällen nur in etwa 15 % der Fälle gelingt. Beim M. Parkinson sollte man an eine genetische Diagnostik insbesondere bei positiver Familienanamnese oder sehr früher Manifestation sowie bei Zugehörigkeit zu bestimmten Bevölkerungsgruppen denken. Bei HSP-Patienten gelingt die Klärung der Ursache mit Exom-weiten Analysen in bis zu 40 %, bei Ataxie-Patienten in bis zu 20–30 % und bei Dystoniepatienten in ca. 20 %. Über 90 % der von einer SMA Betroffenen haben eine homozygote SMN1-Deletion. Wegen der mittlerweile spektakulären Behandlungserfolge wurde die SMN1-assoziierte SMA in das Neugeborenen-Screening aufgenommen (2).

Fazit

Zwar kann bei eindeutiger Klinik und erkennbarem Erbgang die Einzelgenanalyse erfolgreich sein, in der Mehrzahl ist aber eine Exom- oder auch Ganzgenomanalyse sinnvoll. Da die verbreiteten short read NGS-Verfahren Repeat-Expansionen,

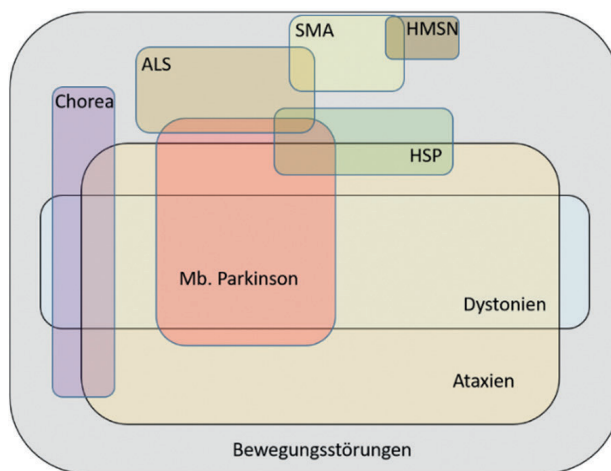


Abb. 1 Die klinische Abgrenzung kann wegen phänotypischer Überlappung schwierig sein.

die für einige Bewegungsstörungen ursächlich sein können, i. d. R. nicht erfassen, sollten diese durch andere Verfahren abgeklärt werden. Wegen der Relevanz für Diagnosesicherung, Therapie, Prognose sowie Familienberatung sollte auch bei sporadischen Fällen über eine genetische Diagnostik nachgedacht werden. Zukünftig könnten präventive Maßnahmen bei genetischen Risikofaktoren eine Ausweitung von Screening-Verfahren rechtfertigen.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Lange LM, et al.: *Mov Disord* 2022; 37 (5): 905–35. PMID: 35481685
2. Wirth B, *Trends in Genetics* 2021; 44 (4): 306–22. PMID: 33423791

¹ Institut für Humangenetik und Zentrum für Seltene Erkrankungen

² Universitätsklinikum Jena; Friedrich-Schiller-Universität Jena

³ Institut für Humangenetik; Zentrum für Molekulare Medizin Köln und Zentrum für Seltene Erkrankungen Köln

⁴ Universitätsklinikum Köln, Universität zu Köln

⁵ Institut für Humangenetik

⁶ Technische Universität München

⁷ Zentrum für Humangenetik Tübingen

⁸ Gemeinschaftspraxis für Humangenetik Dresden

Muskelerkrankungen

Angela Abicht¹, Ingo Kurth^{2,3,4}

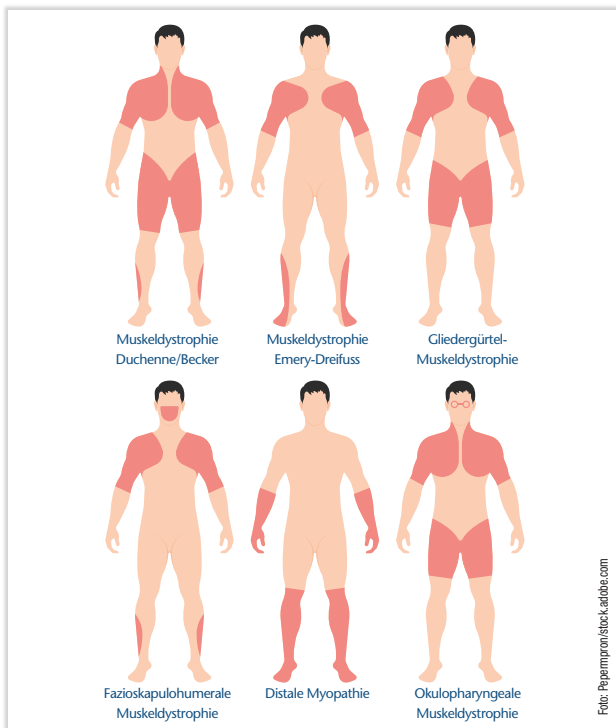


Abb. 1 Links: Verteilungsmuster verschiedener genetischer Muskelerkrankungen. Rechts: Klassifikation wichtiger Gruppen genetischer Muskelerkrankungen (s. a. Benarroch, et. al.).

Muskelschwäche, Myalgien und Muskelkrämpfe sind in der ärztlichen Praxis keine Seltenheit und haben zum Teil eine genetische Ursache.

Häufigkeit und Spektrum der genetisch-bedingten Muskelerkrankungen

Zum Spektrum der Differenzialdiagnosen von Muskelbeschwerden gehören die genetischbedingten Muskelerkrankungen, die in Relation zu erworbenen Ursachen seltener, in Summe und in ihrer klinischen Bedeutung aber durchaus relevant sind. Ausgelöst durch unterschiedlichste neu aufgetretene oder ererbte genetische Veränderungen kennt man Hunderte verschiedener Erkrankungen. Die Verlaufsformen sind sehr unterschiedlich und klinisch überlappend, eine Erstmanifestation ist in jedem Lebensalter möglich (Benarroch, et. al.). Beschwerden der Skelettmuskulatur können dabei ein isoliertes Symptom sein oder auch im Rahmen einer komplexen Multisystemerkrankung auftreten. Eine isolierte Herzmuskelbeteiligung findet sich umgekehrt in der großen Gruppe der Kardiomyopathien.

Leitsymptome

Fortschreitende Muskelatrophien und Paresen mit unterschiedlichem Verteilungsmuster (s. **Abbildung 1**) sind Leitsymptom der **Muskeldystrophien**, die im Kindesalter (bspw. X-chromosomale Muskeldystrophie Duchenne), aber auch im Erwachsenenalter (bspw. verschiedene Gliedergürteldystrophien) auftreten können. Ursächlich sind häufig Defekte von Strukturproteinen der Muskelzelle. Ätiologie und klinische Symptomatik

überlappen mit den **kongenitalen Myopathien**, die sich namensgebend oft schon mit Geburt oder im frühen Kindesalter durch Muskelschwäche und Hypotonie äußern. Störungen im Energiestoffwechsel der Muskeln führen zu **Mitochondrialen Myopathien** und **Metabolischen Myopathien**, zu nennen ist hier u. a. die Gruppe der Glykogenspeicherkrankheiten (u. a. Morbus Pompe). Bei den **Myotonien** können die Muskeln nach der Kontraktion nicht normal erschlaffen und dies führt zu Muskelsteifheit und Muskelkrämpfen. Bei den **Periodischen Lähmungen** handelt es sich häufig um Veränderungen in Ionenkanälen („Kanalopathien“) und es treten episodische Anfälle von Muskelschwäche oder -lähmung auf, oft einhergehend mit Veränderungen in der Kalium- oder Kalziumkonzentration im Blut. Bei den **kongenitalen myasthenen Syndromen** ist primär die neuromuskuläre Erregungsübertragung beeinträchtigt, Leitsymptome sind eine ermüdbare Muskelschwäche und Ptosis. Bei der **Malignen Hyperthermie** handelt es sich um eine lebensbedrohliche Funktionsstörung der Skelettmuskulatur durch eine genetisch-bedingte Störung des Calciumstoffwechsels. Sie tritt als Komplikation bei der Gabe bestimmter Anästhetika (z. B. Halothane, Isoflurane, Sevoflurane) und depolarisierender Muskelrelaxantien (Succinylcholin) auf.

Diagnostische Relevanz

Die genetische Diagnostik (Panel-, Exom- oder Genomdiagnostik, ggf. gezielte Untersuchungen wie Repeatlängenbestimmungen) hat längst einen zentralen Stellenwert und wird bei V.a. eine hereditäre Genese oder zur Differenzialdiagnostik eingesetzt. Die genetische Zuordnung der Erkrankung erlaubt eine Abgrenzung zu erworbenen, insb. zu entzündlichen Erkrankungen. Je nach genetischer Diagnose ist eine Mitbeteiligung etwa des Herzmuskels, der Atemmuskulatur, des Skelett- oder des endokrinen Systems möglich. Es können besondere Krankheitsrisiken wie etwa für eine Maligne Hyperthermie bestehen. Dies alles bestimmt die Prognose mit und muss beim weiteren klinischen Management, in der Prävention sowie bei der Angabe von Wiederholungswahrscheinlichkeiten berücksichtigt werden. Während die supportiven Therapiemaßnahmen oft noch im Vordergrund stehen, gibt es immer mehr Therapieansätze, die von der molekularen Diagnose abhängig sind. Beispiele sind eine Enzymersatztherapie beim M. Pompe, eine Carnitintherapie beim CPT2-Mangel oder eine Pyridostigminbehandlung bei kongenitaler Myasthenie. Neue Therapien beinhalten die Antisense-Oligonukleotidtherapien, siRNA-basierte Strategien aber auch Therapien auf Basis von sog. „small molecules“ und Gentherapien.

LITERATUR / LESETIPPS

1. Benarroch L, et. al. Neuromuscul Disord. 2024; 34:126–170. PMID: 38253411
2. S1 Leitlinie: Diagnostik von Myopathien (2021), AWMF-Registernummer: 030/115
3. S1-Leitlinie: Diagnostik und Differenzialdiagnose bei Myalgien (2020), AWMF-Registriernummer: 030/051

¹ MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum, München

² Institut für Humangenetik und Genommedizin, Uniklinik RWTH Aachen

³ NeuroMuskuläres Zentrum, Uniklinik RWTH Aachen

⁴ Zentrum für Seltene Erkrankungen, Uniklinik RWTH Aachen

Mitochondriopathien

Holger Prokisch¹, Anne Behnecke²

Bei mitochondrialen Erkrankungen handelt es sich oft um Multisystemerkrankungen, wobei v. a. Organe mit einem hohen Energiebedarf betroffen sind.

Häufigkeit und Spektrum der Mitochondriopathien

Mitochondriale Erkrankungen können nahezu jedes Organ betreffen und sowohl im Kindes- als auch Erwachsenenalter auftreten. Werden neben den angeborenen Energiestoffwechselstörungen auch die adulten Verlaufsformen berücksichtigt, wird etwa 1 von 5.000 Neugeborenen im Laufe des Lebens an einem primären mitochondrialen Krankheitsbild erkranken (1).

Da die meisten Organsysteme auf Mitochondrien zur ATP-Gewinnung angewiesen sind, handelt es sich oft um Multisystemerkrankungen, wobei v. a. Organe mit einem hohen Energiebedarf (Gehirn, Auge, Ohr, Muskulatur) im Fokus stehen. Die mitochondriale Energiegewinnung unterliegt der Kontrolle von mindestens 500 nukleären Genen wie auch der den Mitochondrien eigenen DNA (mtDNA) (2). Molekulargenetische Diagnostik und Vererbung sind hierdurch sehr komplex.

Das klinische Spektrum ist sehr breit und reicht von schwersten perinatal letalen Formen und einer infantilen Encephalopathie bis hin zu isolierten und ggf. mildereren Formen einer Myopathie oder Hörstörung.

Leitsymptome/diagnostische Eintrittspforten

Klinisch können charakteristische Symptombombinationen den Verdacht auf eine spezifische Mitochondriopathie lenken, z. B. Neuropathie, Ataxie und Retinitis pigmentosa (NARP). Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht über häufige mitochondriale Syndrome wieder.

Gerade im Kindesalter kann sich die Symptomatik jedoch auch unspezifisch mit einer Entwicklungsverzögerung und gastrointestinalen Symptomen äußern, bevor eine therapieresistente Epilepsie, Hepatopathie und psychomotorische Regression auftreten. Im Erwachsenenalter stehen oftmals eine Muskelschwäche bzw. Belastungsintoleranz im Vordergrund. Weitere wichtige ggf. isoliert vorliegende Leitsymptome sind eine Optikusatrophie, Retinopathie, Kardiomyopathie, periphere Neuropathie, Hörstörung oder Diabetes mellitus.

Aufgrund der z. T. unspezifischen Symptomik ist die Aufmerksamkeit aller Fachdisziplinen gefordert. Es gibt keinen spezifischen Biomarker. Lactatbestimmung oder weitere Parameter wie Aminosäuren und organische Säuren in Blut/Urin, können allenfalls Hinweise liefern, sind jedoch zu unspezifisch, weshalb insbesondere vor Durchführung einer invasiven Muskelbiopsie der molekulargenetischen Diagnostik entscheidende Bedeutung zukommt. Diese erfolgt meist im Rahmen einer Whole Exom Analyse (WES), welche abhängig vom durchführenden Labor auch die mtDNA umfasst, aus einer Blutprobe. Hiermit werden Diagnoseraten von 35–50 % erreicht (3).

Medizinischer Nutzen einer korrekten Diagnose

Die korrekte Diagnose ist der Schlüssel zur patientenorientierten Betreuung und Behandlung. So sind in Abhängigkeit von der genetischen Ursache ggf. bislang nicht berücksichtigte Organsysteme in die Früherkennung miteinzubeziehen, um eine frühestmögliche Therapie zu ermöglichen. Hervorzuhe-

TABELLE

Mitochondriopathie	Phänotyp	Gene	Häufige ursächliche Varianten
CPEO	Progressive ophthalmoplegia, ptosis	MT-tRNA	Single, large-scale mtDNA deletions
KSS	Progressive ophthalmoplegia, retinal dystrophy	MT-tRNA	Single, large-scale mtDNA deletions
LHON	Optic neuropathy	MT-ND1 MT-ND4 MT-ND6	m.3460G>A m.11778G>A m.14484T>C
MELAS	Encephalomyopathy, lactic acidemia, stroke-like episodes	MT-TL1 MT-ND5	m.3243A>G m.3271T>C m.3252A>G
MERRF	Myoclonic epilepsy, ragged-red fiber myopathy	MT-TK	m.8344A>G m.8356T>C
MIDD	Deafness, diabetes	MT-TL1	m.3243A>G
NARP	Neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa	MT-ATP6	m.8993T>G
Pearson Syndrome	Sideroblastic anemia, pancytopenia		Single, large-scale mtDNA deletion

Tab. 1 Übersicht über die häufigsten mtDNA-assoziierten mitochondrialen Krankheitsbilder mit phänotypischen Merkmalen, Nennung der ursächlichen Varianten und jeweiligen Referenzen

ben ist das bereits bei der LHON zugelassene Idebenon als intramitochondriales Antioxidans. Neben der symptomorientierten Behandlung sind auch zahlreiche neue gentherapeutische Ansätze Schwerpunkt der Forschung, wofür die korrekte Diagnose unerlässlich ist. Das Vermeiden von speziellen Medikamenten in Alltag oder Narkose sowie das Verhalten in Infektsituationen stellt eine weitere konkrete Konsequenz dar (2). Aufgrund der Vielfalt der möglichen Erbgänge erlaubt erst die genaue Kenntnis der genetischen Ursache eine Aussage über das Erkrankungsrisiko weiterer Angehöriger. Mit Diagnosestellung ist dann auch ein Einschluss in neue Therapiestudien über das Netzwerk für Mitochondriale Erkrankungen (mitoNET, GENOMIT) und ein Austausch mit Patientenorganisationen möglich.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Tan J, Wagner M, Stenton SL, Strom TM, Wortmann SB, Prokisch H, et al.: Lifetime risk of autosomal recessive mitochondrial disorders calculated from genetic databases. *EBioMedicine* 2020; 54: 102730.
2. Klopstock T, Priglinger C, Yilmaz A, Kornblum C, Distelmaier F, Prokisch H: Mitochondrial disorders. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 741–8. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0251.
3. Stenton SL, Prokisch H. Genetics of mitochondrial diseases: Identifying mutations to help diagnosis. *EBioMedicine* 2020; 56: 102784

¹ Institut für Humangenetik, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
² MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum

Hereditäre Bindegewebs- erkrankungen

Kerstin Kutsche¹, Karin Mayer²

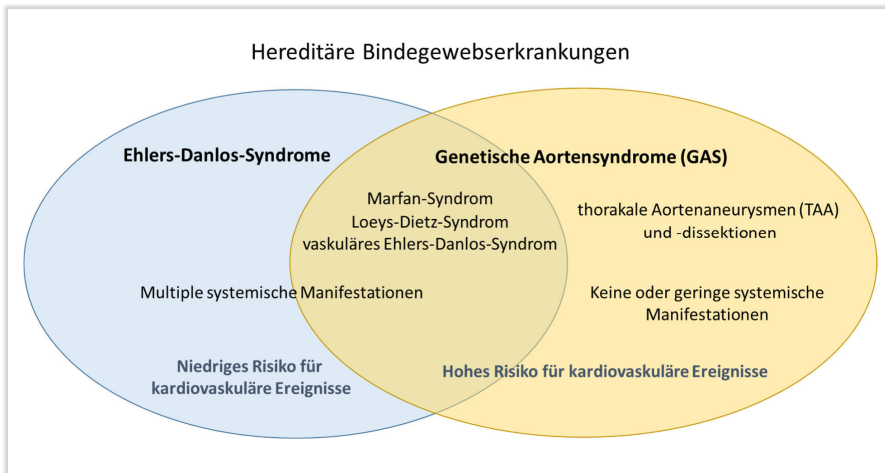


Abb. 1 Übersicht über hereditäre Bindegewebskrankungen, die die Ehlers-Danlos-Syndrome und die genetischen Aortensyndrome sowie weitere Erkrankungen umfassen.

Hereditäre Bindegewebskrankungen wie die genetischen Aortensyndrome (GAS) und Ehlers-Danlos-Syndrome (EDS) sind genetisch heterogen, gehen mit einer gestörten Bindegewebsfunktion/-struktur einher und können Haut, Gelenke, Blutgefäße, Knochen und Augen betreffen (1).

Häufigkeit und Spektrum von hereditären Bindegewebs- erkrankungen

GAS sind in der Regel mit kardiovaskulären Komplikationen, wie thorakalen Aortenaneurysmen (TAA) und -dissektionen, und einer hohen Mortalität verbunden. TAA haben eine Prävalenz von ~1 % in der Allgemeinbevölkerung. Bei ~25 % der Betroffenen liegt eine familiäre Häufung von TAA vor, denen unterschiedliche hereditäre Ursachen zugrunde liegen (2). Zu den erblichen TAA gehört z. B. das Marfan-Syndrom mit einer Prävalenz von 1:5.000–1:10.000. EDS sind eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe syndromaler Erkrankungen, die durch Überbeweglichkeit der Gelenke, überdehnbare Haut sowie verletzbare Gefäße und Gewebe charakterisiert ist. Für die Prävalenz der Gesamtheit aller EDS gibt es keine belegten Zahlen. Für die 14 einzelnen Subtypen wird sie zwischen 1:3.000 und 1:100.000 geschätzt. Die Unterteilung erfolgt anhand klinischer Symptome, genetischer Ursachen und pathogenetischer Mechanismen (3).

Leitsymptome/diagnostische Eintrittspforten

Zur Erfassung von Personen und Familien mit hereditären Bindegewebskrankungen gibt es verschiedene Eintrittspforten, wie z. B. über Kardiolog:innen, Orthopäd:innen, Augen- und Hautärzt:innen und Allgemeinmediziner:innen. Für das Vorliegen eines GAS in der Familie sprechen das Auftreten von plötzlichem Herztod, Aneurysma/Ruptur/Dissektion der Aorta oder anderer Arterien in jungem Alter (vor 50 Jahren) und/oder weitere klinische Merkmale einer Bindegewebskrankung (wie z. B. Organrupturen, erhöhte Hämatom- und

Blutungsneigung) bei einer Person oder mehreren Blutsverwandten in verschiedenen Generationen. Schon bei Kindern und Jugendlichen können Hochwuchs, Brustwanddeformitäten, Augenprobleme (z. B. Ectopia lentis) und/oder früh-manifeste TAA hinweisend auf eine hereditäre Bindegewebskrankung sein.

Medizinischer Nutzen einer korrekten Diagnose

Die genetische Diagnose einer spezifischen hereditären Bindegewebskrankung (Abbildung 1) ist wichtig für die Erkennung von Risikopersonen und die adäquate personalisierte medizinische Versorgung der Betroffenen. Bei Personen mit genetisch gesichertem GAS stehen das jährliche kardiovaskuläre Monitoring, die medikamentöse Therapie sowie frühzeitige operative Eingriffe im Vordergrund. Als Standardtherapie gilt die Therapie mit Betablockern oder anderen Medikamenten (z. B. Losartan) zur Blutdrucksenkung und verlangsamten Progression eines Aneurysmas. Der Zeitpunkt für eine prophylaktische Aortenersatzoperation ist u. a. abhängig vom Durchmesser des Aneurysmas, der genetischen Ursache, der Familienhistorie und individuellen Risikokonstellationen (2). Bei EDS beendet eine genetische Diagnose eine oft jahrelange Odyssee der Patient:innen in verschiedenen Fachdisziplinen und ermöglicht das Management organspezifischer Komplikationen sowie eine angepasste physikalische Behandlung und eine Heil- und Hilfsmittelversorgung zur Verbesserung der Lebensqualität. Das Vorliegen eines bestimmten EDS-Subtyps erfordert ggf. die Betreuung durch Spezialisten eines multidisziplinären Teams.

Die meisten hereditären Bindegewebskrankungen folgen einem autosomal-dominanten Erbgang. Im Fall der GAS können auch Kinder von Betroffenen mit einer genetischen Diagnose unter bestimmten Voraussetzungen genetisch prädiktiv untersucht werden. Der Nachweis einer pathogenen genetischen Variante führt in der Regel zum Beginn einer medikamentösen Therapie.

Für die genetische Diagnostik und interdisziplinäre Betreuung der Familien wird die Anbindung an spezialisierte Zentren empfohlen.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Meester JAN, et al.: Ann Cardiothorac Surg 2017; 6: 582–94. PMID: 29270370
2. Verstraeten A, et al.: Nat Rev Cardiol 2017; 14: 197–208. PMID: 28102232
3. Malfait F, et al.: Nat Rev Dis Primers 2020; 6: 64–84. PMID: 32732924

¹ Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
² MVZ Martinsried GmbH

Nichtsyndromale Entwicklungsstörungen und Epilepsien

André Reis^{1,2}, Nicolai Kohlschmidt³

Schwer- und mittelgradige Entwicklungsstörungen und therapieschwierige frühkindliche Epilepsien werden häufig durch Einzelgendefekte verursacht. Bei hoher klinischer und genetischer Heterogenität gelingt eine genetische Diagnose bereits in mehr als 35 % der Fälle.

Häufigkeit und Spektrum

Entwicklungsstörungen und Intelligenzminderung sind mit einer Prävalenz von 2–5 % im Kindesalter häufig. Dabei können isolierte von syndromalen Formen mit zusätzlichen Symptomen, Fehlbildungen und Komorbiditäten unterschieden werden. Die Ursachen sind überwiegend genetischer Natur, wobei bereits mehr als 1.500 Gene bekannt sind, deren Veränderungen jeweils für sich alleine die kognitive Störung auslösen können. Bei nichtsyndromalen Formen ist eine klinische Verdachtsdiagnose kaum möglich, weshalb eine breite genetische Testung notwendig ist, möglichst unter Einbezug familiärer Befunde und elterlicher DNA. Eine klinisch-genetische Evaluation der gesamten Kernfamilie ist hilfreich für die Auswahl der sinnvollsten Testverfahren und erleichtert die Interpretation von genetischen Varianten unklarer Signifikanz durch einen fachkundigen Abgleich mit klinischen Merkmalen. Heutzutage lässt sich bereits in mehr als einem Drittel der Fälle eine genetische Ursache diagnostizieren.

Anfallsereignisse sind im Kindesalter relativ häufig. Bei einem Teil der Kinder verursachen therapieschwierige Epilepsien eine sekundäre Entwicklungsstörung. Es sind zahlreiche Einzelgendefekte bekannt, die klinisch nicht differenziert werden können. Bei den isolierten Formen („early onset epilepsy“) ist in etwa 20 % der Fälle ein ursächlicher Gendefekt nachweisbar. Bei Entwicklungs- und epileptischer Enzephalopathie mit zusätzlicher Entwicklungsstörung oder Regression liegt bei mehr als 60 % der Betroffenen eine primäre Ursache mit Veränderungen in einem von über 1.000 Genen vor.

Angesichts der enormen klinischen und genetischen Heterogenität und der meist unspezifischen Klinik ist statt der Analyse einzelner Gene in der Regel eine Exom- bzw. Genomsequenzierung indiziert. Die diagnostische Ausbeute ist bei Eltern-Kind-Trio-Analyse gegenüber der isolierten Indexfall-Analyse deutlich höher.

Leitsymptome/diagnostische Eintrittspforten

Falls ein standardisierter Entwicklungstest bei verzögertem Erreichen oder sogar Ausbleiben von motorischen und sprachlichen Meilensteinen eine signifikante Entwicklungsstörung (IQ < 70 oder Entwicklungsverzögerung um mehr als ein Drittel des Lebensalters) bestätigt, ist eine weitergehende genetische Abklärung indiziert. Gleiches gilt für wiederholte Anfallsereignisse ohne klare Ursache wie Infektionen, Blutungen, Hypoglykämie oder Vorliegen eines Tumors. Eine auffällige Familienanamnese bzw. Konsanguinität der Eltern erhöhen den Verdacht auf eine genetische Ursache.

Medizinischer Nutzen einer korrekten Diagnose

Eine ätiologische und zeitnahe Diagnose hat insbesondere für einige Stoffwechselstörungen und Epilepsien unmittelbare therapeutische Konsequenzen. Darüber hinaus erlaubt nur eine eindeutige Diagnose eine fundierte Prognose und die Vermittlung an spezialisierte Behandlungszentren.

In vielen Fällen ermöglicht die exakte Diagnose eine verbesserte Behandlung durch Anpassung der gezielten Vorsorge und Therapie sowie der Vermeidung unnötiger Untersuchungen. Zudem verbessert die Klärung der Ursache einer schwerwiegenden Störung die Krankheitsbewältigung sowie den Zugang zu sozialen Leistungen und zum wachsenden Netzwerk von Selbsthilfegruppen für Seltene Erkrankungen.

Letztlich können eine gezielte Beratung der Familie und Präzisierung des Wiederholungsrisikos sowie ggf. eine Pränatal- bzw. Präimplantationsdiagnostik nur bei Kenntnis der genetischen Ursache erfolgen.

LITERATUR/LESETIPPS

1. BoBelmann C, et al.: Clin Epileptol 2023; 36: 224–37. <https://doi.org/10.1007/s10309-023-00580-6>
2. AlMutiri R, et al.: Children 2023; 10: 414. PMID: 36979972
3. Lee HF, et al.: Dev Med Child Neurol 2021; 63: 934–8. PMID: 33244750

¹ Humangenetisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen

² Zentrum für Seltene Erkrankungen Erlangen, Universitätsklinikum Erlangen

³ MVZ Institut für Klinische Genetik und Tumorgenetik Bonn

Syndromale Entwicklungsstörungen: erkennen – diagnostizieren – managen

Maja Hempel¹, Dagmar Wiczorek², Diana Mitter³

Entwicklungsstörung in Kombination mit weiteren klinischen Merkmalen wie Fehlbildungen oder Dysmorphien wird als syndromale Entwicklungsstörung bezeichnet. Nichtsyndromale Entwicklungsstörung ist durch das isolierte Vorliegen eines Merkmals, z. B. geistige Behinderung, charakterisiert.

Einteilung

Unterschieden werden klinisch diagnostizierbare syndromale Entwicklungsstörungen mit wieder erkennbarem Merkmalsmuster von unspezifischen, klinisch nicht zu diagnostizierenden syndromalen Entwicklungsstörungen.

Häufigkeit

Im Geburtenregister Mainzer Modell 1990–2014 wurde bei 6,47 % der Neugeborenen mindestens eine große Fehlbildung festgestellt, bei jedem sechsten davon eine syndromale Erkrankung diagnostiziert (1).

Leitsymptome/diagnostische Eintrittspforte

Bei jedem Individuum mit Fehlbildungen, Dysmorphien und/oder psychomotorischer Entwicklungsstörung sollte (familien)anamnestisch und durch klinische, laborchemische und apparative Untersuchungen nach assoziierten Merkmalen gesucht werden. Um Muster zu erkennen, ist es sinnvoll, die Merkmale in Leitsymptome zu gruppieren (z. B. vergrößerte Leber, erhöhte Transaminasen, gestörte Gerinnung unter dem Leitsymptom Hepatopathie). Die Kombination der Leitsymptome führt zur (Verdachts-)Diagnose, ggf. unter Zuhilfenahme von Suchalgorithmen (z. B. FACE2GENE) oder Datenbanken (z. B. National Library of Medicine) (Abbildung 1).

Ätiologie

Vermutet wird, dass etwa 80 % der syndromalen Entwicklungsstörungen eine genetische Ursache haben. Dazu zählen Chromosomenstörungen, krankheitsrelevante Genvarianten und epigenetische Veränderungen. Die genetische Aufklärungsrate beträgt für syndromale Entwicklungsstörungen aktuell etwa 50 %, für nichtsyndromale etwa 30 % (2, 3).

Diagnostischer Weg

Die Spezifität der klinischen Zeichen weist den diagnostischen Weg (Abbildung 1). Liegt eine konkrete klinische (Verdachts-)Diagnose vor (z. B. Trisomie 21, Myotone Dystrophie Typ 1), ist eine spezifische Untersuchung angezeigt (z. B. Chromosomenanalyse, Einzelgenanalyse). Zumeist kann jedoch keine konkrete Verdachtsdiagnose formuliert werden, sodass für die Mehrzahl der Patienten mit syndromaler Entwicklungsstörung direkt eine Exom/Genomsequenzierung im Einzel- oder Trio-Ansatz (mit Eltern) erfolgen sollte.

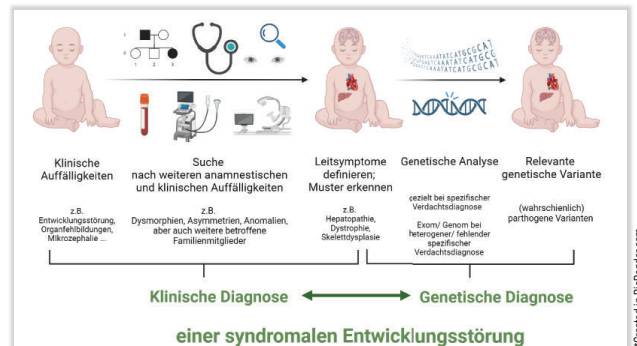


Abb. 1 Diagnostisches Vorgehen bei syndromaler Entwicklungsstörung. Bei klinischen Auffälligkeiten Suche nach weiteren klinischen Merkmalen. Definieren von Leitsymptomen zur Mustererkennung. Bei konkreter Verdachtsdiagnose gezielte Diagnostik. Ohne konkrete Verdachtsdiagnose genomweite Analyse (Exom/Genom). Interpretation genetischer Befunde im klinischen Kontext, ggf. vervollständigt durch reverse Phänotypisierung.

Management

Die Versorgung der Betroffenen bedarf eines interprofessionellen Teams mit Koordination durch den Kinder-/Hausarzt, ein Sozialpädiatrisches Zentrum und/oder ein Zentrum für Seltene Erkrankungen. Ein krankheitsspezifisches Management gelingt am besten in entsprechenden Spezialambulanzen/-kliniken.

Therapie

Spezifische Behandlungsansätze stehen bisher nur für wenige monogene Erkrankungen zur Verfügung. Große Hoffnungen werden in die Gentherapie gesetzt, z. B. in die Modulation der Genexpression (Verstärkung/Abschwächung des Ablesens bestimmter Gene) oder den Ersatz des veränderten Gens durch Hinzufügen einer intakten Genkopie. Beide Verfahren werden z. B. bei der Spinalen Muskelatrophie (SMA) mit gutem Erfolg eingesetzt.

Nutzen einer konkreten Diagnose

Mit der Diagnosestellung endet eine jahrelange diagnostische Odyssee mit belastenden Untersuchungen. Der Fokus wird auf Management und Therapie gesetzt. Klinisches Spektrum und Prognose können differenziert eingeschätzt, das Management angepasst, unwirksame/falsche Behandlungen beendet, ggf. eine spezifische Therapie und der Kontakt zu einer Selbsthilfegruppe angeboten werden. Patientensicherheit und -zufriedenheit nehmen zu. Familien können eine genetische Beratung, eine gezielte genetische Testung zur Abschätzung des individuellen Wiederholungsrisikos sowie ggf. eine Pränatal- oder Präimplantationsdiagnostik angeboten werden.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Queißer-Wahrendorf in: Hoffmann, G. Pädiatrie. Springer Reference Medizin (2019).
2. Wright. et al. Genet Med. (2018). PMID: 29323667
3. Maia et al. BMC Genomics (2021) PMID: 34930158

¹ Institut für Humangenetik Heidelberg

² Institut für Humangenetik Düsseldorf

³ Zotz/Klimas Düsseldorf

Erbliche Hauterkrankungen

Judith Fischer¹, Saskia Kleier², Regina C. Betz³

Hautkrankheiten sind häufig und ihre Symptome reichen von harmlos bis lebensbedrohlich. Viele haben genetische Ursachen, die sich durch molekulargenetische Untersuchungen nachweisen lassen. Dies ist entscheidend für präzise Diagnosen und individuelle Therapien.

Häufigkeit und Spektrum von Genodermatosen

Etwa ein Drittel aller monogenen Erkrankungen können mit Hauterscheinungen einhergehen (1). Erbliche Hautkrankheiten, auch Genodermatosen genannt, betreffen Haut, Hautanhangsgebilde wie Haare und Nägel sowie Zähne. Sie umfassen vielfältige genetische Störungen, die durch pathogene Varianten in bestimmten Genen verursacht werden. Das klinische Spektrum reicht von isolierten Hautsymptomen bis hin zu systemischen Manifestationen, wie z. B. neurologischen oder kardialen Symptomen (2). Eine genaue Diagnose ist entscheidend, da die Erkrankungen häufig zu erheblichen gesundheitlichen und psychosozialen Belastungen führen. Etwa 90 % der Genodermatosen gehören zu den fünf häufigsten Krankheitsgruppen. Diese sind zusammen mit selteneren Gruppen in Tabelle 1 zusammengefasst (3).

Leitsymptome

Genodermatosen lassen sich oft anhand charakteristischer klinischer Merkmale erkennen. Die Einordnung in eine bestimmte Krankheitsgruppe ermöglicht eine frühzeitige klinische Diagnose und molekulargenetische Abklärung. Postzygotische Mosaik stellen dabei eine diagnostische Herausforderung dar. Hier tritt die Genvariante erst nach der Zygotenbildung während der frühen Embryonalentwicklung auf, wobei die Ausprägung der Hautsymptome vom Zeitpunkt der Mutation abhängt. Typisch ist eine Anordnung entlang der Blaschko-Linien.

- **Frühes Auftreten:** Symptome treten häufig bereits im Säuglings- oder Kindesalter auf, wie bei der Epidermolysis bullosa, die schon bei Neugeborenen zu Blasenbildung führt.
- **Familienanamnese:** Eine positive Familienanamnese für Hautsymptome, auch in Kombination mit Fehlbildungen oder Erkrankungen anderer Organe, kann auf Genodermatosen hinweisen.
- **Chronische Hautsymptome:** Andauernde oder rezidivierende Hautveränderungen, die auf konventionelle Therapien nicht ansprechen.
- **Multisystemische Manifestationen:** Hautsymptome treten häufig zusammen mit systemischen Beschwerden, z. B. neurologischen Symptomen bei syndromalen Ichthyosen oder Tumoren bei tuberöser Sklerose, auf.
- **Auffällige Hautveränderungen:** Markante Hautläsionen, wie Café-au-lait-Flecken bei Neurofibromatose oder Angiofibrome bei tuberöser Sklerose, sind charakteristisch für bestimmte Genodermatosen.

Medizinischer Nutzen einer genetischen Diagnose

Die genetische Diagnostik spielt eine zentrale Rolle bei der Betreuung von Patienten mit Genodermatosen. Durch die Identifizierung pathogener Genvarianten können gezielte Behandlungsstrategien entwickelt werden, die den individuellen

TABELLE		
Genodermatosen	Häufigkeit	Beispiele
Verhornungsstörungen	50 %	Ichthyosen, Palmoplantare Keratodermien, Morbus Darier, Porokeratosen
assoziiert mit benignen oder malignen Tumoren	20 %	Phakomatosen (Neurofibromatose Typ1, tuberöse Sklerose), Peutz-Jeghers-Syndrom, Morbus Cowden
Epidermolysis bullosa (EB)	10 %	EB simplex, EB dystrophica, EB junctionalis, Kindler-Syndrom
Stoffwechselstörungen	6 %	Morbus Fabry, Porphyrien
Bindegewebs-erkrankungen	5 %	Cutis Laxa, Ehlers-Danlos-Syndrom
Pigmentstörungen	2 %	Albinismus, Incontinentia pigmenti
Haar- und Nagel-erkrankungen	2 %	Hypotrichosis congenita, Trichothiodystrophie
Ektodermale Dysplasien (ED)	1 %	Hidrotische ED, anhidrotische ED
Sonstige	1 %	DNA-Reparaturdefekte wie Xeroderma pigmentosum, vaskuläre Malformationen und andere

Tab. 1 Häufigkeit von Germatosen in der Praxis³.

Bedürfnissen der Patienten gerecht werden. Eine genetische Diagnose ermöglicht:

- **Präzise Diagnosen und Prognosen:** Das Wissen um die genetische Ursache erleichtert die Diagnose und Prognose und damit die langfristige Therapieplanung.
- **Personalisierte Therapieansätze:** In manchen Fällen ermöglichen molekulargenetische Ergebnisse gezielte Therapien, z. B. genterapeutische Ansätze bei Epidermolysis bullosa oder spezifische medikamentöse Behandlungen bei tuberöser Sklerose.
- **Familienplanung:** Betroffene Familien können über das Wiederholungsrisiko und die Möglichkeit pränataler oder präimplantationsdiagnostischer Maßnahmen informiert werden.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Itin PH, & Burger B.: Genodermatosen in der täglichen Praxis – die Rolle des Dermatologen [Genodermatoses for practitioners--principles and concepts]. Ther Umsch 2010; 67: 483–5. PMID: 20806176
2. Fischer J, & Bourrat E.: Genetics of Inherited Ichthyoses and Related Diseases. Acta Derm Venereol 2020; 100: adv00096. PMID: 32147747
3. Itin P, & Salgado DA.: Genodermatosen, die der Praktiker kennen muss [Important genodermatoses for the practitioner]. Hautarzt. 2013; 64: 26–31. PMID: 23183778

¹ Institut für Humangenetik, Uniklinik und Medizinische Fakultät Freiburg

² Gemeinschaftspraxis für Humangenetik & Genetische Labore, Hamburg

³ Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn

Erbliche Augenerkrankungen

Bernhard H. F. Weber^{1,2}, Teresa Neuhann³, Claudia Grünauer-Kloevekorn^{4,5}

Spektrum und Häufigkeiten erblicher Augenerkrankungen

Erbliche Augenerkrankungen weisen häufig eine markante klinische und genetische Heterogenität mit zum Teil überlappenden Symptomatiken und einer Vielzahl genetischer Ursachen und Vererbungsmuster auf. Sie betreffen im vorderen Augenabschnitt vorrangig Hornhaut, Kammerwinkel (Glaukome) und Linse (Katarakt, Linsenluxation), während im hinteren Abschnitt wesentlich Netzhaut (Makuladystrophie, Retinitis pigmentosa), retinales Pigmentepithel (Bestrophinopathien, altersabhängige Makuladegeneration), Sehnerv (Optikusatrophie) und Aderhaut (Chorioideremie, Aderhautmelanom) betroffen sind (Abb. 1).

Aktuell sind über 350 erbliche Augenerkrankungen bekannt, die zu variablen Sehbeeinträchtigungen bis hin zur Erblindung führen können. Die Prävalenzen sind nicht unerheblich: kongenitale Katarakt bei 1:3.000 Geburten, Fuchs'sche Endotheldystrophie als häufigste Ursache für Hornhauttransplantationen bei Erwachsenen bis zu 5 % der Allgemeinbevölkerung, erbliche Netzhautdystrophien ca. 1:2.000. Etwa 1 Mio. Menschen sind in Deutschland an einem Glaukom erkrankt, während 5–7 % der über 80-jährigen Spätformen einer AMD aufweisen.

Leitsymptome/diagnostische Eintrittspforten

Bei monogenen Augenerkrankungen ist die klinische Diagnose bereits diagnostische Eintrittspforte, u. a. bei Hornhautdystrophien, den Dysgenesen des vorderen Augenabschnitts, Netzhaut- und Optikusatrophien. Prinzipiell sollte bei bestimmten Anzeichen/Leitsymptomen an eine genetisch bedingte Erkrankung gedacht werden: Junges Erkrankungsalter ggf. mit Nystagmus und beidseitigem sowie familiär gehäuftem Auftreten, eventuell mit zusätzlichen Veränderungen an Herz, Niere oder Gehör. Schwieriger ist im Klinikalltag, bei häufig vorkommenden Erkrankungen die bis zu 5–10 % umfassenden Subgruppen zu erkennen, die an einer genetisch bedingten Sonderform bzw. syndromalen Erkrankung leiden – z. B. Myopie im Rahmen einer Bindegeweserkrankung oder eine Katarakt.

Medizinischer Nutzen einer genetischen Diagnostik

Die molekulargenetische Diagnostik hat zunehmend therapeutische Konsequenz und auch deshalb einen hohen Stellenwert in der klinischen und differenzialdiagnostischen Abklärung einer unklaren Augenerkrankung. Beispielsweise entscheidet bei den Hornhautdystrophien eine molekulargenetische Diagnosestellung über die zu wählende Form der Hornhauttransplantation (Limbokeratoplastik bei TGFBI-assoziierten Dystrophien versus DMEK bei Fuchs'scher Endotheldystrophie). Bei Netzhautdystrophien kann die Lebersche Optikusneuropathie (LHON) mit dem antioxidativen Wirkstoff Idebenone behandelt werden und seit 2019 die Lebersche kongenitale Amaurose mit Voretigen Neparovec, einer zugelassenen Adeno-assoziierten Virusbasierten Gensersatztherapie. Bei Patienten mit einer Stickler-Syndrom-assoziierten Myopie besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für Netzhautablösungen, dem sich durch Vorsorgeuntersuchun-

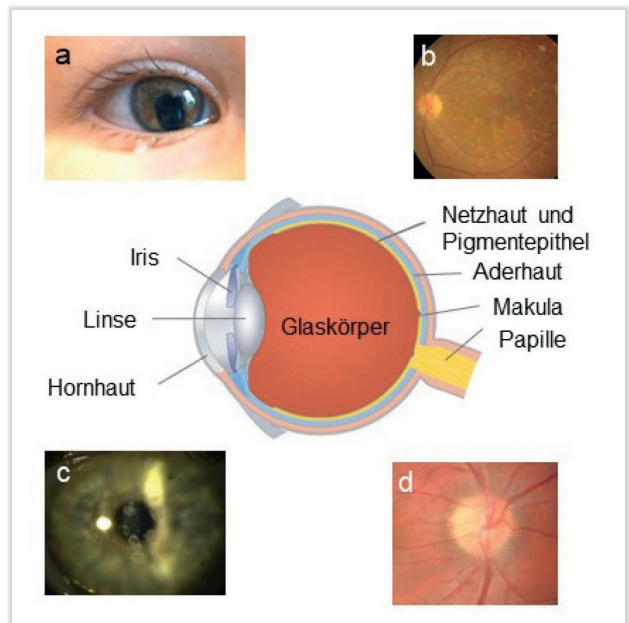


Abb. 1 Klinische und genetische Heterogenität von erblichen Augenerkrankungen. **a.** Iris-Kolobom als Hinweis auf eine syndromale Erkrankung (z.B. CHARGE-Syndrom); **b.** Foveomakuläre Netzhautdystrophie mit Fundus flavimaculatus und *PRPH2*-Genveränderung; **c.** Granuläre Hornhautdystrophie Typ II (Avellino) mit *TGFBI*-Genveränderung; **d.** Frühstadium einer Leberschen Optikusatrophie mit Papillenprominenz und peripapillären Teleangiektasien

Grafik: Neuhann und Grünauer-Kloevekorn

gen und -therapie protektiv begegnen lässt. Daneben erlaubt die Kenntnis der molekularen Ursache einer erblichen Augenerkrankung Aussagen zu Pathogenese, Erbgang und damit zu Wiederholungsrisiken bei Kinderwunsch und weiteren Familienangehörigen. Hohe Relevanz besitzt auch die Abgrenzung einer isolierten von einer syndromalen Erkrankung, um angepasste (systemische) Früherkennungsuntersuchungen anzubieten und schwere Komplikationen möglichst zu vermeiden (z. B. Aniridie bei WAGR-Syndrom bei erhöhtem Risiko für Wilms-Tumor). Schließlich erlaubt eine korrekte genetische Diagnose häufig eine präzisere Prognose des Krankheitsverlaufs (z. B. bei Vorliegen einer hohen Myopie oder eines Usher-Syndroms) mit praktischer Relevanz für z. B. Schul-, Ausbildungs- und Berufswahl.

LITERATUR / LESETIPPS

1. Neuhann TM und Neuhann L: Human genetic diagnostics in hereditary eye diseases : What does the ophthalmologist need to know. *Ophthalmologie* 2023;120:679–688.
2. Kellner U, Renner AB, Herbst SM, u.a.: Hereditary retinal dystrophies. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2012; 229:171–93.
3. Weiss JS, Rapuano CJ, Seitz B, Busin M, Kivelä TT, Bouheraoua N, Bredrup C, Nischal KK, Chawla H, Borderie V, Kenyon KR, Kim EK, Möller HU, Munier FL, Berger T, Lisch W. *IC3D Classification of Corneal Dystrophies-Edition 3* 2024. *Cornea*. 43:466–527

¹ Institut für Humangenetik, Universität Regensburg
² Institut für Klinische Humangenetik, Universitätsklinikum Regensburg
³ MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum, München
⁴ PraxisKlinik Augenärzte am Markt, Halle
⁵ Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,

Angeborene Hörstörungen

Barbara Vona¹, Thomas Haaf², Hanno J. Bolz³

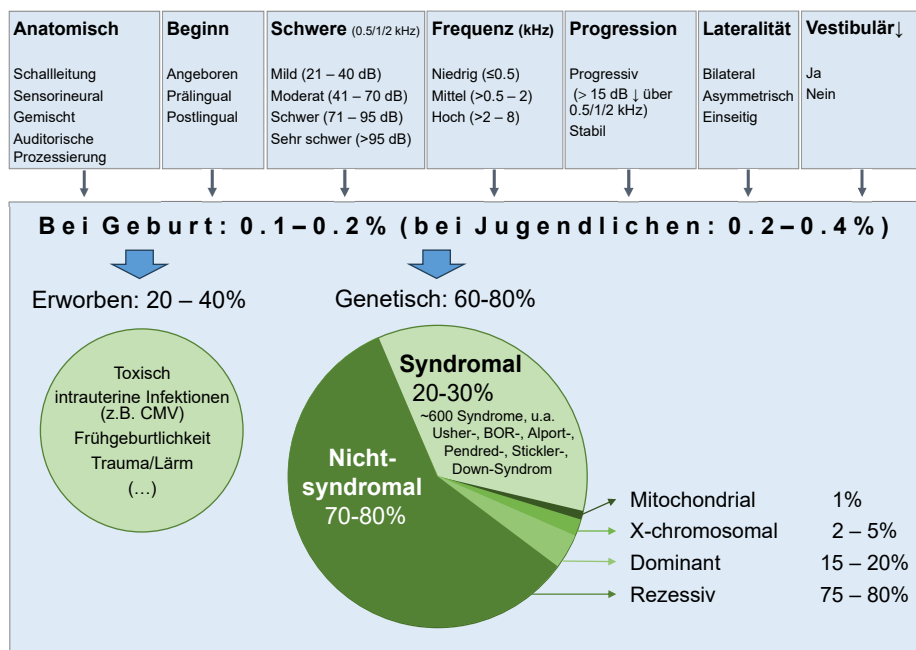


Abb. 1 Charakteristika und klinische Klassifikation von Hörstörungen

Hörstörungen stellen eine der häufigsten angeborenen Beeinträchtigungen bei Neugeborenen dar. Dabei reicht das klinische Spektrum von einer angeborenen Schwerhörigkeit oder Taubheit bis zu einer im Laufe der Kindheit oder erst im höheren Lebensalter auftretenden Hörminderung.

Prävalenz und Ursachen

Hörstörungen (HS) sind die häufigste Sinnesstörung (> 466 Millionen Betroffene weltweit; 1–2/1.000 Neugeborenen und 3–4/1.000 Jugendlichen) (1). Bei Kindern führen sie oft zu sozialer Isolation, bei älteren Menschen zu Depression und kognitiven Einschränkungen. HS sind die dritthäufigste Ursache für „mit Behinderung gelebte Jahre weltweit“. Die meisten erblichen HS beruhen auf sensorineuralen (Innenohr-)Defekten (Schallempfindungs-HS). In hochentwickelten Ländern sind etwa 80 % genetisch bedingt. 75–80 % werden autosomal-rezessiv vererbt (Abbildung 1) (1, 2) und können dann auch sporadisch erscheinen. Pathogene Varianten in mehreren Hundert Genen führen zu monogenen HS. Daher ist die Hochdurchsatzsequenzierung (*Next-Generation Sequencing*, NGS) die Methode der Wahl in Forschung und Diagnostik (2). Außer generell häufigen Varianten im *GJB2*-(Connexin-26-) und im *STRC*-(Stereocilin-)Gen gibt es in Deutschland keine bedeutsamen Founder-Effekte (d. h. geringe genetische Variabilität in Populationen, die auf wenige Individuen zurückgehen). Derzeit wird bei etwa 50 % der Patienten eine genetische Ursache der HS identifiziert (höchste Aufklärungsrate bei angeborener/frühkindlicher Manifestation). Man unterscheidet syndromale HS (SHS) mit extraaurikulären Symptomen und nichtsyndromale, isoliert auftretende HS (NSHS). Etwa 150 NSHS- und noch deutlich mehr SHS-Gene sind bekannt. Bei Mutationen in mindestens 80 SHS-Genen zeigen sich die Symptome anderer Organsysteme oft erst Jahre nach Diagnose der HS.

Vorteile einer frühen genetischen Diagnose

Die genetische Diagnostik ist bei auffälligem Neugeborenen-Hörscreening und audiologisch bestätigter HS, aber auch bei älteren Patienten mit symmetrischer sensorineuraler HS, v. a. bei familiärer Häufung, indiziert. Eine genetische Diagnose informiert über Prognose und Wiederholungsrisiko, erspart weitere Ursachendiagnostik und schließt exogene Ursachen aus. Syndromale Gendefekte werden idealerweise noch vor Erstmanifestation extracochleärer Symptome festgestellt und erfordern dann eine multidisziplinäre Versorgung. Die rechtzeitige Diagnose eines Jervell-Lange-Nielsen-Syndroms, dessen be-

gleitende Herzrhythmusstörung zum plötzlichen Tod führen kann, kann lebensrettend sein (1). Beim Usher-Syndrom (USH); in etwa 11 % der angeborenen HS vorliegend mit oft erst ab der 2. Dekade auftretender Netzhautdystrophie (3) müssen Augenärzte hinzugezogen werden.

Genetische Diagnose als Voraussetzung für Therapien und klinische Studien

Genetische Diagnosen werden zunehmend therapeutisch relevant (z. B. individueller Nutzen eines Cochlea-Implantats). Eine frühe Diagnose erlaubt mitunter die Teilnahme an klinischen Studien, zumindest aber die Aufnahme in Patientenregister (z. B. PRO RETINA bei USH) (3). 2024 wurden klinische Studien bei Patienten mit Otoferlin-Varianten gestartet. Eine genetische Diagnose kann für solche Therapiestudien qualifizieren und zukünftig verhindern, dass „therapeutische Fenster“ verpasst werden.

Zusammenfassung

Eine genetische Diagnostik sollte insbesondere bei beidseitiger Innenohr-HS durchgeführt werden als Grundlage für eine personalisierte Betreuung und zunehmend für kausale Therapien.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Vona B, et al.: Med Genet 2020; 32 (2): 117–29.
2. Vona B, et al.: Mol Cell Probes 2015; 29 (5): 260–70. PMID: 25845345
3. Bolz HJ: Med Genet 2020; 32 (2): 131–40.

¹ Institut für Humangenetik, Institut für Auditorische Neurowissenschaften & InnerEar-Lab, Universitätsmedizin Göttingen
² Institut für Humangenetik, Universität Würzburg
³ Bioscientia Humangenetik, Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, Ingelheim

Herzerkrankungen

Marc-Phillip Hitz¹, Bernd Wollnik², Anne-Karin Kahlert³

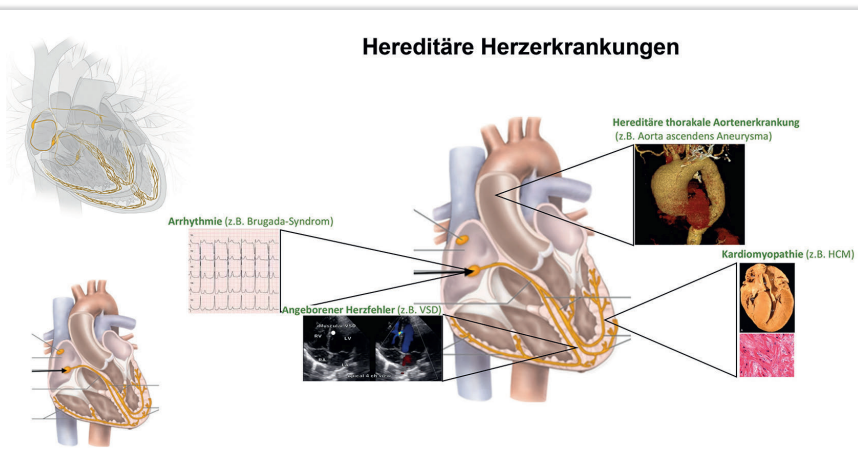


Abb. 1 Ausgewählte Formen von Herzerkrankungen mit genetischer Ursache. VSD = Ventrikelseptumdefekt; HCM = hypertrophe Kardiomyopathie

Herzerkrankungen stellen ein heterogenes Krankheitsbild dar und sind in vielen Fällen auf eine genetische Ursache zurückzuführen.

Häufigkeit und Spektrum von Herzerkrankungen

Typisch für hereditäre Arrhythmien (AR) ist neben einer familiären Häufung das Auftreten von episodischen oder durch spezifische Trigger auslösbarer klinische Ereignisse mit Tachyarrhythmien und Synkopen, die bis zum plötzlichen Herztod führen können [1]. Das Herz ist hierbei in der Regel strukturell unauffällig. Strukturelle Kardiomyopathien (CM) treten mit einer Prävalenz von etwa 1:200 auf. Je nach Unterform kann in etwa 30–50 % der Fälle eine genetische Ursache nachgewiesen werden (1, 2). Angeborene Herzfehler (AHF) werden in isolierte (etwa 80–85 %) und syndromale AHF unterschieden und stellen die häufigste Fehlbildung des Menschen dar (ca. 1:100).

Leitsymptome/diagnostische Kriterien

Bei den genetisch bedingten AR stellt das Long-QT-Syndrom (LQTS) die häufigste Ionenkanalerkrankung dar (ca. 1:2.500). Eine Verlängerung des frequenzkorrigierten QTc-Intervalls auf > 480 ms sowie ggf. weitere Repolarisations-/T-Wellen-Veränderungen sind teilweise pathognomonisch. In etwa 70–80 % kann eine genetische Ursache nachgewiesen werden. Das Wissen um die genetische Ursache ist für weiterführende Familienuntersuchungen nach humangenetischer Beratung sehr wichtig, da ein erstes Symptom der Erkrankung der plötzliche Herztod sein kann. Das Brugada-Syndrom (ca. 1:2.000) kann häufig transient oder medikamentös (z. B. Klasse-1-Antiarhythmikum) bzw. durch Fieber oder Vagotonie getriggert auftreten und ist durch spezifische ST-Strecken-Hebungen in den rechts präkordialen Ableitungen (V1-V3) gekennzeichnet. In etwa 20 % kann eine genetische Ursache, meist in SCN5A, nachgewiesen werden [3].

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) stellt die häufigste, genetisch bedingte CM-Form dar. Morphologisch lassen sich verschiedene Ausprägungsformen der Myokardhy-

pertrophie unterscheiden (z. B. sigmoidales, septales, apikales Hypertrophiemuster, jeweils mit oder ohne Ausflusstraktabstruktion; H[O]CM). Die Nachweisrate von pathogenen Varianten ist dabei je nach Hypertrophiemuster unterschiedlich (10–60 %) und liegt insgesamt bei etwa 50 % [3]. Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist die häufigste CM-Form (ca. 1:250) und gekennzeichnet durch eine systolische Dysfunktion und/oder eine links- bzw. biventrikuläre Dilatation. Eine monogene Ursache wird in ca. 30 % angenommen, bei familiären Fällen (ca. 30 % aller DCM-Fälle) werden ursächliche Varianten in weniger als 50 % gefunden [3]. Die arrhythmogene, rechtsventrikuläre Kardiomyopathie ist gekennzeichnet durch einen Ersatz von Myokard durch Binde- und Fettgewebe. Infolgedessen kann es zu einer fortschreitenden globalen bzw. regionalen ventrikulären Dysfunktion und einer hohen Belastung durch ventrikuläre AR kommen. Bei etwa 40–50 % kann eine genetische Ursache nachgewiesen werden, wobei die Ausprägung sehr variabel sein kann [3].

AHF stellen ein heterogenes Krankheitsbild dar. Bei syndromalen Herzfehlern kann in etwa 14 % eine Chromosomenstörung nachgewiesen werden, in 20 % eine Mikrodeletion oder -duplikation und in etwa 33 % eine monogene Ursache. Bei isolierten Herzfehlern wird bei etwa 10–20 % der Fälle eine genetische Ursache identifiziert. Eine molekulargenetische Diagnostik sollte daher insbesondere bei syndromalen AHF oder familiären, nichtsyndromalen AHF zur Abschätzung des Wiederholungsrisikos und weiterer Organbeteiligungen erfolgen [3].

Medizinischer Nutzen einer korrekten Diagnose

Die genetische Diagnose ist entscheidend für die Betreuung von Patienten und deren Angehörigen und hat klinische Implikationen:

- Bei AR können sich spezifische medikamentöse Empfehlungen, Lebensstiländerungen oder die Implantation eines Defibrillators (ICD) ergeben. Klinische und humangenetische Betreuung weiterer Familienmitglieder ist zu empfehlen.
- Bei CM kann die genetische Diagnostik die Therapieentscheidungen beeinflussen, z. B. bei der primärprophylaktischen ICD-Indikation.
- Die Diagnosestellung hinsichtlich des Vorliegens einer syndromalen oder isolierten Erkrankung ist entscheidend für die weitere klinische Betreuung und Einschätzung möglicher kardialer und extrakardialer Komplikationen.
- Für die genetische Diagnostik und Betreuung der Familien wird die Anbindung an spezialisierte Zentren empfohlen.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Wilde AAM, et al.: *Europace* 2022; 24: 1307–67. PMID: 35373836
2. Arbelo E, et al.: *Eur Heart J* 2023; 44: 3503–626. PMID: 37622657
3. Schulze-Bahr E, et al.: *Kardiologie* 2023; 17: 300–49. <https://doi.org/10.1007/s12181-023-00622-3>

¹ Institut für Medizinische Genetik, Universitätsmedizin Oldenburg

² Institut für Humangenetik, Universitätsmedizin Göttingen

³ Institut für Immunologie und Genetik, Kaiserslautern

Genetik in der Nephrologie

Carsten Bergmann¹, Bodo Beck², Matias Simons³

Die Genetik rückt zunehmend ins Zentrum der pädiatrischen und adulten Nephrologie. Genetische Ursachen finden sich immer häufiger bei Nierenerkrankungen und haben tiefgreifende Auswirkungen auf das klinische und therapeutische Management der Patienten und ihrer Angehörigen.

Häufigkeit und Spektrum hereditärer Nierenerkrankungen

Eine chronische Nierenerkrankung entwickeln 10–15 % aller Erwachsenen in Industriestaaten, mit erheblichen Konsequenzen für deren Morbidität und Mortalität bei Fortschreiten der Niereninsuffizienz (kardiovaskuläre Ereignisse, Infektionsneigung) sowie verbunden mit deutlicher Belastung der Gesundheitssysteme.

Das Spektrum hereditärer Nierenerkrankungen ist äußerst vielschichtig und reicht von mitunter bereits pränatal manifesten Erkrankungen wie Urogenitaltrakt-Fehlbildungen, zystischen Nierenerkrankungen, renalen Ziliopathien oder Tubulopathien über metabolische Erkrankungen, Steinerkrankungen, Komplement-/Immundefekte, proteinurische Nierenerkrankungen, langsam progrediente Nierenerkrankungen wie die Gruppe der autosomal-dominant erblichen tubulointerstitiellen Nierenerkrankungen (ADTKD) bis hin zu einer Vielzahl von (ultra)seltenen, häufig komplexen/syndromalen Erkrankungen mit variabler Nierenbeteiligung. Insgesamt gibt es über 500 monogene Nierenerkrankungen (1).

Leitsymptome und diagnostische Eintrittspforten

Klinisch manifestieren sich die meisten genetischen Nierenerkrankungen oft unspezifisch. Häufig sind erste Symptome eine (Mikro-)Hämaturie und/oder Proteinurie (ggf. nur Mikroalbuminurie). Nierenerkrankungen können ebenso eine lange Zeit klinisch stumm verlaufen. Eine Früherkennung ist enorm wichtig, um wertvolle Nierenüberlebenszeit durch klinische und therapeutische Maßnahmen nicht zu verpassen. Aus diesem Grund ist eine frühzeitige breite genetische Testung zur Diagnosefindung ausgesprochen hilfreich.

Die zunehmende klinische und genetische Heterogenität mit Überlappung verschiedener Entitäten zeigt sich sehr eindrucksvoll am Beispiel der Zystennieren. Klinisch-bildgebungstechnische Abgrenzungen der unterschiedlichen Entitäten voneinander sind schwierig und häufig nicht sicher möglich. Die genaue Einordnung hat aber große Bedeutung für Patient und Familie. Assoziierte Komorbiditäten und organübergreifende Komplikationen können so frühzeitig detektiert und gezieltes Screening und Monitoring ermöglicht werden. Angehörige profitieren ebenfalls von einer genauen Einordnung und Diagnose im Frühstadium der Erkrankung. Das Verständnis zu Genotyp-Phänotyp-Korrelationen hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Die genetische Testung und richtige Einordnung der Erkrankung sind somit für Prognose, Verlauf, Komplikationen und Therapie zunehmend bedeutsam.

Medizinischer Nutzen einer korrekten Diagnose

Anders als in der Kinderheilkunde, wo eine Abklärung genetischer Erkrankungsursachen meist schon frühzeitig durch die Pädiater und Kinderneurologen veranlasst wird, besteht bei

der deutlich größeren Gruppe erwachsener Patienten (derzeit oft noch) eine Unterversorgung mit genetischer Diagnostik, obwohl der vielfältige Nutzen sehr gut belegt ist. Monogene Ursachen werden beispielsweise bei ca. 20–25 % der Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung unklarer Ätiologie gefunden, bei denen zuvor oftmals „Verlegenheitsdiagnosen“ wie interstitielle Nephritis, hypertensive Nephropathie oder „chronische Glomerulonephritis“ gestellt wurden (1–3).

Mit der korrekten Diagnose können mögliche extrarenale Manifestationen abgeklärt, das Rezidivrisiko nach einer Nierentransplantation eingeschätzt sowie weitere Familienmitglieder getestet werden. Auch für die Wahl des am (besten) geeigneten Spenders ist der Einsatz genetischer Diagnostik sinnvoll, um v. a. bei (dominanter) langsam progredienter Erkrankung nicht versehentlich ein ebenfalls von der Erkrankung betroffenes Familienmitglied als Spender auszuwählen.

Zu guter Letzt kann die Identifizierung einer monogenen Ursache direkten Einfluss auf die Behandlung haben. Für immer mehr Nierenerkrankungen stehen gezielte Therapien zur Verfügung (2, 3). Für die genetische Diagnostik und Betreuung der Familien wird daher die Anbindung an spezialisierte nephrologische bzw. nephrogenetische Zentren empfohlen, um eine bestmögliche Betreuung zu gewährleisten.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Dahl NK et al.: J Am Soc Nephrol 2023; 34: 2039–50. PMID: 37794564
2. Khare V, & Cherqui S.: Kidney Int 2024. PMID: 39222842
3. Vivante A.: N Engl J Med 2024; 391: 627–39. PMID: 39141855

¹ Medizinische Genetik Mainz, Limbach Genetics, Mainz

² Institut für Humangenetik, Uniklinik Köln, Köln

³ Institut für Humangenetik, Sektion Nephrogenetik, Universitätsklinikum Heidelberg

Erbliche Demenzerkrankungen

Huu Phuc Nguyen¹, Sabine Hoffjan¹, Moritz Meins²

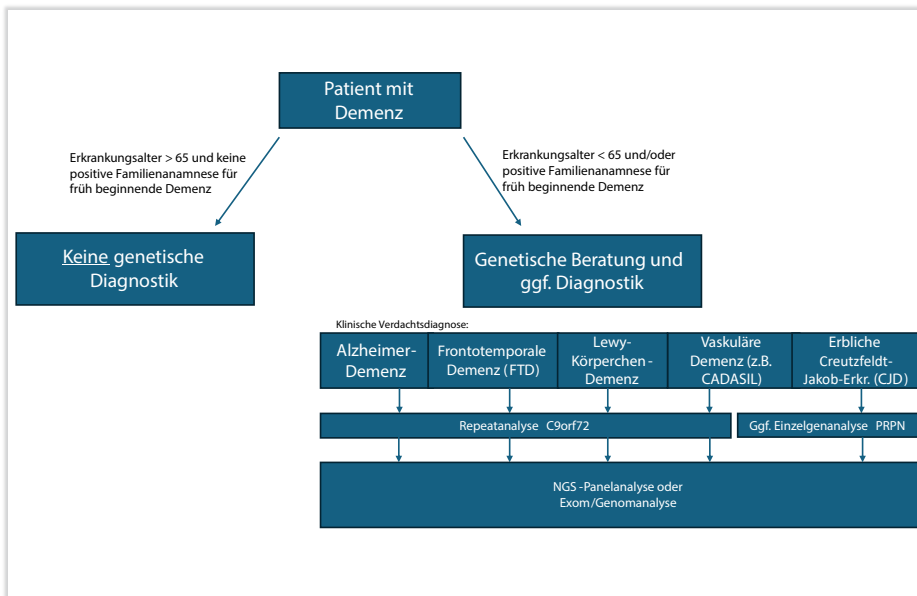


Abb. 1 Flussdiagramm zum Ablauf der genetischen Diagnostik bei Demenzen

Demenzkrankungen zeigen eine altersabhängig steigende Inzidenz und sind meist multifaktoriell, also durch eine komplexe Interaktion von genetischen und Umweltfaktoren, bedingt. Welche Hinweise gibt es für die Erkennung und Betreuung der seltenen monogenen Formen?

Demenzkrankungen sind definiert durch einen chronisch-progredienten Verlust kognitiver Funktionen und Alltagskompetenzen. Die Inzidenz steigt von nur ca. 0,1 % unter 65 Jahren auf 49–58 % im Alter von 100 Jahren (1). In den meisten Fällen wird eine multifaktorielle Ursache vermutet; hierfür ist eine genetische Diagnostik derzeit nicht sinnvoll. Allerdings gibt es seltene monogene Formen, für deren korrekte Diagnose und Beratung der Familie eine molekulargenetische Untersuchung empfehlenswert ist.

Leitsymptome für erbliche Demenzformen und Untersuchungsstrategien

Neben dem klinischen Erscheinungsbild stellen das Erkrankungsalter und eine positive Familienanamnese die wichtigsten Kriterien für den Verdacht auf eine hereditäre Demenz dar. Als frühes Auftreten („early onset“) wird i. d. R. ein Beginn vor dem 65. Lebensjahr definiert; je früher der Erkrankungsbeginn, desto stärker der Verdacht auf eine hereditäre Form. Eine positive Familienanamnese liegt vor, wenn mindestens ein erstgradig verwandtes Familienmitglied ebenfalls eine früh beginnende Demenz aufweist.

Bei der häufigsten Form, der Alzheimer-Demenz, machen monogene Formen nur ca. 1 % der Erkrankungen aus und werden nach heutigem Kenntnisstand v. a. durch Varianten in den Genen für das Amyloid-Precursor-Protein (APP), Presenilin 1 (PSEN1) und Presenilin 2 (PSEN2) hervorgerufen. Darüber hinaus findet man oft eine familiäre Häufung, die nicht den o. g. Kriterien entspricht und meist multifaktoriell zu erklären ist. Die stärkste Assoziation wurde für das Apolipopro-

tein-E-(*APOE*-)Gen beschrieben. Da das Vorliegen des Risikoallels Epsilon 4 aber weder spezifisch noch notwendig für die Krankheitsentstehung ist, wird von einer Untersuchung zu differenzialdiagnostischen oder prognostischen Zwecken abgesehen (1).

Hereditäre Formen sind bei jungem Erkrankungsalter und/oder positiver Familienanamnese auch für vaskuläre Demenzen, z. B. rezidivierende subkortikale ischämische Infarkte im Rahmen der sog. CADASIL-Erkrankung, bei der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (seltene hereditäre Form einer Prionerkrankung), der Lewy-Körperchen-Demenz und der frontotemporalen Demenz

(FTD) in Betracht zu ziehen. Bei der familiären FTD findet man in ca. 20–25 % eine Repeatverlängerung in C9orf72, wobei klinische Überlappungen zu Motoneuronerkrankungen (amyotrophe Lateralsklerose [ALS]) und anderen Demenzformen bestehen (2).

Aufgrund der hohen genetischen Heterogenität ist bei Verdacht auf eine erbliche Demenz i. d. R. nach Ausschluss einer C9orf72-Repeatexpansion eine Paneluntersuchung oder Exom-/Genomanalyse bei einem betroffenen Familienmitglied empfehlenswert (Abbildung 1).

Medizinischer Nutzen der Diagnosestellung

Eine korrekte Diagnosestellung ist sowohl für die klinische Betreuung des Patienten als auch die Beratung von Familienangehörigen wichtig. Die Therapie der Demenzen ist bislang vorwiegend symptomatisch. Es werden aber zunehmend individualisierte, z. T. variantenspezifische Therapiestrategien entwickelt, für die eine molekulargenetische Diagnosestellung Voraussetzung ist. Beispiel hierfür ist die vor Kurzem zugelassene Therapie für Patienten mit ALS mit Varianten in *SOD1* (3).

Die Vererbung der monogenen Demenzformen ist in der Regel autosomal-dominant mit einem Wiederholungsrisiko von 50 % für erstgradig Verwandte. Bei Nachweis einer pathogenen Variante beim Betroffenen kann Risikopersonen in der Familie ab Volljährigkeit eine prädiktive Untersuchung im Rahmen der humangenetischen Sprechstunde angeboten werden.

LITERATUR/LESETIPPS

1. S3-Leitlinie Demenzen 2023. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>
2. Koriath CAM, et al.: Nat Rev Neurol 2021; 17: 23–36. PMID: 33168964
3. Blair HA.: Drugs 2023; 83: 1039–43. PMID: 37316681

¹ Abteilung für Humangenetik, Ruhr-Universität Bochum

² MVZ amedes genetics für interdisziplinäre Labordiagnostik, Hannover

Psychiatrische Erkrankungen

Andreas J. Forstner^{1,2}, Christian P. Schaaf³

Psychiatrische Erkrankungen treten in der Bevölkerung häufig auf. Aus bisherigen Studien ist bekannt, dass psychiatrischen Erkrankungen in der Regel eine multifaktorielle Genese zugrunde liegt, d. h., sowohl genetische als auch Umgebungsfaktoren tragen zur Krankheitsentstehung bei.

Häufigkeit und Genetik

Die geschätzte Erblichkeit variiert dabei zwischen verschiedenen Erkrankungen und reicht von etwa 40 % bei der Depression bis über 80 % bei der Schizophrenie (SCZ, Abbildung 1). Neben Fällen mit multifaktorieller Genese können psychiatrische Erkrankungen auch im Rahmen monogen erblicher Erkrankungen auftreten. Zudem gibt es wie bei den Entwicklungsstörungen (s. entsprechende Kapitel) seltene Kopienzahlvarianten (CNVs), die das Erkrankungsrisiko, insbesondere für eine Autismus-Spektrum-Störung (ASS) oder SCZ, deutlich erhöhen können. So wird anhand von Literaturdaten geschätzt, dass etwa 7–9 % der Patienten mit ASS und etwa 2,5 % der Patienten mit SCZ einen krankheitsrelevanten, seltenen CNV tragen (z. B. [1]). Für die klinische Praxis in der Psychiatrie ist es wichtig, Patienten mit seltenen monogenen Erkrankungen oder CNVs zu identifizieren, da diese ggf. von angepassten Vorsorge- und Therapiemaßnahmen profitieren könnten.

Konstellationen und Symptome für eine genetische Abklärung

Bei den ASS wird eine humangenetische Untersuchung gemäß S3-Leitlinie bei „bestehender klinischer Indikation“ empfohlen, die eine Intelligenzminderung, Dysmorphiezeichen und angeborene Fehlbildungen umfasst (2). Zudem sollte bei dem Verdacht auf das Vorliegen eines Fragilen-X-Syndroms oder einer tuberösen Hirnsklerose eine entsprechende genetische Diagnostik veranlasst werden (2). Bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wie der SCZ sind Indikationskriterien für eine humangenetische Abklärung noch nicht klar definiert. Es wird jedoch diskutiert, bei Vorliegen bestimmter Konstellationen oder zusätzlicher Symptome differentialdiagnostisch an das Vorliegen einer monogen erblichen Erkrankung bzw. eines seltenen CNVs zu denken. Diese Symptome/Konstellationen (Tabelle 1) schließen u. a. das zusätzliche Vorliegen einer Entwicklungsstörung/Intelligenzminderung ein. Die genetischen Untersuchungen zur weiteren Abklärung werden individuell festgelegt und können gezielte molekular/zytogenetische Analysen (z. B. Fragiles-X-Syndrom), aber auch eine Genpanel- oder Exom/Genomanalyse umfassen.

TABELLE

Hinweise auf monogene Krankheiten/ relevante CNVs bei psychiatrischen Erkrankungen

- Entwicklungsstörung/Intelligenzminderung
- Faziale Dysmorphien, Mikro- oder Makrozephalie
- Angeborene Fehlbildungen wie Herzfehler oder Gaumenspalte
- Neurologische Befunde wie epileptische Anfälle
- Mehrere Betroffene in der Familiengeschichte

Tab. 1 Konstellationen bzw. zusätzliche Symptome, die auf das Vorliegen einer monogen erblichen Krankheit oder relevanter Kopienzahlvarianten (CNVs) bei psychiatrischen Erkrankungen hinweisen können.

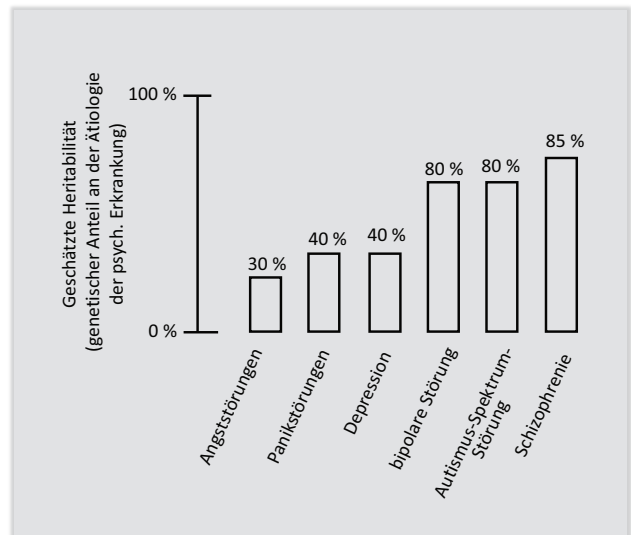


Abb. 1 Übersicht über die geschätzten Heritabilitäten bei ausgewählten psychiatrischen Erkrankungen.

Medizinischer Nutzen einer erhobenen Diagnose

Die Bedeutung einer genetischen Diagnose für die Betroffenen besteht darin, dass sich ggf. Empfehlungen für individuelle Vorsorgeuntersuchungen oder die weitere Therapie der psychiatrischen Erkrankung ergeben können. Beim 22q11.2-Mikrodeletionssyndrom können beispielsweise neben einer psychiatrischen Symptomatik auch weitere Auffälligkeiten wie ein Immundefekt auftreten, sodass Betroffenen zusätzliche Kontrolluntersuchungen empfohlen werden. Zudem ist bekannt, dass Patienten, bei denen eine therapieresistente SCZ im Rahmen eines 22q11.2-Mikrodeletionssyndroms aufgetreten ist, von einer Therapie mit Clozapin profitieren könnten, wobei jedoch u. a. ein erhöhtes Krampfanfallrisiko als Nebenwirkung zu berücksichtigen ist (3).

Darüber hinaus können durch eine Diagnosestellung ggfs. weitere Untersuchungen vermieden werden, was den Patienten zusätzlichen Aufwand und unnötige Risiken ersparen kann. Zudem können durch den Nachweis einer genetischen Ursache präzisere Angaben zum Wiederholungsrisiko vorgenommen und weiteren Angehörigen eine prädiktive Diagnostik angeboten werden.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Rees E, et al.: Br J Psychiatry 2014; 204: 108–14. PMID: 24311552
2. Degenhardt F, et al.: Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 2024; 52: 43–59. PMID: 37641943
3. Colijn MA.: J Clin Psychopharmacol 2024; 44: 168–78. PMID: 38407281

¹ Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn

² Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-1), Forschungszentrum Jülich

³ Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg

Primäre Immundefekte und Infektionskrankheiten

Ulrike Hüffmeier¹, Maximilian Witzel²

Erbliche Störungen des angeborenen und adaptiven Immunsystems zeigen sich durch ein Spektrum von Infektneigung, Autoimmunität, autoinflammatorischen Erkrankungen und Neoplasien.

Häufigkeit und Spektrum eines primären Immundefekts

Primäre Immundefekte, Autoimmunität und Immundysregulation werden zusammengefasst als angeborene Störungen des Immunsystems (Englisch: inborn error of immunity, IEI). Klinisch zeichnet sich das Spektrum durch Infektneigung, Autoimmunität, autoinflammatorische Erkrankungen, Allergien oder Neoplasien aus. Immunologisch können humorale, zelluläre Defekte, Defekte der angeborenen Immunabwehr (Phagozyten/Neutrophile), Komplementdefekte und Knochenmarksversagen unterschieden werden. Insgesamt sind IEI selten, in ihrer Gesamtheit allerdings in der klinischen Praxis relativ häufig. Die Prävalenz diagnostizierter IEI in Deutschland liegt bei 2,72 pro 100.000 Einwohner, am häufigsten sind Antikörpermangel mit 57 % bei ca. 2.500 Patienten. Der häufigste Vorstellungsgrund ist eine Infektneigung 74 %, gefolgt von Immundysregulation (22 %) (1) (Stand 2017, PID-NET Register). Die geschätzte Gesamtprävalenz liegt in den USA (und Europa) mit $\leq 1:1.200-2000$ deutlich höher. Somit wären geschätzt in Deutschland mindestens 40.000 Menschen von IEI betroffen.

Leitsymptome/diagnostische Eintrittspforten

Leitsymptome zur Identifizierung von Individuen mit primären Immundefekten sind u. a. Infektneigung („ELVIS“: Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe) und Immundysregulation („GARFIELD“: Granulome, Autoimmunität, Rezidivierende Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung) (Abbildung 1, [2]). Trotz fehlender Infektanfälligkeit kann ein IEI vorliegen, IEI können sich in jedem Lebensalter manifestieren. Weitere Manifestationen können maligne Erkrankungen (1 % in PID-NET-Register [1]) oder syndromale Erkrankungen (z. B. bei zusätzlichen Dysmorphien, Wachstumshormonmangel) sein; es kommen auch neurologische Auffälligkeiten, okuläre Besonderheiten, radiologische Zufallsbefunde und klinische Besonderheiten wie verspäteter Nabelschnurabfall vor. Unbedingt sollten zunächst sekundäre Immundefekte und Differenzialdiagnosen abgegrenzt werden (2).

Angeborene Immundefekte – Warnsignale erkennen	
• Zwei oder mehr Lungenentzündungen (Röntgenbild) innerhalb eines Jahres	• Mehrfach hintereinander oder dauerhaft Nasennebenhöhlenentzündungen
• Pro Jahr acht oder mehr eitrige Mittelohrentzündungen	• Impfkomplicationen nach Lebendimpfungen (z. B.: Rotavirus oder Polio oral)
• Angeborene Immundefekte in der Verwandtschaft	• Pilzinfektionen an Haut/Nägeln/Schleimhaut jenseits des 1. Lebensjahres, (Alter >1)
• Gedeihstörung im Säuglingsalter, mit und ohne chronische Durchfälle	• Infektionen mit ungewöhnlichen Bakterien oder anderen Erregern (Viren, Pilze, Parasiten)
• Antibiotische Therapien bei bakteriellen Infektionen ohne Wirkung	• Unklare Hautrötungen bei Neugeborenen und jungen Säuglingen
• Zwei oder mehr Infektionen innerer Organe	• Wiederkehrende tiefe Haut-/ Organabszesse

Quelle: <https://www.dsai.de/immundefekte/>

Abb. 1 Warnsignale, die bei der Identifizierung primärer Immundefekte/ Inborn error of immunity (IEI) hilfreich sind und überprüft werden sollten.

ter Nabelschnurabfall vor. Unbedingt sollten zunächst sekundäre Immundefekte und Differenzialdiagnosen abgegrenzt werden (2).

Als Basisdiagnostik wird ein Blutbild mit Differenzierung und eine Quantifizierung der Immunglobuline mit altersentsprechenden Referenzwerten empfohlen =. g. Leitsymptome bzw. auffällige Laborparameter sollten zu einer Vorstellung in einem Expertenzentrum führen. Zur Sicherung eines IEI ist zudem eine molekulargenetische Abklärung anzustreben. Eine weiterführende Abklärung und ggf. Therapie sollten durch das Expertenzentrum eingeleitet werden (2).

Medizinischer Nutzen einer korrekten Diagnose

Die korrekte und eine schnelle Diagnose eines IEI als potenziell lebensbedrohliche Erkrankung ist wichtig. Eine molekulargenetische Charakterisierung ermöglicht den Zugang zu Expositions- und antibiotischer Prophylaxe, zu gezielten Vorsorgen evtl. betroffener Organsysteme und zu individuellen Therapien. Nur so werden für den Patienten eine Kontaktaufnahme mit Expertenzentren, eine zielgerichtete Therapie oder eine Stammzelltransplantation als Behandlungsoptionen möglich. Auch erlaubt die Diagnose eine Vernetzung mit anderen Betroffenen sowie eine Beratung des Patienten und der Familien, insbesondere bezüglich Wiederholungswahrscheinlichkeit und evtl. Testung weiterer Familienangehöriger. Weitere Informationen zu Expertenzentren, relevanten Netzwerken und zum praktischen Vorgehen finden sich auf der Seite der DSAI (<https://www.dsai.de/immundefekte/ambulanzen/>).

LITERATUR/LESETIPPS

1. El-Helou SM, et al.: The German National Registry of Primary Immunodeficiencies (2012–2017) Front Immunol. 2019 Jul 19; 10: 1272.
2. Farmand S, et al.: Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts S2K-Leitlinie AWMF-Register Nr. 112–001.

TABELLE
<p>Immunologische Notfälle, die eine sofortige Kontaktaufnahme mit einer in der Immundefektdiagnostik und -behandlung erfahrenen Klinik erfordern.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erythrodermie in den ersten Lebenswochen (V.a. schweren kombinierten Immundefekt) • schwere Lymphopenie im 1. Lebensjahr (V.a. schweren kombinierten Immundefekt) • persistierendes Fieber und Zytopenie (V.a. primäres Hämophagozytosesyndrom) • schwere Neutropenie im Kindesalter (<500/μl, V.a. schwere kongenitale Neutropenie) • schwere Hypogammaglobulinämie (V.a. schweren kombinierten Immundefekt oder Agammaglobulinämie)

Tab. 1 Immunologische Notfälle.

¹ Humangenetisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen

² MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum, München

DNA-Varianten-unterstützte Pharmakotherapie

Daniela Steinberger^{1,2}, Markus M. Nöthen³

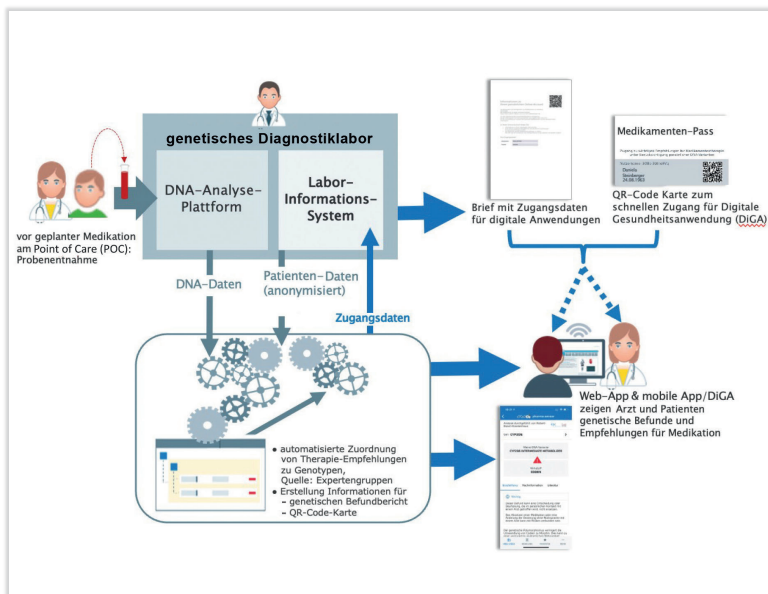


Abb. 1 Prinzip zur einfachen klinischen Nutzung präemptiver pharmakogenomischer Informationen für die Arzneimittelverordnung [nach 1, 2].

Arzneimittel wirken individuell unterschiedlich. DNA-Varianten spielen hierbei eine maßgebliche Rolle. Mit pharmakogenomischer Diagnostik sind signifikante Verbesserungen für Pharmakotherapien möglich.

Überblick: DNA-Varianten und Arzneimittelwirkung

Die Wirkung von Medikamenten kann sich zwischen Menschen erheblich unterscheiden. Ob Wirkstoffe effektiv, sicher und kosteneffizient wirken, hängt maßgeblich auch von der genetischen Ausstattung eines Patienten ab. So wirken Medikamente nur bei etwa 50–75 % der Patienten wie es dem Behandlungsziel entspricht. Die Verabreichung einer Standarddosierung führt somit bei einer relevanten Anzahl von Patienten mit entsprechenden DNA-Varianten, zu Unterdosierung mit verringerter bis ausbleibender Wirksamkeit oder zu Überdosierungen bis hin zu lebensbedrohlichen oder letalen Effekten. Das hat auch ökonomische Folgen für das Gesundheitssystem: unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind für über 5–10 % der Krankenhausaufnahmen verantwortlich. Die jährlichen Kosten für das deutsche Gesundheitssystem werden auf über 1 Mrd. Euro geschätzt. Somit sind UAW epidemiologisch wie gesundheitsökonomisch eine relevante Größe.

Berücksichtigung pharmakogenomischer Information:

Evidenzlage

Pharmakogenomisch relevante DNA-Varianten sind zum Teil schon seit Jahrzehnten wissenschaftlich validiert. Die Bestimmung solcher Varianten im Kontext therapeutischer Entscheidungen hat daher Eingang in zahlreiche Leitlinien gefunden. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) veröffentlichte bereits für mehr als 492 Medika-

mente Verweise auf DNA-Varianten. Die Konsortien für klinische Pharmakogenetik, CPIC (Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium) in den USA und die DPWG (Dutch Pharmacogenetic Working Group) in Europa haben mittlerweile mehr als 150 Leitlinien erstellt. Unter deren Berücksichtigung sind 95 % aller Patienten Anlageträger von mindestens einem für eine Arzneimitteltherapie zu beachtenden wichtigen Genotyp. Zunehmend enthalten auch die nationalen und europäischen Fachinformationen zur Anwendung von Pharmakotherapien explizite Hinweise zur Berücksichtigung genetischer Information. Unlängst wurde in einer der bisher größten prospektiven Studien mit 6.944 Probanden aus 7 europäischen Ländern für die präemptive Situation, also eine vor einer Pharmakotherapie erfolgende Genotypisierung, mit einem Panel bestehend aus 50 DNA-Varianten aus 12 Genen der Nachweis einer signifikanten Verbesserung hinsichtlich des Auftretens von UAW erbracht [1]. So wurden für die Kohorte, deren Arznei-

mittelverordnungen an die individuellen DNA-Varianten angepasst wurde, 30 % weniger UAW verzeichnet.

Fazit

Die Werkzeuge für einen einfachen, breiten klinischen Einsatz, also Labormethoden, digitaler Zugang mit QR-Code-Medikamentenpass zu genetischen Befunden mit standardisierten Empfehlungen für die DNA-unterstützte Verordnung am Point of Care, stehen heute prinzipiell bereits zur Verfügung (Abbildung 1). Eine klinische Anwendung erfolgt im Rahmen des GKV-Systems derzeit erst für wenige ausgewählte, meist kostenintensive Therapien präemptiv, bspw. DPYD-Analyse vor Einleitung einer Therapie mit 5-FU [3]. Insbesondere bei Integration von Systemen zum genetischen Informationsmanagement und zur Arzneimittelverschreibung in Versorgungsstrukturen wird eine sichere und wirksamere Arzneimitteltherapie mit Multigen-Panels zunehmend einfach realisiert werden.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, et al.: A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet*. 2023 Feb 4; 401 (10374): 347–56.
2. van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, et al.: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Mar; 101 (3): 341–58.
3. Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei einer Behandlung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1b GenDG. *Bundesgesundheitsbl* 2022 - 65:958–962.

¹ MVZ diagnosticum Frankfurt, Zentrum für Humangenetik, Frankfurt am Main

² Institut für Humangenetik, Justus-Liebig Universität, Gießen

³ Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn

Vorgeburtliche Abklärung erhöhter genetischer Risiken

Ute Hehr¹, Barbara Klink^{2, 3, 4}, Susann Schweiger⁵

Monogen vererbte Erkrankungen und Chromosomenstörungen führen zu schweren gesundheitlichen Problemen und sind für bis zu 30 % der stationären Einweisungen im Kindesalter und etwa 20 % aller pädiatrischen Todesfälle verantwortlich. In manchen Familien passiert dies mehrfach.

Für solche Familien gewinnen neben invasiven Methoden nichtinvasive Pränataltests (NIPTs), aber auch präventive individuelle Gesundheitsleistungen wie die Präimplantationsdiagnostik (PID) oder das Präkonzeptionsscreening (PKS) zunehmend an Bedeutung im Rahmen der Familienplanung (Abbildung 1). Mit PID, PKS, und NIPT ergeben sich heute neue Optionen für diese oft vielfältig belasteten Familien, ihre Chancen auf ein (weiteres) Kind ohne (familienspezifische) erbliche Erkrankung zu erhöhen. Diese ergebnisoffen mit den Paaren zu diskutieren, ist Gegenstand der fachärztlichen humangenetischen Sprechstunde.

Präkonzeptionsscreening

Mit dem Präkonzeptionsscreening (PKS) oder „Carrier Screening“ kann eine heterozygote Anlageträgerschaft der zukünftigen Eltern für schwere autosomal rezessiv und X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankungen im Kindesalter erkannt werden. Dies betrifft etwa 1–5 % aller Paare, bzw. 1 von 4 konsanguinen Paaren (1, 2).

Präimplantationsdiagnostik (PID)

Im Präimplantationsdiagnostikgesetz (PräimpG, 2011) und dessen Rechtsverordnung (PIDV, 2013) wurde die Präimplantationsdiagnostik (PID) an Embryonen in Deutschland rechtlich geregelt. Aktuell haben insgesamt 9 deutsche PID-Zentren eine Zulassung und sind in einem Arbeitskreis der GfH organisiert (AK PID; <https://www.gfhev.de/de/ueber-uns/kommissionen.html>).

Voraussetzung für eine PID ist eine genetische Diagnose-sicherung für die jeweiligen Indexpatient:innen der Familie, welche das erhöhte genetische Risiko definiert, ein positives Votum der zuständigen PID-Ethikkommission und eine künstliche Befruchtung mit ICSI (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion). Zur Abklärung der familienspezifischen Fragestellung werden wenige Trophektodermzellen aller Blastozysten am Tag 5–6 abgenommen und im humangenetischen Labor auf die familienspezifischen Varianten oder chromosomalen Imbalancen untersucht. Im Jahr 2023 wurden deutschlandweit 466 Anträge an die zuständigen PID-Ethikkommissionen gestellt, für 457 von diesen ein positives Votum erteilt und etwa 550 PID-Analysen durchgeführt.

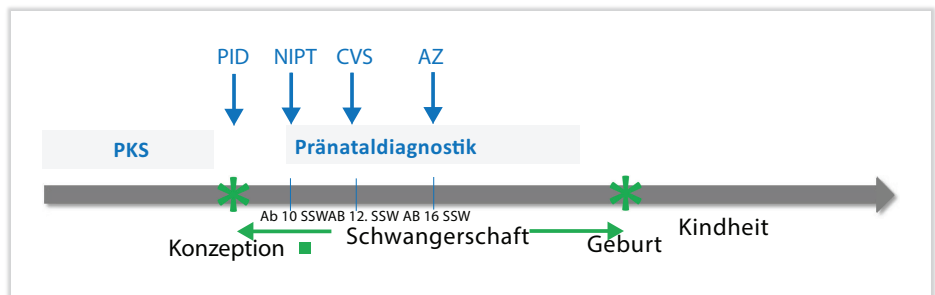


Abb. 1 Überblick präkonzeptioneller und vorgeburtlicher genetischer Untersuchungsmöglichkeiten im Zeitverlauf. PKS (Präkonzeptionsscreening), PID (Präimplantationsdiagnostik), NIPT (nichtinvasive pränatale Tests), CVS (Chorionzottenbiopsie), AZ (Amniozentese), SSW (Schwangerschaftswoche).

Nichtinvasive Pränataltests (NIPTs)

NIPTs beruhen auf der Sequenzierung zellfreier fetaler DNA (cfDNA), die im Blut der Schwangeren zirkuliert. Seit 2022 werden in Deutschland die Kosten für NIPTs in bestimmten Situationen durch die gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Sie gewinnen zunehmend an Bedeutung in der Erkennung von häufigen numerischen Chromosomenstörungen, insbesondere der Trisomie 21 (Down-Syndrom), Trisomie 18 (Edwards-Syndrom) und Trisomie 13 (Patau-Syndrom). Für die Trisomie 21 liegt die laborspezifische Sensitivität und Spezifität inzwischen meist über 99 %. Dennoch bleibt der NIPT ein orientierender Test und ist keine Diagnostik, so muss eine Verdachtsdiagnose bei positivem Testergebnis durch weitere, meist invasive diagnostische Untersuchungen bestätigt werden.

Darüber hinaus gibt es Fortschritte in der Anwendung von NIPT zur Erkennung weiterer, seltener numerischer sowie struktureller Chromosomenstörungen wie Mikrodeletions-syndrome und bestimmter monogener Erkrankungen. Zukünftig könnten NIPTs noch breitere Anwendung finden, beispielsweise zur Analyse von beim Feten neu entstandenen, schwerwiegenden, monogenen Erkrankungen, welche mit PID und PKS nicht erfasst werden können (3, 4).

LITERATUR/LESETIPPS

1. Cannon J, et al.: Expert Rev Mol Diagn 2019 Dec; 19 (12): 1117–29. PMID: 31709839.
2. Xu C, et al.: Cell Discov 2022 Oct 13; 8 (1): 109. PMID: 36229437.
3. Nguyen NY, et al.: Per Med 2023 Sep; 20 (5): 425–33. PMID: 37623819.

¹ Zentrum für Humangenetik, Regensburg

² National Center of Genetics, Laboratoire national de santé (LNS), Dudelange, Luxembourg.

³ Department of Life Sciences and Medicine, University of Luxembourg, Belvaux, Luxembourg.

⁴ Department of Cancer Research, Luxembourg Institute of Health (LIH), Luxembourg, Luxembourg.

⁵ Institute of Human Genetics, University Medical Center, Mainz

Reproduktion und Genetik – weit mehr als Infertilität

Frank Tüttelmann¹, Udo Koehler²

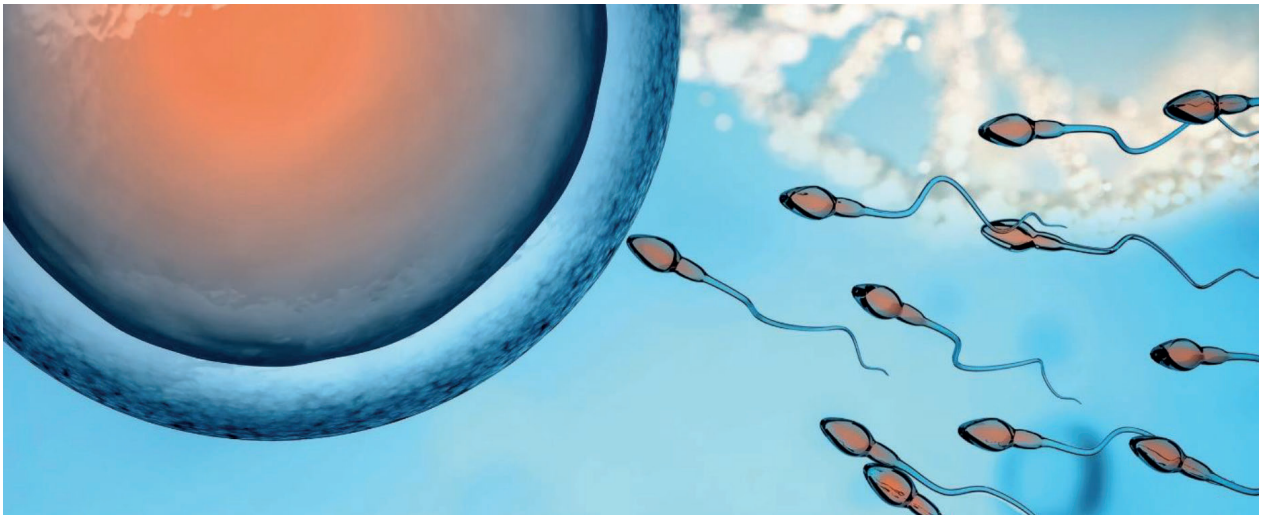


Abb. 1 Fortpflanzung ist die Weitergabe von genetischer Information.

Jeder sechste Mensch weltweit ist unfruchtbar, Tendenz weiter steigend. Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen. Die molekularen Mechanismen der Unfruchtbarkeit bleiben häufig noch unklar, werden aber mittels genetischer Analysen zunehmend aufgedeckt.

Laut der WHO sind global etwa 17 % aller Paare ungewollt kinderlos (unfruchtbar, infertil). Die medizinisch-assistierte Reproduktion (MAR) eröffnet Behandlungsoptionen, den Kinderwunsch zu erfüllen, häufig mittels In-vitro-Fertilisation (IVF) und intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI). Allerdings bleiben die molekularen Ursachen für die Infertilität oft unklar, sodass eine evidenzbasierte und individualisierte Therapie kaum möglich ist. Die humangenetische Diagnostik trägt dazu bei, bekannte und bislang unbekannt genetische Ursachen einer Infertilität zu entdecken, und damit betroffene Paare und behandelnde Ärzt*innen bei Therapieentscheidungen zu unterstützen.

Infertilität, Genetik und Bedeutung über den Kinderwunsch hinaus

Nach einer eingehenden gynäkologischen und uro-andrologischen Anamnese und Diagnostik leisten humangenetische Untersuchungen im Rahmen der Reproduktionsmedizin (Reproduktionsgenetik) einen wichtigen Beitrag zur Identifizierung der molekularen Pathomechanismen männlicher und weiblicher Fertilitätsstörungen. Bei Frauen sind unter anderem die Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) und das Adrenogenitale Syndrom (AGS) relevant. Bei Männern stehen quantitative und qualitative Störungen der Spermienbildung im Vordergrund. Bei beiden Geschlechtern ist eine Chromosomenanalyse (Karyotypisierung) indiziert, um zahlenmäßige und strukturelle Chromosomenveränderungen wie das Klinefelter-Syndrom oder chromosomale Translokationen nachzuweisen. Beide Befunde haben klinische Konsequenzen, da die

Wahrscheinlichkeit für das Auffinden von Spermien im Hoden, bzw. ein erhöhtes Risiko für Fehl- und Totgeburten prognostiziert werden kann.

Seit einigen Jahren werden zunehmend Gene beschrieben, in denen Varianten zu Fertilitätsstörungen aufgrund einer Ovarialinsuffizienz oder Störungen der Spermienbildung führen – teilweise auch zu beiden Erkrankungen, also überlappend zwischen den Geschlechtern. Es bestätigt sich die Vermutung, dass es sich bei der Infertilität um eine komplexe Erkrankung mit ausgesprochen vielfältigen genetischen (und nichtgenetischen) Ursachen handelt. Moderne Sequenzanalysen, beispielsweise die Exomsequenzierung, spielen daher eine immer größere Rolle, um krankheitsrelevante genetische Varianten bei unfruchtbaren Paaren zu identifizieren. Diese Untersuchungen sind bereits jetzt therapierelevant und werden zukünftig weitaus größere Auswirkungen auf die Behandlung haben.

Klinische Relevanz der genetischen Diagnostik

Die Ergebnisse der genetischen Diagnostik haben Bedeutung über den Kinderwunsch hinaus, denn nicht selten besteht ein Zusammenhang zwischen Infertilität und anderen Krankheiten. Insbesondere haben infertile Menschen erhöhte Risiken für Krebs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wobei allerdings die zugrunde liegenden Mechanismen noch unzureichend verstanden sind. Abschließend sei darauf verwiesen, dass die Erkrankungsrisiken für mittels MAR gezeugter Kinder in Studien untersucht werden sollten. Besonders für Risiken im Erwachsenenalter liegen erst sehr wenige Daten vor.

¹ Centrum für Medizinische Genetik, Institut für Reproduktionsgenetik, Universität und Universitätsklinikum Münster

² MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum, München

Besonderheiten von Repeatexpansionserkrankungen

Olaf Rieß¹, Christel Depienne², Soheyla Chahrokh-Zadeh³

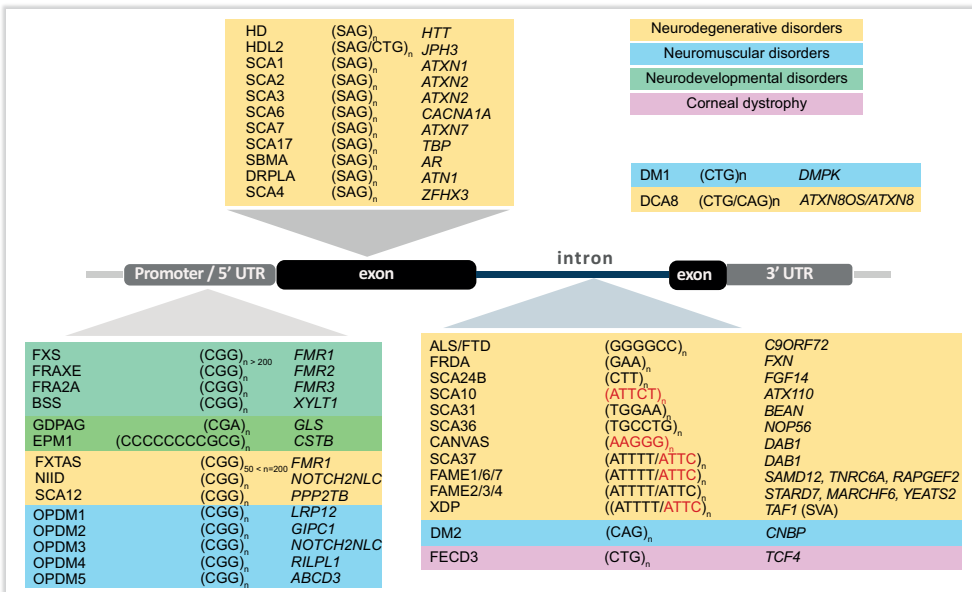


Abb. 1 Repeatexpansionserkrankungen schematisch dargestellt nach ihrer Lokalisation in den entsprechenden Genen. Das expandierte Repeatmotiv ist gelistet. In Rot dargestellt sind expandierte pathogene Motive in Genen, bei denen es auch expandierte Normalmotive gibt.

HD: Huntington's disease; HDL2: Huntington's disease like; SCA: Spinocerebelläre Ataxie; SBMA: Spinobulbäre Muskelatrophie; DRPLA: Dentatorubropallidolysiane Atrophie; FXS: Fragiles-X-Syndrom; FRAXE: Fragiles-X-Syndrom Type E, FRA2A: Fragile Stelle auf dem Chromosom 2q11; DBQD2: Desbuquois Dysplasie Typ 2; GDPAG: Glutaminase Defizienz mit beeinträchtigter geistiger Entwicklung und progredienter Ataxie; EPM1: Myoklone Epilepsie vom Typ Unverricht-Lundborg; FXTAS: Fragiles-X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom; NIID: Neuronale intranukleäre Einschlusskörper-Erkrankung; OPDM: Okulopharyngodistale Myopathie; DM: Myotone Dystrophie; ALS: Amyotrophe Lateralsklerose; FTD: Frontotemporale Demenz; FRDA: Friedreich Ataxie; CANVAS: Cerebelläre Ataxie, Neuropathie, und vestibuläres Areflexie-Syndrom; FAME: Familiäre Myoklonische Ataxie des Erwachsenenalters; XDP: X-chromosomales Dystonie-Parkinson-Syndrom; FECD3: Corneale Dystrophie Typ Fuchs

Im Gegensatz zu anderen monogen verursachten Erkrankungen, bei denen meistens einzelne Basen verändert sind, handelt es sich bei Repeatexpansionserkrankungen (REE) genetisch um wiederholende Einheiten einer bestimmten Sequenzfolge (Repeat), die hochvariabel bei gesunden Personen vorkommt, aber wenn sie über einen bestimmten Schwellenwert verlängert (oder verkürzt) sind, zu einer genetisch bedingten Erkrankung führt

Genetische Besonderheiten von krankheitsverursachenden Repeatexpansionen

Mehr als 50 Erkrankungen wurden bisher auf diesen Mechanismus zurückgeführt (Abbildung 1). In der Diagnostik und Interpretation der Daten bedürfen sie besonderer Expertise. Die verlängerten Repeats werden oftmals nicht stabil an die Nachkommen vererbt, sondern sie können expandieren (meiotische Instabilität). Auch in unterschiedlichen Geweben kann man meist unterschiedliche Repeatlängen nachweisen (somatische Instabilität). In der Regel sind die expandierten Repeatlängen invers mit dem Erkrankungsalter (Antizipation) und oft auch dem Schweregrad der Erkrankung korreliert. Ungeklärt ist, warum bei einigen Erkrankungen stark verlängerte Repeatstrukturen keine Symptome verursachen, während andere ver-

längerte Sequenzmotive krankheitsverursachend sind (z. B. RFC1/CANVAS; Überblick in Thieme, et al. 2021).

Klinisches Spektrum von Repeatexpansionserkrankungen

Die meisten REEs verursachen neurodegenerative, neuromuskuläre bzw. entwicklungsneurologische Erkrankungen (Abb. 1). Sie sind nicht immer einfach anhand der klinischen bzw. Familienanamnese zu erheben (Beispiel Myotone Dystrophie) und können klinisch wie auch bezüglich des Erkrankungsalters selbst innerhalb einer Familie stark variieren. Daher ist es im Moment nicht möglich, prädiktiv ein Erkrankungsalter anhand der expandierten Repeatlänge vorherzusagen. Fast alle REEs sind progredient verlaufend und bisher ohne kausale Therapie und bedürfen daher interdisziplinärer Behandlung beispielsweise in den Zentren für Seltene Erkrankungen.

Was muss ich bei der Anforderung der Diagnostik beachten?

Was muss ich bei der Anforderung der Diagnostik beachten?

REEs können oftmals im Rahmen einer Exomanalyse nicht und selbst bei einer (short read) Genomanalyse nur eingeschränkt bestimmt werden. Sie bedürfen daher i. d. R. einer gezielten Diagnostikanforderung. Man sollte beachten, dass manche der Erkrankungen nur in bestimmten Populationen vorkommen (SCA10; XDP; HDL2). Aufgrund der besonderen Herausforderung in der genetischen Diagnostik ist anzunehmen, dass gerade für komplexe REEs künftig sogenannte long read Sequenziermethoden angewandt werden.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Depienne C, Mandel JL. Am J Hum Genet 2021; 108: 764–85.
2. Thieme A, et al.: Medizinische Genetik 2021; 33: 301–10.

¹ Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Humangenetik, Universitätsklinikum Tübingen
² Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen
³ Medicover – MVZ Martinsried GmbH, Martinsried

Epigenetische Regulation und hereditäre Erkrankungen

Hannes Erdmann^{1, 2}, Thomas Eggermann³, Frank J. Kaiser^{4, 5}

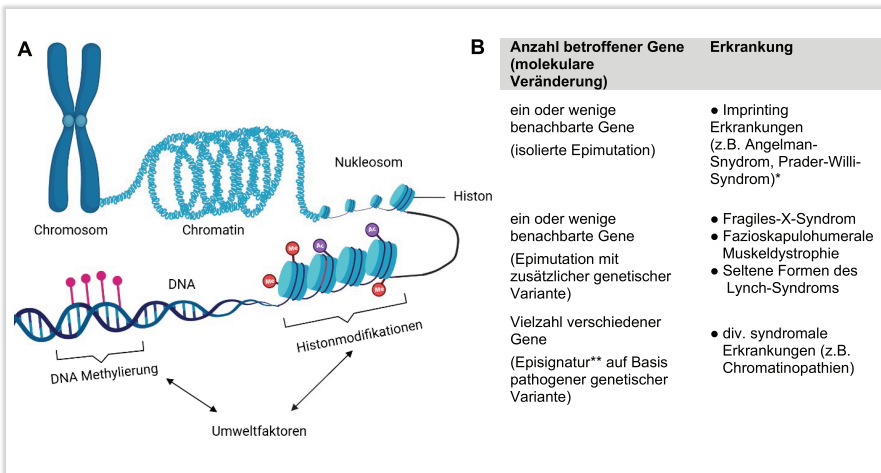


Abb. 1 (A) Epigenetische Modifikationen auf den verschiedenen Ebenen des Genoms. (Abbildung erstellt mit biorender.com) (B) Klassifikation epigenetischer Erkrankungen nach deren Ausmaß und zugrunde liegender molekularer Veränderung (angelehnt an Horsthemke [2]). *Neben Epimutationen werden bei Imprintingerkrankungen auch andere genetische Varianten in einzelnen Genen beobachtet. **Episignatur: Profil von aberranten Methylierungsmustern an einer Vielzahl von genomischen Positionen).

Epigenetische Veränderungen – teils geerbt, teils durch Anpassung an Umwelteinflüsse erworben – sind komplexe und dynamische Prozesse der Genregulation, die Ursache verschiedener erworbener und hereditärer Erkrankungen sein können.

Definition

Unter dem Begriff Epigenetik werden Mechanismen der Genregulation verstanden, die nicht auf der DNA-Sequenz selbst beruhen, sondern auf übergeordneten molekularen Strukturen und Faktoren. Diese umfassen u. a. Modifikationen der DNA (DNA-Methylierung), nichtkodierende RNAs und posttranslationale Modifikationen von Histon-Proteinen (Abbildung 1A). Während Veränderungen in der DNA-Sequenz irreversibel sind, können epigenetische Modifikationen reversibel sein und auch über Umwelteinflüsse wie Ernährung, Lebensstil und Erfahrungen im Verlauf des Lebens beeinflusst werden (1).

Klinische Relevanz

Die komplexe Regulation epigenetischer Prozesse ist für die Differenzierung und physiologische Funktion von Zellen von zentraler Bedeutung. Sie wird bei Geburt gesetzt, in Teilen von den Eltern geerbt und im Verlauf des Lebens moduliert. Störungen der epigenetischen Regulation haben oftmals komplexe funktionelle Konsequenzen. So stellen erworbene Veränderungen der DNA-Methylierung mit Auswirkungen auf die Expression von Tumorsuppressor- bzw. Onkogenen eine häufige Ursache von sporadischen Tumorerkrankungen dar.

Neben erworbenen epigenetischen Veränderungen können schon bei Geburt aberrante epigenetische Muster vorliegen, die Auslöser einer hereditären Erkrankung sein können. Diese Veränderungen können Ursache für syndromale Erkrankun-

gen sein, die häufig mit einer körperlichen oder geistigen Entwicklungsstörung einhergehen, aber auch z. B. zu neuromuskulären Erkrankungen des Erwachsenenalters oder erblichen Tumorerkrankungen führen. Eine Einteilung dieser Erkrankungen kann bspw. danach erfolgen, ob nur die Regulation eines bzw. weniger benachbarter Gene oder einer Vielzahl von Genen betroffen ist sowie ob die epigenetische Veränderung isoliert oder zusammen bzw. als Folge einer weiteren Veränderung auf DNA-Basenebene auftritt (Abbildung 1B) (2).

Diagnostik

Sofern keine Testung auf eine assoziierte bzw. ursächliche genetische Variante möglich oder sinnvoll ist, beruht die Diagnostik einer epigenetischen Erkrankung i. d. R. auf dem Nachweis einer veränderten Methylierung innerhalb eines bestimmten DNA-Abschnittes. Hierfür bedarf es gesonderter molekulargenetischer Verfahren, da DNA-Modifikationen aktuell nicht standardmäßig miterfasst werden. Dies trifft derzeit auch auf die diagnostisch genutzte *Next Generation Sequencing* basierte Exom- und Panelanalyse zu.

Einen Meilenstein stellt der kürzliche Nachweis genomweiter Methylierungsmuster (Episignatur) dar, welche spezifisch für einige syndromale Erkrankungen sind und daher als Biomarker in der Diagnostik verwendet werden können (3). Dies ermöglicht einerseits die Bewertung unklarer genetischer Varianten und zukünftig ggf. auch die Diagnose einer Erkrankung, selbst wenn keine ursächliche genetische Variante nachweisbar ist. Durch weitere technische Verbesserungen wie z. B. moderne *long-read* Sequenzierverfahren werden spezifische epigenetische Muster zukünftig auch in anderen komplexen erworbenen und hereditären Erkrankungen nachweisbar sein und neben einer präziseren Diagnostik den Weg zu einer personalisierten Therapie ebnen, wie sie z. B. für das Angelman-Syndrom derzeit entwickelt wird.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Monk D, et al.: *Nat Rev Genet* 2019; 20: 235–48. PMID: 30647469
2. Horsthemke B. *Med Genet* 2024; 36: 111–20. PMID: 38854642
3. Levy MA, et al.: *HGG Adv.* 2022; 3: 100075. PMID: 35047860

¹ Medizinisch Genetisches Zentrum München

² Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik und Poliklinik der LMU München, LMU München

³ Institut für Humangenetik und Genommedizin, Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Aachen

⁴ Institut für Humangenetik, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen

⁵ Essener Zentrum für Seltene Erkrankungen

Innovation in der genetischen Diagnostik

Malte Spielmann¹, Stephan Ossowski², Peter Bauer^{3, 4}

Molekulare DNA-Diagnostik wird in den nächsten Jahren technologisch den Übergang von Exom- zu Genom-Sequenzierungen vollziehen. Dennoch werden auch mit den besten Ansätzen der gängigen *short-read* Genomsequenzierung bei Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für Seltene Erkrankungen maximal 50–60 % der Fälle gelöst.

Absehbar werden die konsolidierte *short-read* Genomsequenzierung (SR-GS), beispielhaft über das Modellvorhaben zur Gesamtgenom-Sequenzierung, *long-read* Sequenzieransätze (LR-GS) und multiomische Diagnostik-Ansätze sowie der Einsatz Künstlicher Intelligenz (KI) zur technischen und interpretatorischen Verbesserung der Diagnostik beitragen.

Das Modellvorhaben Genomsequenzierung nach § 64e SGB V ist ein Pilotprojekt in Deutschland, das sich mit der systematischen Erfassung und Auswertung von Genomsequenzen beschäftigt, mit dem Ziel, die Genomsequenzierung in die Regelversorgung zu integrieren. Dabei sollen Seltene Erkrankungen und therapierefraktäre onkologische Erkrankungen genauer untersucht werden, um personalisierte Therapien und präzisere Diagnosen zu ermöglichen. Das Modellvorhaben dient auch dazu, Standards und Prozesse zu entwickeln, die für die breitere Anwendung der Genomsequenzierung im Gesundheitssystem notwendig sind. Dies beinhaltet Fragen zu Datenschutz, ethischen Aspekten und der technischen Umsetzung. Das Projekt wird zunächst 5 Jahre laufen und in Kooperation zwischen verschiedenen Universitätskliniken und Krankenkassen durchgeführt.

Long-Read Genomsequenzierung (LR-GS) erlaubt die Sequenzierung langer DNA- und RNA-Fragmente (> 10.000 Basen), was im Gegensatz zu herkömmlichen SR-GS die Möglichkeit bietet, komplexe genomische Regionen, wie repetitive Sequenzen und strukturelle Varianten, präziser zu analysieren (1). Eine genomweite Analyse mit LR-GS liefert etwa doppelt so viele Strukturvarianten wie SR-GS, erlaubt die genaue Abschätzung der Längen von pathogenen Repeat-Expansionen und ermöglicht die korrekte Identifikation von pathogenen Varianten in Genen mit Pseudogen-Duplikation (z. B. *SMN1*, *PMS2*, Opsin-Cluster). Auch für die Klärung, welche genetische Varianten auf dem gleichen Chromosom gemeinsam vererbt werden, ist LR-GS überlegen und bietet daher Vorteile für die Identifikation von compound heterozygoten Varianten bei rezessiven Erbkrankheiten. Zudem erfassen LR-GS-Technologien ohne Mehraufwand und Kosten auch das Methylom, also die Information zu allen methylierten Cytosinen des Genoms, welche z. B. für die Diagnostik von Imprinting-Erkrankungen benötigt wird. Nicht zuletzt erlauben Long Read-Sequencing-Technologien die Analyse des Genoms, Transkriptoms und Methyloms in nahezu Echtzeit, was schon mit der Klassifizierung von Tumor-Subtypen während einer OP demonstriert wurde. In naher Zukunft wird erwartet, dass LR-GS eine noch größere Rolle in der Diagnostik spielen wird, da stetig verbesserte Fehlerraten, steigender Durchsatz und

sinkende Kosten die Verbreitung dieser Methoden vorantreiben.

Schließlich gibt es erfolgreiche Ansätze, die genetische Diagnostik durch weitere „multiomische“ Analysen zu komplementieren und damit die diagnostische Aussagekraft zusätzlich zu verbessern. Für die parallele Analyse von Patientenproben für DNA- und RNA-Sequenzierungen konnte wiederholt gezeigt werden, dass Diagnostikraten sich durch integrierte Diagnostik um 5–10 % verbessern lassen (2). Ähnliches, mit weniger solider Datenlage, kann durch integrierte proteomische, metabolomische oder epigenomische Diagnostik erreicht werden. Die – zukünftige – multiomische Diagnostik Seltener Erkrankungen kann insbesondere von den Erfolgen der molekularen Onkologie abgeleitet werden (3). Mit Blick auf die Profile und Stärken einzelner Technologien ist zu erwarten, dass insbesondere die klinische Massenspektrometrie klinische Erscheinungsbilder mit erblichen und erworbenen Ursachen verbinden kann und damit die Aussagekraft molekularer Analysen verbessert.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Mahmoud M., Huang Y., Garimella K. et al.: Utility of long-read sequencing for All of Us. *Nat Commun* 2024; 15: 837. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-44804-3>.
2. Frésard L., Smail C., Ferraro N.M. et al.: Identification of rare-disease genes using blood transcriptome sequencing and large control cohorts. *Nat Med* 2019; 25: 911–9. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0457-8>.
3. Danzi F., Pacchiana R., Mafficini A. et al.: To metabolomics and beyond: a technological portfolio to investigate cancer metabolism. *Sig Transduct Target Ther* 2023; 8: 137. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01380-0>

¹ Institut für Humangenetik, Universitätsmedizin Schleswig-Holstein, Kiel & Lübeck

² Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

³ CENTOGENE GmbH, Rostock

⁴ Klinik für Innere Medizin III, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Universitätsmedizin Rostock, Rostock

Hochdurchsatzsequenzierung in der Pränataldiagnostik

Heinz Gabriel¹, Andreas Dufke²

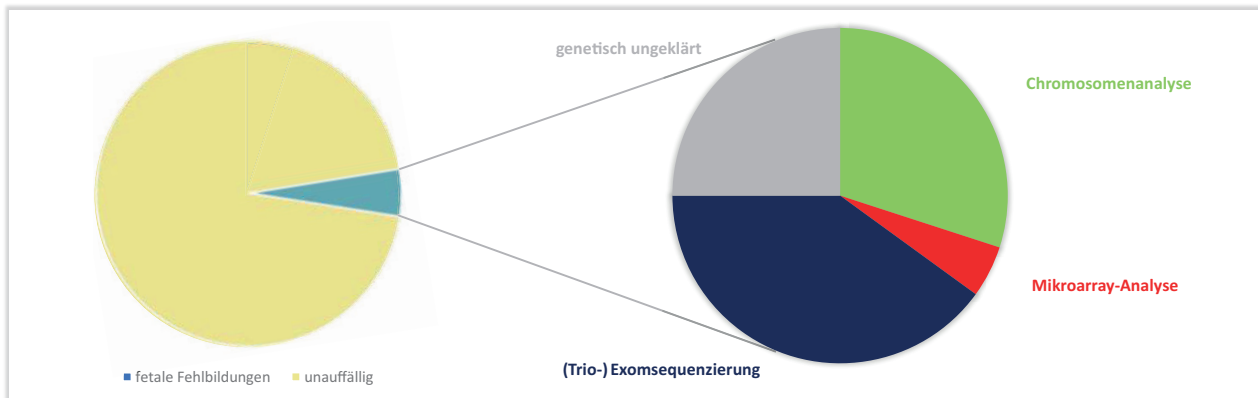


Abb. 1 Diagnostischer Benefit einer Exomdiagnostik bei fetalen Fehlbildungen nach Ausschluss von Chromosomenstörungen: Nachweisquote vorgeburtlicher genetischer Untersuchungen bei fetalen Fehlbildungen und sequenziellen Untersuchungen (Stufe 1 Chromosomenanalyse, Stufe 2 Mikroarray-Analyse, Stufe 3 Exomanalyse). Die Nachweisquote der Exomanalyse liegt je nach Kohorte und Untersuchungsmethode (z. B. Trio- vs. Singlexomanalyse) zwischen 15 % und 45 %. Die Grafik stellt eine orientierende relative Verteilung dar.

Bei ca. 3 % aller Schwangerschaften werden fetale Ultraschallauffälligkeiten festgestellt. Diese können von dezenten Abweichungen (z. B. eine geringfügig erhöhte Nackentransparenz) bis hin zu letalen Multisystemveränderungen reichen. In den letzten Jahren gewinnt die Hochdurchsatzsequenzierung eine immer größere Bedeutung bei der Aufklärung der Ursache von fetalen Fehlbildungen.

Genetische Diagnostik bei Ultraschallauffälligkeiten

Die Ätiologie von fetalen Fehlbildungen ist sehr variabel und umfasst exogene wie auch genetische (chromosomale, monogene, polygene, multifaktorielle) Faktoren. Die Abklärung fetaler Ultraschallauffälligkeiten ist Gegenstand der pränatalen humangenetischen Diagnostik. Neben dem nichtinvasiven Pränataltest (NIPT), der derzeit lediglich numerische Aberrationen der Chromosomen 13, 18, 21, X und Y sowie bei manchen Anbietern wenige Mikrodeletionssyndrome erfasst, stellt weiterhin die diagnostische Punktion (Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese) den Ausgangspunkt für eine genetische Pränataldiagnostik dar. Nach Amniozentese kann ergänzend zur Chromosomenanalyse ein „Schnelltest“ durchgeführt werden, der eine Aussage zu einer Trisomie 13, 18 oder 21 sowie einer gonosomalen Aneuploidie nach wenigen Stunden ermöglicht. Dazu ergänzend wird in vielen humangenetischen Laboren die Durchführung einer Mikroarray-Analyse angeboten, die aufgrund ihrer höheren diagnostischen Auflösung zu einer ca. 10 % höheren Detektionsrate ursächlicher submikroskopischer chromosomaler Imbalancen gegenüber der konventionellen Zytogenetik führt.

Nutzen der pränatalen (Trio-)Exomsequenzierung in der pränatalen Diagnostik

Inzwischen nimmt die pränatale Exomdiagnostik einen wichtigen diagnostischen Stellenwert insbesondere in den Fällen mit komplexen fötalen Fehlbildungen im Ultraschall ohne Hinweis auf eine klassische Chromosomenstörung sowie bei

Ultraschallbefunden unklarer prognostischer klinischer Signifikanz ein. In nationalen und internationalen Studien an mittlerweile mehreren Tausend Schwangerschaften mit verschiedenen Ultraschallauffälligkeiten konnte gezeigt werden, dass man in > 30% der Fälle mit einer Trioexomdiagnostik (kombinierte Analyse elterlicher und fötaler Proben) die Ursache der Auffälligkeiten aufklären konnte (Abbildung 1), wobei die Nachweisquote von der Art und Kombination der Ultraschallauffälligkeiten und der betroffenen Organsysteme abhängt (1–3). Auch wenn die Nachweiswahrscheinlichkeit einer genetischen Veränderung bei isolierten Fehlbildungen, wie zum Beispiel einem isolierten Herzfehler oder einer isoliert erweiterten Nackentransparenz, geringer ist als bei komplexen Fehlbildungen, kann die vorgeburtliche Exomdiagnostik auch in diesen Fällen indiziert sein, da sowohl ein unauffälliger als auch ein auffälliger Befund eine bessere Beurteilung der individuellen Prognose als auch der Erbprognose für evtl. zukünftige Schwangerschaften zulässt. Für die Anwendung der (Trio-)Exomdiagnostik bei pränataler Ultraschallauffälligkeiten sind einige Besonderheiten zu beachten, wie z. B. die Bearbeitungsdauer, der Umgang mit unklaren genetischen Varianten und mit Zusatz- bzw. Zufallsbefunden und es müssen die Anforderungen des Gendiagnostikgesetzes für vorgeburtliche genetische Untersuchungen (§ 15) erfüllt sein. Werden diese Aspekte adressiert, so ist die Anwendung der (Trio-)Exomdiagnostik im pränatalen Bereich möglich und erlaubt den effektiven Nachweis von genetischen Ursachen fötaler Fehlbildungen.

LITERATUR/LESETIPPS

1. Mellis R, et al.: Prenat Diagn. 2022; 42 (6): 662–85. PMID: 35170059
2. Gabriel H, et al.: Prenatal Diagnosis 2022 Jun; 42 (7): 845–51. PMID: 34958143
3. Dufke A, et al.: Prenat Diagn. 2022; 42 (7): 901–10. PMID:35574990

¹ Zentrum für Humangenetik Tübingen

² Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik; Universität Tübingen

Autoren:innenverzeichnis

Prof. Dr. med. Angela Abicht
MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum
Bayerstraße 3–5, 80335 München
E-Mail: angela.abicht@mgz-muenchen.de

Prof. Dr. med. Stefan Aretz
Institut für Humangenetik
Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen
Universitätsklinikum Bonn AöR
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn
E-Mail: stefan.aretz@uni-bonn.de

Dr. med. Bernd Auber
Institut für Humangenetik
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
E-Mail: auber.bernd@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Peter Bauer
CENTOGENE N.V.
Am Strande 7, 18055 Rostock
E-Mail: Peter.Bauer@centogene.com

PD Dr. med. Bodo Beck
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Straße 34, 50931 Köln
E-Mail: bodo.beck@uk-koeln.de

Dr. med. Anne Behnecke
MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum
Bayerstraße 3–5, 80335 München
E-Mail: anne.behnecke@mgz-muechen.de

Dr. rer. nat. Yvonne Lisa Behrens
Universitätsinstitut für Medizinische Genetik
Rahel-Straus-Straße 10, 26133 Oldenburg
E-Mail:
Behrens.YvonneLisa@klinikum-oldenburg.de

Prof. Dr. med. Anke Katharina Bergmann
Klinische Genetik und Genommedizin
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg
E-Mail: Bergmann_A@ukw.de

Prof. Dr. med. Carsten Bergmann
Medizinische Genetik Mainz
Limbach Genetics
Haifa-Allee 38, 55128 Mainz
E-Mail: Carsten.Bergmann@medgen-mainz.de

Daniel Berner
Eurofins Humangenetik und Pränatal-Medizin
MVZ GmbH
Friedenheimer Brücke 19, 80639 München
E-Mail: Daniel.Berner@ctde.eurofinseu.com

Prof. Dr. med. Regina C. Betz
Institut für Humangenetik
Zentrum für Seltene Erkrankungen
Universitätsklinikum Bonn AöR
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn
E-Mail: regina.betz@uni-bonn.de

Dr. med. Dr. rer. nat. Saskia Biskup
Zentrum für Humangenetik Tübingen
Paul-Ehrlich-Straße 23, 72076 Tübingen
E-Mail:
Saskia.Biskup@humangenetik-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Hanno J. Bolz
Bioscientia Institut für Medizinische
Diagnostik GmbH
Konrad-Adenauer-Straße 17, 55218 Ingelheim
E-Mail: hanno.bolz@bioscientia.de

Dr. rer. biol. hum. Soheyla Chahrokh-Zadeh
MVZ Martinsried GmbH
Lochamerstraße 29, 82152 Martinsried
E-Mail:
Soheyla.Chahrokh-Zadeh@medicover.com

Prof. Dr. rer. nat. Christel Depienne
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55, 45122 Essen
E-Mail: Christel.depienne@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Natalya Di Donato
Institut für Humangenetik
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
E-Mail: DiDonato.Nataliya@mh-hannover.de

PD Dr. med. Andreas Dufke
Institut für Med. Genetik und Angewandte
Genomik
Universitätsklinikum Tübingen
Calwerstraße 7, 72076 Tübingen
E-Mail: Andreas.Dufke@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Eggermann
Institut für Humangenetik
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
Phone: +49 241 8037285
Fax: +49 241 8082394

Dr. med. Hannes Erdmann
MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum
Bayerstraße 3–5, 80335 München
E-Mail: Hannes.Erdmann@mgz-muenchen.de

Prof. Dr. med. Dr. Judith Fischer
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Freiburg und
Medizinische Fakultät, Universität Freiburg
Breisacher Straße 33, 79106 Freiburg i. Br.
E-Mail: judith.fischer@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. med. Andreas J. Forstner
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Bonn AöR
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn
E-Mail: forstner@uni-bonn.de

Dr. rer. nat. Heinz Gabriel
Zentrum für Humangenetik Tübingen
Paul-Ehrlich-Str. 23, 72076 Tübingen
E-Mail:
Heinz.Gabriel@humangenetik-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Claudia Grünauer-Kloeveborn
PraxisKlinik Augenärzte am Markt
Große Nikolaistraße 1, 06108 Halle
E-Mail: info@praxis-klinik-markt.de

Prof. Dr. med. Claudia Haferlach
MLL Münchner Leukämielabor
Max-Lebsche-Platz 31, 81377 München
E-Mail: claudia.haferlach@mll.com.

Prof. Dr. med. Thomas Haaf
Institut für Humangenetik der
Universität Würzburg
Biozentrum, Am Hubland, 97074 Würzburg
E-Mail: thomas.haaf@uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Ute Hehr
Zentrum für Humangenetik Regensburg
Furthner Straße 10a, 93059 Regensburg
E-Mail: Ute.Hehr@klinik.uni-regensburg.de

Dr. rer. nat. Simone Heidemann
Institut für Tumorgenetik Nord
Steenbeker Weg 23, 24103 Kiel
E-Mail: sheidemann@tumorgenetik-nord.de

Prof. Dr. med. Maja Hempel
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 440, 69120 Heidelberg
E-Mail: maja.hempel@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Marc-Phillip Hitz, PhD
Universitätsinstitut für Medizinische Genetik
Rahel-Straus-Straße 10, 26133 Oldenburg
E-Mail: Hitz.Marc-Phillip@klinikum-oldenburg.de

PD Dr. med. Sabine Hoffjan
Abteilung für Humangenetik
Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150, 44801 Bochum
E-Mail: Sabine.Hoffjan@rub.de

Prof. Dr. med. Elke Holinski-Feder
MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum
Bayerstraße 3–5, 80335 München
E-Mail: Elke.Holinski-Feder@mgz-muenchen.de

Prof. Dr. med. Denise Horn
Institut für Medizinische Genetik und
Humangenetik
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
E-Mail: denise.horn@charite.de

Prof. Dr. med. Christian A. Hübner
Institut für Humangenetik und Zentrum
für Seltene Erkrankungen
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1, 07747 Jena
E-Mail: Christian.Huebner@med.uni-jena.de

Prof. Dr. med. Ulrike Hüffmeier
Humangenetisches Institut
Centre for Personalised Medicine and
Research (CESAR)
Universitätsklinikum Erlangen
Kussmaulallee 4, 91054 Erlangen
E-Mail: Ulrike.Hueffmeier@uk-erlangen.de

Dr. med. Arne Jahn
Institut für Klinische Genetik. Medizinische
Fakultät Dresden Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
E-Mail: Arne.jahn@ukdd.de

Dr. med. Anne-Karin Kahlert, MHBA
Institut für Immunologie und Genetik
Pfaßplatz 10, 67655 Kaiserslautern
E-Mail: kahlert@humangenetik-lu.de

Prof. Dr. rer. nat. Frank J. Kaiser
Universitätsklinikum Essen
Institut für Humangenetik
Hufelandstraße 55, 45122 Essen
E-Mail: Frank.Kaiser@uk-essen.de

Dr. med. Saskia Kleier
DNA Diagnostik Hamburg MVZ
Altonaer Straße 61–63, 20357 Hamburg
E-Mail: skleier@dna-diagnostik.hamburg

Prof. Dr. Barbara Klink
National Center of Genetics (NCG)
Laboratoire national de santé
1, Rue Louis Rech
L-3555 Dudelange
E-Mail: Barbara.Klink@ins.etat.lu

Dr. rer. nat. Udo Koehler
MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum
Bayerstraße 3–5, 80335 München
E-Mail: udo.koehler@mgz-muenchen.de

Dr. Nicolai Kohlschmidt
MVZ Institut für Klinische Genetik und
Tumorgenetik Bonn
Maximilianstraße 28d, 53111 Bonn
E-Mail: kohlschmidt@genetik-bonn.de

Prof. Dr. rer. nat. Uwe Kornak
Institut für Humangenetik
Universitätsmedizin Göttingen
Heinrich-Düker-Weg 12, 37073 Göttingen
E-Mail: uwe.kornak@med.uni-goettingen.de

Prof. Dr. med. Peter Krawitz, Dipl.-Phys.
IGSB, Universitätsklinikum, Universität Bonn
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn
E-Mail: pkrawitz@uni-bonn.de

Dr. med. Dipl.-Med. Friedmar R. Kreuz
Zentrum für Humangenetik Tübingen
Paul-Ehrlich-Straße 23, D-72076 Tübingen
E-Mail: friedmar.kreuz@
humangenetik-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Christian Kubisch
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
E-Mail: c.kubisch@uke.de

Prof. Dr. med. Ingo Kurth
Institut für Humangenetik und Genommedizin
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
E-Mail: ikurth@ukaachen.de

Prof. Dr. rer. nat. Kerstin Kutsche
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
E-Mail: kkutsche@uke.de

Prof. Dr. med. Johannes R. Lemke
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Leipzig AöR
Philipp-Rosenthal-Straße 55, 04289 Leipzig
E-Mail: Johannes.Lemke@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. med. Elisabeth Mangold
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Bonn AöR
Venusberg-Campus 1 Gebäude 23
53127 Bonn
E-Mail: e.mangold@uni-bonn.de

Dr. rer. nat. Karin Mayer
MVZ Martinsried GmbH
Lochhamerstraße 29, 82152 Martinsried
E-Mail: Karin.Mayer@medicover.com

PD Dr. med. Moritz Meins
MVZ amedes genetics für interdisziplinäre
Labordiagnostik
Schiffgraben 30, 30175 Hannover
E-Mail: moritz.meins@amedes-group.com

Dr. med. Diana Mitter
Zotz/Klimas Düsseldorf
Immermannstraße 65A, 40210 Düsseldorf
E-Mail: mitter@zotzklimas.de

Dr. med. Teresa Neuhann
MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum
Bayerstraße 3–5, 80335 München
E-Mail: Teresa.Neuhann@mgz-muenchen.de

Prof. Dr. med. Huu Phuc Nguyen
Abteilung für Humangenetik
Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150, 44801 Bochum
E-Mail: Huu.Nguyen-r7w@rub.de

Dr. rer. nat. Maike Nieser
Zentrum für Humangenetik Tübingen
Paul-Ehrlich-Str. 23, 72076 Tübingen
E-Mail:
Maike.Nieser@humangenetik-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Markus M. Nöthen
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Bonn AöR
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn
E-Mail: markus.noethen@uni-bonn.de

Prof. Dr. Stephan Ossowski
Institut für Medizinische Genetik und
Angewandte Genomik
Universitätsklinikum Tübingen
Calwerstraße 7, 72076 Tübingen
E-Mail: Stephan.Ossowski@med.uni-tuebingen.de

Dr. rer. nat. Holger Prokisch
Institut für Humangenetik,
Klinikum rechts der Isar der Technischen
Universität München
Trogerstraße 22, 81675 München
E-Mail: prokisch@helmholtz-munich.de

Prof. Dr. med. Anita Rauch
Universität Zürich
Institut für Medizinische Genetik
Wagistrasse 12, CH-8952 Schlieren
E-Mail: anita.rauch@medgen.uzh.ch

Prof. Dr. med. André Reis
Humangenetisches Institut
Zentrum für Seltene Erkrankungen Erlangen
Universitätsklinikum Erlangen
Kussmaulallee 4, 91054 Erlangen
E-Mail: Andre.Reis@uk-erlangen.de

Prof. Dr. med. Olaf Rieß
Institut für Medizinische Genetik und
Angewandte Genomik
Zentrum für Seltene Erkrankungen
Universitätsklinikum Tübingen
Calwerstraße 7, 72076 Tübingen
E-Mail: Olaf.Riess@med.uni-tuebingen.de

PD Dr. med. Tim Ripperger
Medizinische Hochschule Hannover
Institut für Humangenetik
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
E-Mail: ripperger.tim@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Christian Schaaf
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 366, 5. OG
69120 Heidelberg
E-Mail:
Christian.Schaaf@med.uni.heidelberg.de

Prof Dr. med. Evelin Schröck,
Institut für Klinische Genetik, Medizinische
Fakultät Dresden Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
E-Mail: Evelin.Schroeck@ukdd.de

Dr. med. Christopher Schroeder
Institut für Medizinische Genetik und
Angewandte Genomik
Universitätsklinikum Tübingen
Calwerstraße 7, 72076 Tübingen
E-Mail:
christopher.schroeder@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Susann Schweiger
Institut für Humangenetik
Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz
E-Mail: susann.schweiger@lir-mainz.de

Prof. Dr. med. Matias Simons
Institut für Humangenetik
Sektion Nephrogenetik
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 366
69120 Heidelberg
E-Mail: matias.simons@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Malte Spielmann
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck & Kiel
Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel
E-Mail: malte.spielmann@uksh.de

Prof. Dr. med. Daniela Steinberger
MVZ diagnosticum Frankfurt
Zentrum für Humangenetik
Frankfurter Innovationszentrum
Altenhöferallee 3, 60438 Frankfurt am Main
E-Mail:
daniela.steinberger@genetik.diagnosticum.eu

Dr. med. Verena Steinke-Lange
MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum
Bayerstraße 3–5, 80335 München
E-Mail: Verena.Steinke-Lange@mgz-muenchen.de

Prof. Dr. med. Frank Tüttelmann
Centrum für Medizinische Genetik
Institut für Reproduktionsgenetik
Universität und Universitätsklinikum Münster
Vesaliusweg 12–14, 48149 Münster
E-Mail: Frank.Tuettelmann@ukmuenster.de

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Weber
Institut für Humangenetik
Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg
E-Mail: bweb@klinik.uni-regensburg.de

Dr. med. Amelie van der Ven
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
E-Mail: a.van-der-ven@uke.de

PD Dr. med. Alexander Volk
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
E-Mail: a.volk@uke.de

PD Dr. rer. nat. Barbara Vona
Institut für Humangenetik
Institut für Auditorische Neuwissen-
schaften & InnerEarLab
Universitätsmedizin Göttingen
37073 Göttingen
E-Mail: barbara.vona@med.uni-goettingen.de

Prof. Dr. med. Dagmar Wiczorek
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
E-Mail: Dagmar.Wiczorek@med.uni-duesseldorf.de

Dr. rer. nat. Gabriele Wildhardt
MVZ diagnosticum Frankfurt
Zentrum für Humangenetik
Frankfurter Innovationszentrum
Altenhöferallee 3, 60438 Frankfurt am Main
E-Mail:
gabriele.wildhardt@genetik.diagnosticum.eu

Prof. Dr. med. Juliane Winkelmann
Institut für Humangenetik
Technische Universität München
Trogerstraße 32, 81675 München
E-Mail: juliane.winkelmann@tum.de

Prof. Dr. rer. nat. Brunhilde Wirth
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Straße 34, 50931 Köln
E-Mail: brunhilde.wirth@uk-koeln.de

Dr. med. Maximilian Witzel
MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum
Bayerstraße 3–5, 80335 München
E-Mail: Maximilian.Witzel@mgz-muenchen.de

Prof. Dr. med. Bernd Wollnik
Institut für Humangenetik
Universitätsmedizin Göttingen
Heinrich-Düker-Weg 12, 37073 Göttingen
E-Mail: bernd.wollnik@med.uni-goettingen.de

Prof. Dr. biol. hum. Ulrich Zechner
Labor Dr. Wisplinghoff
Horbeller Straße 18–20, 50858 Köln
E-Mail: U.Zechner@wisplinghoff.de

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Birgit Zirm
Dr. Senckenbergisches Institut
für Humangenetik
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7, 60596 Frankfurt
E-Mail: birgit.zirm@unimedizin-ffm.de

Impressum

REDAKTION:

Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder (München),
Prof. Dr. med. Evelin Schröck (Dresden),
Dr. rer. nat. Yvonne Behrens (Oldenburg),
Prof. Dr. rer. nat. Thomas Eggermann (Aachen),
Dr. rer. nat. Heinz Gabriel (Tübingen),
Prof. Dr. med. Christian Hübner (Jena),
Prof. Dr. rer. nat. Kerstin Kutsche (Hamburg),
Prof. Dr. med. Markus M. Nöthen (Bonn),
Prof. Dr. med. Olaf Riess (Tübingen)
verantwortlich für den Gesamthalt im Sinne der gesetzlichen Bestimmungen.

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.

GfH-Geschäftsstelle
Lützenstraße 11
10711 Berlin
Tel. +49 30 77 00 86 63
Email: organisation@gfhev.de

Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V.

Linienstraße 127
10115 Berlin
Tel: +49 (0)30 – 55 95 44 11
Fax: +49 (0)30 – 55 95 44 14
Email: info@bvdh.de

URHEBERRECHT:

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt und alle Rechte sind vorbehalten. Diese Publikation darf daher außerhalb der Grenzen des Urheberrechts ohne vorherige, ausdrückliche, schriftliche Genehmigung des Verlages weder vervielfältigt noch übersetzt oder transferiert werden, sei es im Ganzen, in Teilen oder irgendeiner anderen Form.

DRUCK:

L.N. Schaffrath DruckMedien,
Marktweg 42–50,
47608 Geldern

TITELBILD:

Designpics – stock.adobe.com

HINWEIS ZUM GENDERN:

Innerhalb dieser Publikation können in den Beiträgen unterschiedliche Genderformen enthalten sein, da die Redaktion lediglich Empfehlungen zum Gendern macht, es aber den Autorinnen und Autoren überlässt, welche Gendersprache sie anwenden. Die Inkonsistenzen innerhalb der Publikation sind daher nicht auf ein unsauberes Lektorat oder Korrektorat zurückzuführen.



Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V.

BFDH-Geschäftsstelle
Linienstraße 127, 10115 Berlin
Tel: +49 (0)30 – 55 95 44 11
Fax: +49 (0)30 – 55 95 44 14
E-Mail: info@bvdh.de

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.

GfH-Geschäftsstelle
Lützenstraße 11, 10711 Berlin
Tel. +49 (0)30 – 77 00 86 63
E-Mail: organisation@gfhev.de