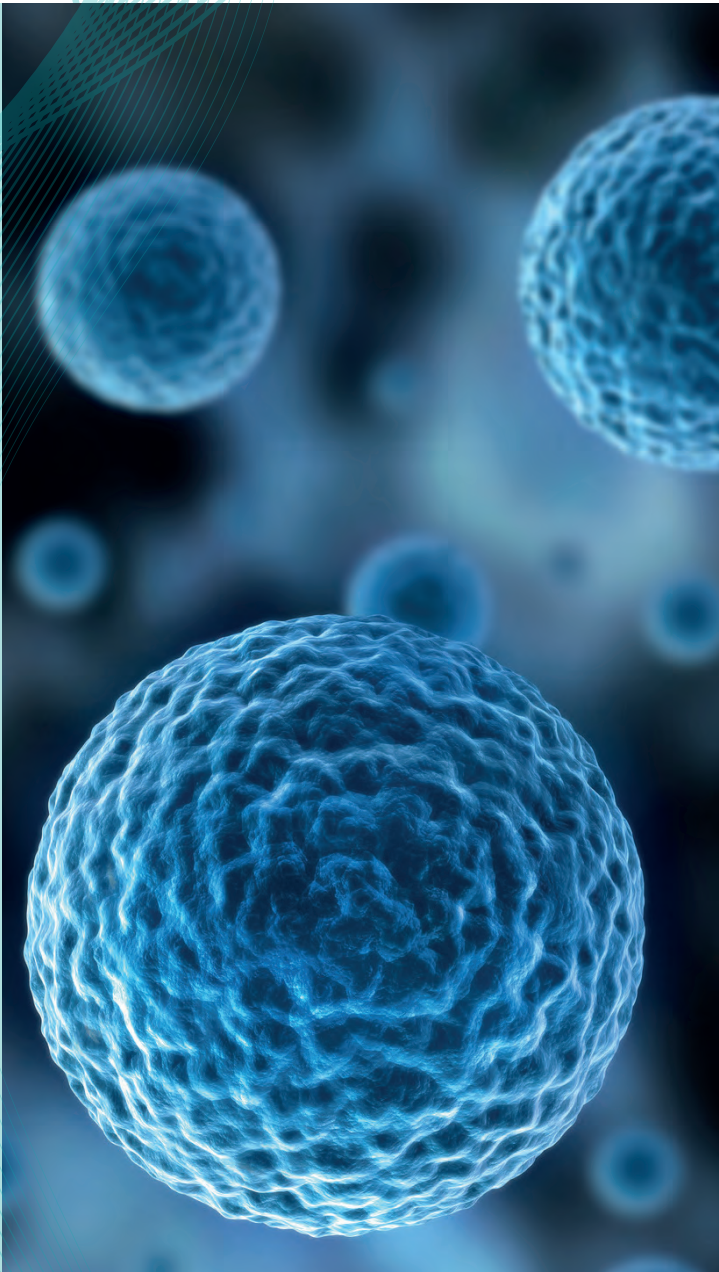


**NEU
&
AKTUELL**



Top-Thema
Tumorgenetik:
Wenn Krebs „in der Familie liegt“

02



Spannendes und Kurioses
aus der Welt der Genetik
Hätten Sie's gewusst?

05



Ein Fall aus der medizinischen Praxis
Tibia-Pseudarthrose und
Café-au-lait Flecken
bei Neurofibromatose Typ 1

07



genetikum intern
Neue Mitarbeiterin
PD Dr. Dr. Birgit Zirn

14

EDITORIAL



Dr. med. Karl Mehnert

Liebe Leserinnen und Leser,

die neunte Ausgabe der gen.ial kommt heute in neuem Design zu Ihnen – kompakter, moderner und ganz fokussiert auf spannende Themen aus der Genetik. Neben unserem Top-Thema präsentieren wir Ihnen in jeder Ausgabe die Rubrik „Ein Fall aus der Praxis“. Damit möchten wir unsere Kollegen für Krankheitsbilder mit genetischem Hintergrund sensibilisieren, mit denen sie womöglich in ihrer täglichen Praxis konfrontiert werden.

Auf Seite 5/6 beantworten wir kurz und knapp Fragen aus der Genetik, die Sie sich vielleicht schon einmal gestellt haben. Hintergrundinformationen zu Themen in diesem Magazin, zur Genetik ganz allgemein und zu aktuellen Entwicklungen im genetikum finden Sie übrigens ab sofort in unserer Online-Infothek (www.genetikum.de/infothek).

Viel Spaß mit unserem neuen Magazin!

Herzlich
Dr. med. Karl Mehnert

Neu, kompakt, informativ: gen.ial

Impressum:

Das Exemplar ist kostenfrei.
Erscheinungsweise: 2 x jährlich
Druckauflage: 5000
Ausgabe 9 | April 2013

Herausgeber:

genetikum® – Genetische Beratung & Diagnostik
Wegenerstr. 15, 89231 Neu-Ulm
www.genetikum.de, info@genetikum.de

Inhaltlich verantwortlich:

Dr. med. Karl Mehnert, Prof. Dr. med. Horst Hameister,
PD Dr. Dr. Birgit Zirn, Dipl.-Biol. Petra Freilinger, MBA

Redaktion:

Dipl.-Biol. Petra Freilinger, MBA,
Dr. med. Karl Mehnert

Bildnachweis:

istockphoto, fotolia.com, genetikum®

Layout:

REMY & REMY Werbeagentur, München

Haben Sie Ideen und Anregungen? Wir freuen uns
auf Ihre Nachricht: genial@genetikum.de



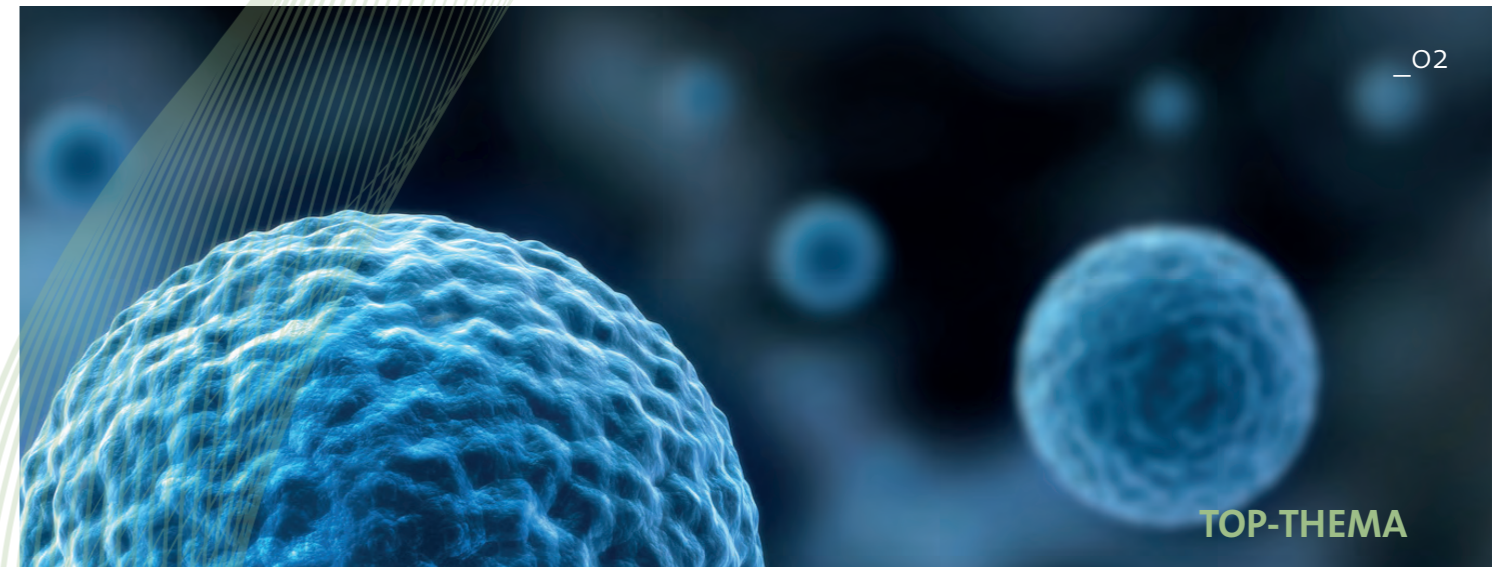
Dipl.-Biol. Petra Freilinger, MBA

 **genetikum**®
GENETISCHE BERATUNG & DIAGNOSTIK

Wegenerstraße 15
89231 Neu-Ulm
Telefon 0731 - 98 49 00
info@genetikum.de

www.genetikum.de

Neu-Ulm | Böblingen | Stuttgart | München | Prien



TOP-THEMA

Wenn Krebs „in der Familie liegt“

Erbliche Krebserkrankungen kommen sehr viel häufiger vor als bis vor kurzem noch angenommen. Welche Tumorsyndrome können genetisch bedingt sein? Und warum ist eine genetische Beratung dann wichtig?

Autor: Professor Dr. med Horst Hameister

In Deutschland treten etwa 500 000 Neuerkrankungen an Krebs pro Jahr auf. In etwa fünf Prozent der Fälle muss aufgrund einer bestehenden familiären Häufung an eine erbliche Disposition gedacht werden. Bei dieser großen Zahl von Patienten – sie ist natürlich noch viel größer, wenn man die nicht erkrankten, aber gefährdeten Familienmitglieder dazuzählt – ist es unbedingt notwendig zu prüfen, bei welchen Personen eine genetische Beratung und/oder Diagnostik sinnvoll wäre.

Jede Form von Krebs beruht auf genetischen bzw. epigenetischen Veränderungen der Tumorzellen. Dabei ist es nicht nur eine Mutation, sondern eine Vielzahl von Mutationen in verschiedenen Genen, die aus einer normalen Zelle eine maligne und invasiv wachsende Tumorzelle machen. Die modernen DNA-Sequenzierungstechniken haben es erlaubt, ganze Genome von Krebszellen zu analysieren. Die Zahl der so gefundenen Mutationen geht in die Hunderte. Dabei handelt es sich um somatische Mutationen, die nur in den Tumorzellen selber vorliegen. Bei erblichen Krebserkrankungen liegt von Beginn

an in allen Zellen des Individuums eine Mutation in einem Krebsgen (häufig in einem Tumorsuppressorgen) als Keimbahnmutation vor. Nach einem zufälligen Prozess wird mit hoher Wahrscheinlichkeit auch die zweite, bisher intakte Kopie eines solchen Tumorsuppressorgens im Laufe des Lebens durch Mutationen verändert. Dann hat diese Zelle ein hohes Potential zu entarten. Aus bisher wenig verstandenen Gründen sind diese Krebsgene jeweils für die Entwicklung eines definierten Spektrums von Tumoren verantwortlich, z. B. bei den Genen BRCA1 und BRCA2 insbesondere für Brust- und Eierstockkrebs. Als Anzeichen für ein genetisches Tumorsyndrom gelten daher: ein definiertes Spektrum von Tumoren bei direkten Verwandten und ein deutlich jüngeres Ersterkrankungsalter (mind. ein Patient unter 50 Jahren). Informativ für eine genetische Untersuchung sind die Merkmalsträger selber, d. h. die Patienten, die einen Tumor entwickelt haben. Die genetische Untersuchung ist aus zwei Gründen sinnvoll: Sie erlaubt eine Risikovorhersage für die direkten Verwandten, und sie ist hilfreich für die Wahl der geeigneten Therapie für den Patienten selbst.



Tumore, bei denen die Gene Auslöser sein können

Das **Retinoblastom** ist das Lehrbuchbeispiel für ein genetisches Tumorsyndrom. Bei etwa einem Drittel der betroffenen Patienten liegt eine Keimbahnmutation im entsprechenden RB1-Gen vor. Häufig erkranken Kinder sehr früh an diesem Tumor, teilweise ist er sogar embryonal angelegt. Bei etwa 90 Prozent der Personen mit einer Keimbahnmutation im RB1-Gen tritt in einer der Retinazellen spontan eine zweite Mutation auf, und es entwickelt sich ein Tumor. Neben Tumoren der Retina besteht für diese Patienten später ein Risiko für Osteo- bzw. Chondrosarkome und Melanome.

Brust- und Eierstockkrebs: In etwa 10 Prozent dieser verbreiteten Erkrankung – etwa jede 12. Frau erkrankt daran – wird eine familiäre Häufung festgestellt. In einem kleineren Teil der betroffenen Familien kann eine Mutation in einem von den beiden Brustkrebsgenen (BRCA1 und BRCA2) nachgewiesen werden. Damit ist die Frequenz dieser Mutationen in unserer Bevölkerung relativ hoch (etwa 1:400 bis 1:500, sowohl für Frauen als auch für Männer). Es handelt sich bei BRCA1 und BRCA2 um DNA-Reparaturgene, die aus nicht verstandenen Gründen zur Krebsentstehung insbesondere in der weiblichen Brustdrüse und in den Eierstöcken führen. Tumore in anderen Organen treten mit einer deutlich geringeren Frequenz auf (Tab. 1), hier können dann auch Männer betroffen sein. Eine spezielle Tumorsorge betrifft bisher nur den Brust- und Eierstockkrebs. Seit mehr als 15 Jahren wird versucht, in entsprechenden Familien weitere, relativ häufige Brustkrebsgene zu identifizieren, jedoch bisher ohne Erfolg. Für Brustkrebspatienten hat der Muta-

Tabelle 1
Tumorspektrum bei BRCA1- und BRCA2-Mutationen

	BRCA1	BRCA2
Brust	→ 65 - 90 %	45 - 80 %
Eierstock	→ < 45 %	< 14 %
Brust (Männer)	→ selten	
Bauchspeicheldrüse	→	} selten, jedoch erhöhtes Risiko
Prostata	→	
Darm	→	
Melanom	→	

Tabelle 2
Tumorspektrum bei HNPCC-Patienten

Kolorektum	→ 70 %
Endometrium	→ 40 - 60 %
Magen	→ < 13 %
Ovar	→ < 12 %
Urothel	→ < 12 %
Dünndarm	→
ZNS	→
Leber- und Gallengänge	→

} wenige %

tionsnachweis Bedeutung für die einzuschlagende Therapie. Bislang gesunden und bereits erkrankten Frauen mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation werden intensivierete Früherkennungs-Programme angeboten. Zudem kann das Tumorrisiko durch die prophylaktische operative Entfernung von Brust und Eierstöcken nach der Reproduktionsphase deutlich gesenkt werden.

Dickdarmkrebs: Diese Krebsform steht bei Männern und Frauen nach Prostata- bzw. Brustkrebs an zweiter Stelle der Krebserkrankungen. Von den etwa 75 000 Neuerkrankungen an Dickdarmkrebs pro Jahr in der Bundesrepublik liegt bei etwa drei

Prozent eine vererbte Tumordisposition vor. Daraus errechnet sich eine Häufigkeit von etwa 1:500 von entsprechenden Genträgern bzw. Risikopatienten in unserer Bevölkerung. Damit ist das Dickdarmkarzinom das häufigste genetische Tumorsyndrom. Bei einzeln wachsenden Tumoren (also nicht Polyposis) handelt es sich fast immer um das HNPCC-Syndrom (hereditary non-polyposis colon cancer). Verantwortlich sind Mutationen in einem von vier DNA-Reparaturgenen, und auch hier wird wieder ein bestimmtes Spektrum von Tumoren (Tab. 2) induziert. Das Risiko für eine Tumorentstehung ist bei dieser Disposition hoch, bleibt aber immer unter 100 Prozent. Nicht erkrankten Mutationsträgern werden frühzeitig regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen empfohlen. Diese sind sehr effektiv, weil diese Tumoren erst relativ spät metastasieren.

Neben dem HNPCC-Syndrom gibt es eine Vielzahl von sehr viel selteneren Syndromen, bei denen auch Dickdarmtumore im Vordergrund stehen. Darunter ist auch die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP):

Hier ist oft schon bei Jugendlichen der Dickdarm mit Polypen übersät. Aus diesen Polypen entwickelt sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 100 Prozent sehr früh ein Karzinom. In diesen seltenen Fällen sollten in den entsprechenden Familien bereits Kinder auf die Anlageträgerschaft untersucht werden, unter Umständen muss ab dem 10. Lebensjahr mit Vorsorgeuntersuchungen begonnen werden.

Es gibt eine ganze Liste von weiteren Tumorsyndromen (Tab. 3), für die jeweils ein spezifisches Spektrum von Tumoren charakteristisch ist. Allen gemeinsam sind die autosomal-dominante Vererbung und das jeweilige hohe spezifische Tumorrisiko. Jeder genetische Berater hat schon vereinzelt Familien mit diesen hohen Tumorrisiken erlebt. Er sieht sich dann Menschen gegenüber, die sich unmittelbar schicksalhaft bedroht fühlen. Ihren Ängsten können wir Mediziner mit unseren einfachen, sehr naturwissenschaftlichen Begründungen nie gerecht werden. Die psychoonkologische Betreuung ist deshalb fester Bestandteil der Beratung.

Tabelle 3
Relativ häufige genetische Tumorsyndrome

Erkrankung	Gene
Brust- u. Eierstockkrebs	BRCA1, BRCA2
familiäre adenomatöse Polyposis	APC
attenuierte adenomatöse Polyposis	MUTYH (autosomal rezessive Vererbung), APC
juvenile Polyposis	SMAD4, BMPRIA
Peutz-Jeghers-Syndrom	STK11
HNPCC (Lynch-Syndrom)	MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 u. a.
diffuses Magenkarzinom	CDH1
Neurofibromatose Typ I	NF1
Neurofibromatose Typ II	NF2
Basal-Zell-Nävus-Syndrom	PTCH
fam. atypisches malignes Melanom-Syndrom	CDKN2A, CDK4
Tuberöse Sklerose	TSC1, TSC2
Retinoblastom	RB1
Hamartoma-Syndrom (Cowden-Syndrom)	PTEN
multiple endokrine Neoplasie Typ I	MEN1
multiple endokrine Neoplasie Typ II	RET
Li-Fraumeni-Syndrom	TP53
Von-Hippel-Lindau-Syndrom	VHL
Wilms-Tumor	WT1

SPANNENDES UND KURIOSSES AUS DER WELT DER GENETIK

Hätten Sie's gewusst? Fragen & Antworten zur Genetik

Gibt es auch „Glückskater“?

Dreifarbige gefleckte Katzen – die „Glückskatzen“ – sind fast immer weiblich. Das hat eine genetische Ursache. Es gibt bei diesen Katzen nur einen Genort mit zwei unterschiedlichen Allelen, die für die Grundfarben Schwarz oder Orange verantwortlich sind. Dieses Gen liegt auf dem X-Chromosom. Je nachdem, ob die Katze reinerbige oder mischerbige Anlagen hat, ist sie schwarz, orange oder bunt. Kater besitzen nur ein X-Chromosom und sind fast immer einfarbig. Ihr X-Chromosom trägt entweder die Information für orange oder für schwarz. Und doch kommen gelegentlich „Glückskater“ auf die Welt – als Folge einer nicht korrekt verlaufenen Teilung der Keimzellen. Die Katzenmama hat in diesem Fall statt einem beide X-Chromosomen an ihren Sohn vererbt. Oder der Katzenvater gibt seine beiden Geschlechtschromosomen X und Y weiter,

statt nur einem Y-Chromosom. Tragen beide X-Chromosomen jeweils eine andere Farbinformation, entsteht ein dreifarbiges Kater. Er hat den Karyotyp XXY, ist quasi ein Klinefelter-Kater und unfruchtbar. Für die dritte Farbe Weiß ist ein weiterer, autosomaler Genort verantwortlich, der die Bildung von Melanozyten unterdrückt und unvollständig dominant wirkt, daher gefleckt weiß.

Ich bin ein Sportmuffel – sind meine Gene schuld?

In der Tierwelt zumindest konnten kanadische Forscher einen Zusammenhang feststellen. Normalerweise sind Mäuse sehr fit und ausdauernd; im Notfall rennen sie kilometerweit. Im Käfig gehaltene Mäuse brauchen ein Laufrad, um ihren Bewegungsdrang ausleben zu können. Werden aber die sogenannten AMPK-Gene aus ihrem Erbgut entfernt, verwandeln sie sich zu Couch-Potatoes. Die entsprechenden Abschnitte der DNA steuern die Produktion des Enzyms AMPK, das maßgeblich für die Energieversorgung der Muskulatur zuständig ist. Rückschlüsse auf die körperliche Fitness bei Menschen seien erlaubt, erklärt Gregory Steinberg von der McMaster University in Hamilton, Ontario. Ist das Enzym AMKP im menschlichen Organismus nicht ausreichend vorhanden, verringert sich die Zahl der Mitochondrien in den Zellen – die Fähigkeit, Glukose aufzunehmen, sinkt. Dagegen hilft leider nur eines: runter von der Couch, laufen und trainieren. Denn die körperliche Betätigung kurbelt die AMKP-Produktion wieder an – die Bewegungsunlust „mutiert“ langsam, aber sicher in Bewegungsfreude.



Was ist ein „genetischer Bottleneck“?

Bei einem „genetischen Bottleneck“ wird es für die betroffene Art eng – schlimmstenfalls kann sie aussterben. Gemeint ist mit diesem Begriff die genetische Verarmung innerhalb einer Art. Bottlenecks können durch die zahlenmäßige Reduktion einer Population, zum Beispiel nach großen Naturkatastrophen oder Klimaveränderungen, entstehen. Eine zweite mögliche Ursache ist der „Gründereffekt“: Lebt eine Population völlig isoliert von anderen (etwa auf einer Insel), kann dies zu einer Inzuchtdepression und am Ende zu einer effektiven Reduzierung der Populationsgröße führen. Eine dritte Ursache für genetische Flaschenhälse ist die gezielte Zucht, zum Beispiel von bestimmten Hunde- und Katzenrassen. Forscher gehen davon aus, dass auch die Menschheit vor 74 000 Jahren einen genetischen Engpass durchwandern musste. Dafür spricht die relativ geringe genetische Vielfalt unserer Spezies. Ursache könnte der katastrophale Ausbruch eines Vulkans auf Sumatra gewesen sein.

Sterben die Rothaarigen aus?

Von rotblond bis kupferrot: Rote Haare kommen bei Menschen sehr viel seltener vor als braune, schwarze oder auch blonde. Der durchschnittliche Anteil in der Weltbevölkerung liegt bei zwei Prozent (nur in Schottland erreicht er 13 Prozent!). Ursache für Rothaarigkeit ist eine Mutation des Gens MCR 1 auf Chromosom 16, diese bedingt auch Hellhäutigkeit und Sommersprossen. Üblicherweise verschwinden seltene Genvarianten mit der Zeit. Doch nun haben Anthropologen im Erbgut von Neandertalern ein ähnlich mutiertes Gen nachweisen können. Die Genmutation sei mindestens 50 000 Jahre alt, schätzt die britische Forscherin Rosalind Harding vom John Radcliffe Institut für Molekularmedizin. Damit ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass es Rotschöpfe auch in Zukunft geben wird.

Im Dialog mit dem Genetikum



Haben Sie Anregungen oder Fragen für diese Rubrik. Bitte schicken Sie uns eine E-Mail an genial@genetikum.de





EIN FALL AUS DER MEDIZINISCHEN PRAXIS

Kasuistik: Angeborene Tibia-Pseudarthrose und Café-au-lait Flecken – gibt es einen genetischen Zusammenhang?

Autor: PD Dr. Dr. Birgit Zirn

Bei Leon fiel direkt nach der Geburt ein verformter linker Unterschenkel auf. In der Röntgen-Untersuchung des betroffenen Unterschenkels stellte sich eine Tibia-Pseudarthrose links heraus (Abb. 1). Leon wurde mit einer Unterschenkel-Fuß-Orthese links versorgt. Im Alter von drei Monaten zeigten sich zwei Milchkafee-Flecken (Café-au-lait Flecken) an der Hinterseite seines linken Oberschenkels, einer davon nahm bis zum Alter von 8 Monaten deutlich an Größe zu (Abb. 2). Im Lauf von Leons erstem Lebensjahr erschienen an Bauch und Rücken viele weitere kleine Café-au-lait Flecken.

Somit waren die klinischen Kriterien für eine Neurofibromatose Typ 1 (NF1) bei Leon erfüllt (siehe Infobox Seite 8), und die Diagnose wurde durch den Nachweis einer Mutation im NF1-Gen (Splice-Akzeptor-Mutation c.3975-1G>C) bestätigt. Die Familienanamnese war unauffällig. Im Blut der Eltern gab es keinen Hinweis auf dieselbe NF1-Mutation. Da die Mutation bei Leon also neu aufgetreten ist, haben die Eltern nur ein geringfügig erhöhtes Risiko, dass weitere Kinder ebenfalls betroffen sein werden. Diese geringfügige Risikoerhöhung gegenüber der

Allgemeinbevölkerung liegt daran, dass bei einem Elternteil ein sogenanntes Keimzell-Mosaik vorliegen könnte. In diesem Fall findet sich die NF1-Mutation in mehreren Eizellen oder Spermien. Zugleich liegen jedoch auch Keimzellen ohne NF1-Mutation vor, daher die Bezeichnung als Keimzell-Mosaik. Im Blut der Eltern sind Keimzell-Mosaik nicht nachweisbar.

Leons Eltern wurden ausführlich beraten und traten einer Selbsthilfegruppe bei. Im zweiten und dritten Lebensjahr entwickelten sich bei Leon viele weitere Café-au-lait Flecken sowie ein inguinales Freckling. Bei einer röntgenologischen Verlaufsuntersuchung zeigte sich eine deutliche knöcherne Durchbauung am Übergang vom proximalen zum mittleren Tibiadrittel bei stabilem Antekurvations-Winkel von Fibula und Tibia. Leon lernte das freie Laufen im Alter von 18 Monaten und trägt durchgehend eine stabilisierende Unterschenkel-Fuß-Orthese, um eine Fraktur im Bereich der Tibia-Pseudarthrose zu verhindern. In orthopädischen Verlaufsuntersuchungen wird entschieden, ob und zu welchem Zeitpunkt eine Operation der Tibia-Pseudarthrose notwendig wird.



Abb. 1: Klinische Ausprägung der Tibia-Pseudarthrose links im Alter von 8 Monaten (a) und Röntgen-Aufnahmen (b,c)



Leons Kopfumfang wuchs entlang der 97. Percentile. Seine Sprachentwicklung verlief verzögert, so dass Logopädie verordnet wurde. Bei der letzten klinischen Untersuchung im Alter von 2 7/12 Jahren zeigten sich keine Neurofibrome. Die cranielle MRT ergab keinen Hinweis auf ein Optikusgliom. Zudem waren in der augenärztlichen Spaltlampen-Untersuchung keine Lisch-Knötchen zu erkennen.



Abb. 2: Café-au-lait Flecken am linken Oberschenkel, die seit dem dritten Lebensmonat bestehen

Die Neurofibromatose Typ 1

Bei der Neurofibromatose Typ 1 (NF1) handelt es sich um eine erbliche Erkrankung, die vor allem die Haut und das Nervensystem betrifft. Sie gehört daher zu den neurokutanen Erkrankungen (Phakomatosen) und wird nach ihrem Erstbeschreiber auch als Morbus von Recklinghausen bezeichnet. Die Häufigkeit wird auf 1 zu 3.000 geschätzt.

Klinische Symptomatik

Die typischen und meist ersten Symptome sind Café-au-lait Flecken – harmlose Milchkafee-farbige Hyperpigmentierungen im Niveau der Haut. Sie können bereits angeboren vorliegen oder sie entwickeln sich innerhalb der ersten Lebensjahre; häufig vergrößern und vermehren sie sich im Laufe der Zeit und können dunkler werden (Abb. 3). Ein weiteres, ebenfalls harmloses Hautsymptom ist eine Sommersprossenartige Hyperpigmentierung der Achselhöhlen und Leistenregion (axilläres und inguinales Freckling, Abb. 4). Ein drittes harmloses Symptom sind Lisch-Knötchen – gutartige, weißlich aussehende Hamartome der Iris, die teilweise nur bei einer Spaltlampen-Untersuchung gesehen werden können. Meist erst

im Jugend- oder Erwachsenenalter treten kutane und subkutane Neurofibrome auf (Abb. 5). Diese

Diagnostische Kriterien der NF1

Zwei oder mehr der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein (nach: Consensus Statement der NIH, 1988):

- ≥ 6 Café-au-lait Flecken $> 0,5$ cm (vor der Pubertät) oder $> 1,5$ cm (nach der Pubertät) (Abb. 2,3)
- ≥ 2 Neurofibrome (Abb. 5) oder ≥ 1 plexiformes Neurofibrom
- Freckling (inguinal oder axillär, vgl. Abb. 4)
- Optikusgliom
- Lisch-Knötchen
- Knochensymptome, z. B. angeborene Tibia-Pseudarthrose (Abb. 1)
- ≥ 1 erstgradig Verwandter mit Neurofibromatose Typ 1

gutartigen Tumoren gehen von Zellen der Nerven-hüllen (Schwann'sche Zellen) aus. Eine operative Entfernung kann bei ungünstiger Lokalisation (z. B. in Gelenk-Nähe mit schmerzhafter Bewegungseinschränkung) oder aus kosmetischen Gründen angezeigt sein. Die meisten Neurofibrome bedürfen jedoch keiner operativen Entfernung. Manche NF1-Betroffene entwickeln netzartig wachsende (plexiforme) Neurofibrome, die in etwa 10 % bösartig entarten. Weitere seltenere Tumoren, die im Verlauf entstehen können, sind beispielsweise: Optikusgliom, pilozytisches Astrozytom, Phäochromozytom und Rhabdomyosarkom.

Entwicklungsverzögerungen und Lernschwierigkeiten treten bei etwa der Hälfte der Betroffenen auf. Der Kopfumfang liegt häufig im oberen Normbereich oder im Bereich der Makrozephalie. Bei zwei von drei Kindern mit einer NF1 finden sich in der craniellen MRT (T2-Wichtung) sogenannte FASI (Foci mit abnormer Signal-Intensität, Abb. 6).

Diagnostische Kriterien

Die klinische Diagnosestellung einer NF1 erfolgt anhand von Kriterien (siehe: Infobox Seite 8), von denen zwei oder mehr erfüllt sein müssen. Allerdings entwickeln sich diese Symptome meist erst im Lauf der ersten Lebensjahre. Nur etwa die Hälfte der Kinder, deren Eltern nicht von einer NF1 betroffen sind, erfüllen die klinischen NF1-Kriterien während des ersten Lebensjahres, im Alter von acht Jahren sind dagegen nahezu alle Kinder ohne familiäre Vorgeschichte klinisch zu diagnostizieren. Bei Kindern mit einem betroffenen Elternteil lässt sich die Diagnose meist bereits innerhalb des ersten Lebensjahres stellen, da zusätzlich zur positiven Familienanamnese nur ein weiteres Kriterium notwendig ist. Dieses zusätzliche Kriterium ist bei den allermeisten Kindern das Auftreten von Café-au-lait Flecken.

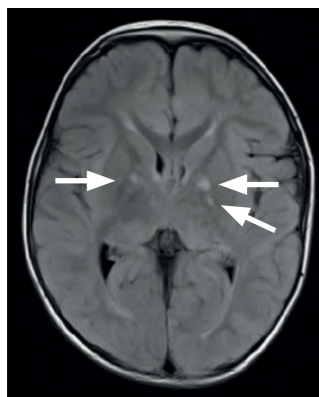


Abb. 6: cMRT (T2-Wichtung) mit FASI (= Foci mit abnormer Signal-Intensität) im Bereich der Basalganglien beidseitig (durch Pfeile markiert)



Abb. 3: Multiple Café-au-lait Flecken mit unterschiedlicher Pigmentierung bei einem zweijährigen Mädchen

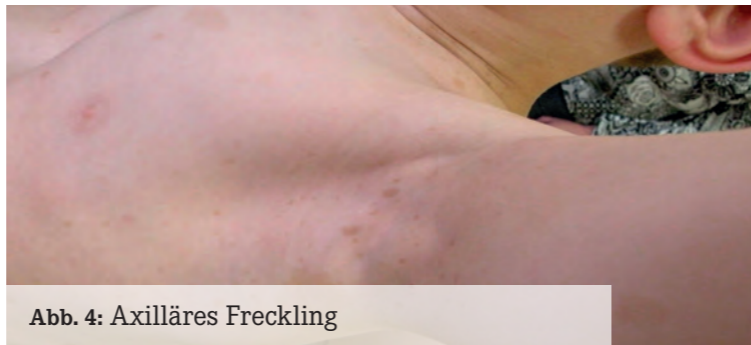


Abb. 4: Axilläres Freckling



Abb. 5: Neurofibrom und mehrere große Café-au-lait Flecken bei einer betroffenen Frau

Genetische Ursachen der Neurofibromatose Typ 1

Die Neurofibromatose Typ 1 wird durch Mutationen im NF1-Gen verursacht. Das NF1-Gen liegt auf dem langen Arm von Chromosom 17 (17q11.2) und kodiert für das Protein Neurofibromin. Dieses Protein reguliert das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung in verschiedenen Geweben, zum Beispiel in Nervenzellen und deren „Schutzhülle“ (Myelinscheide). Bei Mutationen im NF1-Gen (Tumorsuppressorgen) kann es daher zu übermäßigem Zellwachstum und somit zur Tumorentstehung kommen, zum Beispiel zum Auftreten von Neurofibromen.

Bei fast allen klinisch Betroffenen mit einer Neurofibromatose Typ 1 lassen sich Mutationen des NF1-Gens nachweisen (90 Prozent Punktmutationen; etwa 6 Prozent Deletionen). Die genetische Diagnostik kann aus einer Blutprobe erfolgen und ist Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung (siehe: Infobox Seite 10).

Die Vererbung der NF1 erfolgt autosomal-dominant. Dies bedeutet, dass Betroffene die ursächliche NF1-Mutation an durchschnittlich die Hälfte ihrer Kinder weitergeben. Dabei ist jedoch die variable Expressi-

viät von NF1-Genmutationen zu beachten: Manche NF1-Genträger weisen nur sehr milde Symptome auf (z. B. ausschließlich Café-au-lait Flecken und Freckling), andere können jedoch sehr stark betroffen sein (z. B. multiple Neurofibrome, intracraniale Tumore). Der relativ hohe Anteil von 50 Prozent Neumutationen im NF1-Gen hängt damit zusammen, dass das NF1-Gen vergleichsweise groß (60 Exons) und somit „anfällig“ für Mutationen ist.

Klinisches Management bei einer Neurofibromatose Typ 1

Bei einer Neurofibromatose Typ 1 wird das folgende klinische Follow-up empfohlen (bei Kindern halbjährlich, bei Erwachsenen jährlich):

- **Klinisch-neurologische Untersuchung**
- **Dokumentation somatischer Daten** (Kopfumfang häufig erhöht)
- **Augenärztliche Untersuchung einschließlich Perimetrie und Funduskopie**
- **Blutdruckmessung**
Anhand der individuellen Symptomatik können hinzukommen:
- **Psychologische Untersuchung** (z. B. bei Kindern mit ADHS oder Lernstörung)
- **Orthopädische Untersuchung**, vor allem bei Skoliose und angeborener Tibia-Pseudarthrose
- **cMRT** vor allem bei neurologischen Auffälligkeiten; Verlaufsuntersuchungen in Abhängigkeit vom Initialbefund, bei V. a. Optikusgliom mindestens halbjährliche cMRT.

Das Literaturverzeichnis zu diesem Artikel finden Sie unter www.genetikum.de/infothek

Genetische Untersuchung des NF1-Gens am genetikum Neu-Ulm

- EDTA-Blut (3-5 ml)
- Unterschriebene Einwilligungserklärung
- Überweisungsscheine Muster 6 und 10, Ausnahmeziffer: 32010 (keine Budget-Belastung des überweisenden Arztes)

Dauer: 2-4 Wochen

Im Dialog mit dem genetikum



Haben Sie Ergänzungen oder Fragen zu diesem Fall? Oder einen Fall in Ihrer Praxis erlebt, zu dem Sie weitere Informationen wünschen? Nutzen Sie bitte beiliegendes Faxformular oder schicken Sie uns eine E-Mail: genial@genetikum.de

Genetische Beratung und Diagnostik auch für Ihre Patienten: So arbeiten wir mit Ihnen zusammen

Mit unseren Zuweisern/Einsendern diskutieren wir im Einzelfall schon vorab ein zielgerichtetes diagnostisches Vorgehen. Damit erhalten wir mit möglichst geringem Aufwand Ergebnisse mit hoher Aussagekraft. Das Versenden der Proben haben wir für Sie so effizient und unkompliziert wie möglich gemacht:

- Kostenloses Entnahme- und Versandmaterial
- Kostenlose Probeneinsendung per Post (Maxibrief) täglich möglich
- Kostenloser Abholdienst (wenn Postversand nicht möglich)
- Versand-, Entnahme- und Infomaterial
- Kostenloses Infomaterial für Ihre Patienten

So können Sie uns erreichen:

Unter der zentralen **Telefonnummer 0731 - 98 49 00**



Mehr unter www.genetikum.de/aerzte

NEUES AUS WISSENSCHAFT UND FORSCHUNG

Älterer Vater: Längeres Leben für die Kinder?

Bereits der vor etwa 100 Jahren in Stuttgart tätige Gynäkologe Wilhelm Weinberg hatte bemerkt, dass auffallende, autosomal-dominante Neumutationen wie Achondroplasia und Marfan-Syndrom häufig bei Kindern von Vätern im fortgeschrittenen Alter bzw. bei den in der Geschwisterreihe zuletzt Geborenen auftreten. Das Konzept einer erhöhten Mutationslast durch ältere Väter hat sich inzwischen vielfältig bestätigt. Ganz überraschend ist nun ein neuer genetischer Befund: Die Kinder



älter Väter haben durchschnittlich eine höhere Lebenserwartung. Verantwortlich dafür ist die Länge der Schutzkappen an den Chromosomenenden – der Telomer-DNA. Ähnlich wie eine allmählich ablaufende Zeitschaltuhr verkürzen sich im Lauf des Lebens diese Chromosomenenden in den Körperzellen. Nur in den Keimzellen bleibt die biologische Aktivität der Telomerase erhalten, die die Telomere verlängert. Bei Männern mit ihrer fortgesetzten Keimzellproduktion bis ins hohe Alter sorgt diese Aktivität im Alter für eine überproportionale Verlängerung der Telomere und damit eine höhere Lebenserwartung der Kinder. Dieser Effekt hat auch sozioökonomische Implikationen. Da die Lebenserwartung schon jetzt rapide zunimmt, werden in Zukunft mehr ältere Männer Väter werden – mit der wahrscheinlichen Folge, dass die Lebenserwartung zukünftiger Generationen noch weiter steigt.

Mutationsnachweis bei MODY-Diabetes

Jetzt im Leistungsangebot des genetikum: die Diagnostik des MODY-Diabetes. Bei etwa 1 bis 3 % aller Diabetiker liegt diese erbliche Form des Diabetes mellitus vor. Sie führt, wie der Typ 1- und Typ 2-Diabetes, zu einem erhöhten Blutzuckerspiegel und tritt typischerweise in der Jugend oder im frühen Erwachsenenalter auf. Ursache sind Genmutationen, die zu einer gestörten Betazellfunktion in der Bauchspeicheldrüse führen.

Sie werden autosomal-dominant vererbt, so dass meist Familienangehörige in mehreren Generationen betroffen sind. Eine genetische Untersuchung mit Mutationsnachweis sichert nicht nur die Diagnose eines MODY, sondern erlaubt auch eine spezifische Therapie und Prognose-Abschätzung für die betroffene Familie. **Für mehr Informationen besuchen Sie unsere Online-Infothek: www.genetikum.de**



Neue Spur in der alten Frage: Wann und wo wurden Mensch und Hund Freunde?

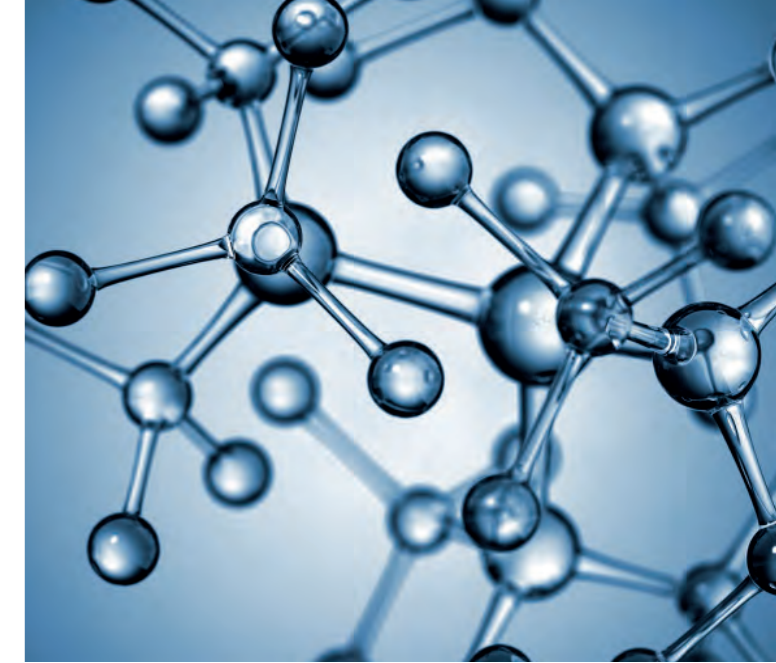
Die Frage, wann und wo der Mensch erstmals Wölfe zu Haushunden zähmte, wird in der Wissenschaft heftig diskutiert. Eine neue Spur liefert nun die DNA-Analyse eines ca. 33.000 Jahre alten Schädels, der in einer Höhle im Altai-Gebirge (Sibirien) gefunden wurde. Sie wies bereits deutlich mehr Ähnlichkeit mit heutigen Hunden auf als mit verschiedenen

Wolfsspezies. Damit begann die enge Beziehung zum „besten Freund des Menschen“ schon vor dem letzten Kältemaximum, also vor ca. 24.000 bis 20.000 Jahren. Weitere spannende Erkenntnisse gewannen schwedische Forscher bei einem Vergleich der DNA von Haushund und Wolf: Sie kartierten 36 Regionen im Genom, in denen eine Selektion im Genom der Hunde stattgefunden hat. 19 dieser Regionen betreffen gehirnspezifisch exprimierte Gene und haben damit wahrscheinlich direkt etwas mit der Zähmung, sprich Verhaltensänderung, der Tiere zu tun. 10 weitere Regionen betreffen Gene der Nahrungsverwertung und dort insbesondere der Verwertung von Stärke, d. h. pflanzlicher Herkunft. Vor etwa 10.000 Jahren wurde, mit der Sesshaftwerdung der Menschheit, Getreide zu einem Grundnahrungsmittel. Dieser Entwicklung hat sich der Haushund angepasst – ausreichend Kohlenhydrate aus Pflanzen gehören heute zu seiner ausgewogenen Ernährung, während sich seine Vorfahren ausschließlich von Fleisch ernährten.



Schneller und effizienter: Diagnostik mit Gen-Panels

Die Entwicklungen neuer Sequenziertechnologien in den letzten Jahren (Next Generation Sequencing, NGS) erlauben eine massive parallele Sequenzierung einer Vielzahl von DNA-Fragmenten in einem einzigen Lauf. Zunächst war der Einsatz dieser Technologien vorwiegend auf die Genomforschung beschränkt.



Schnell erreichten die Forschungsergebnisse eine hohe Qualität der Sequenzierdaten – eine Voraussetzung für die Anwendung in der humangenetischen Diagnostik. Die NGS-Methoden ermöglichen die Untersuchung mehrerer Gene gleichzeitig, wodurch Zeit und Untersuchungskosten eingespart werden können. Besonders effizient lassen sich damit vererbte Erkrankungen untersuchen, die genetisch sehr heterogen sind oder aufgrund der klinischen Variabilität nur einer Erkrankungsgruppe zugeordnet werden können. Die Auswertung der großen Datenmengen beansprucht allerdings noch viel Zeit, da die existierenden Datenbanken von Genvarianten der technischen Durchführung noch hinterherhängen. Am genetikum wurden daher jetzt Gen-Panels für verschiedene Erkrankungsgruppen entwickelt. Derzeit bieten wir Gen-Panels für muskuläre und neuromuskuläre Erkrankungen, Neuropathien und Epilepsien an. Zudem wird die NGS bei Patienten aus dem Formenkreis des Noonan-Syndroms (Rasopathien) und bei Brustkrebs-Patienten durchgeführt. Für die jeweiligen Gen-Panels wurden nur Gene ausgewählt, in denen Mutationen nach heutigem Kenntnisstand tatsächlich eine krankheitsrelevante Bedeutung haben.

Im Dialog mit dem genetikum



Möchten Sie etwas Neues aus Wissenschaft und Forschung beitragen? Schicken Sie uns eine E-Mail an: genial@genetikum.de

GENETIKUM AKTUELL

Kurzportrait Expertin für Syndromologie



PD Dr. Dr. Birgit Zirn,
Fachärztin für Human-
genetik am genetikum

Birgit Zirn, PD Dr. med. Dr. rer. nat. Birgit Zirn ist Fachärztin für Humangenetik und unterstützt seit Januar 2013 das Team des genetikums in Stuttgart. Zudem bietet sie gemeinsam mit den Kolleg(inn)en des genetikums Syndrom-Sprechstunden in umliegenden Kinderkliniken an. Birgit Zirn studierte Medizin an den Universitäten Münster, Würzburg, Oxford (England), Padua (Italien) und Nantes (Frankreich) sowie Musikwissenschaft an der Universität Würzburg. Ihre Weiterbildung zur Fachärztin für Humangenetik erfolgte von 2001-2007 an den Instituten für Humangenetik in Würzburg und Gießen. Sie promovierte in Medizin und Biologie und ist Autorin zahlreicher internationaler Veröffentlichungen. Während der Elternzeiten nach der Geburt ihrer beiden Söhne verfasste sie das Buch „Die Genetische Sprechstunde“, das 2009 im Steinkopff/Springer-Verlag in Heidelberg erschien. Für ihre wissenschaftlichen Arbeiten mit den Schwerpunkten Tumorgenetik, erbliche Bewegungsstörungen und Syndromologie erhielt sie u. a. den Nachwuchspreis der Europäischen Gesellschaft für Humangenetik und wurde durch die Christiane Nüsslein-Volhard-Stiftung unterstützt. In den letzten vier Jahren arbeitete Birgit Zirn in der Abteilung Neuropädiatrie der Universitäts-Kinderklinik Göttingen und habilitierte sich 2010 mit dem Thema „Genetische Analysen bei Kindern mit Dysmorphie- und Retardierungs-Syndromen“.

gen.ial: Das Wissen über genetisch bedingte Erkrankungen wächst zur Zeit rasant. Was hat Sie persönlich dazu bewogen, sich diesem Thema zu widmen?

PD Dr. Dr. Zirn: Meine Entscheidung, Fachärztin für Humangenetik werden zu wollen, ist sehr früh gefal-

len. In der Humangenetik gibt es keinen Stillstand, man lernt jeden Tag Neues dazu. In der genetischen Beratung werden sehr intensive Gespräche geführt, bei denen man einen tiefen Einblick in Familienstrukturen erhält. Das Fach Humangenetik ist zudem mit anderen Disziplinen vernetzt, so dass man eng mit vielen Kollegen zusammenarbeitet.

gen.ial: Was ist Ihre Aufgabe im genetikum?

PD Dr. Dr. Zirn: Schwerpunktmäßig biete ich genetische Beratungen im genetikum in Stuttgart an. Zudem arbeite ich in den Syndrom-Sprechstunden in umliegenden Kinderkliniken.

gen.ial: Genetisch bedingt – das klingt wie unabänderliches Schicksal. Ist es das?

PD Dr. Dr. Zirn: Eine genetisch bedingte Erkrankung bedeutet tatsächlich häufig ein „Schicksal“ für den Betroffenen und seine Familie. Bei einigen genetisch bedingten Erkrankungen stehen jedoch gezielte Therapien zur Verfügung. Auch kann das Wissen um eine genetische Krankheits-Prädisposition über eine Verhaltensänderung oder die Inanspruchnahme von Vorsorge-Programmen (z. B. bei erblichen Tumorerkrankungen) dazu führen, dass man das Auftreten der Erkrankung komplett verhindern oder Komplikationen vermeiden kann. Insofern kann „genetisches Wissen“ durchaus ermöglichen, das „Schicksal in die Hand zu nehmen“.



BUCHTIPP

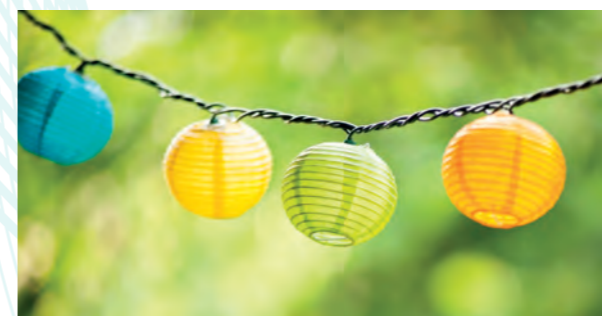
Birgit Zirn,
Die Genetische Sprechstunde – Ein Ratgeber mit Beispielen aus der Praxis; Steinkopff-Verlag, Heidelberg 2009; 148 Seiten; EUR 5,00

Aus ihrer langjährigen Praxis als Fachärztin für Humangenetik beschreibt Birgit Zirn auf anschauliche Weise ihre Erfahrungen mit genetisch erkrankten Kindern und erwachsenen Patienten und deren Familien. Ihr Ratgeber ist ein hilfreicher Leitfaden für alle, die mehr über erblich bedingte Erkrankungen, deren Symptome und Behandlungsmöglichkeiten sowie den Umgang mit betroffenen Menschen wissen möchten.

GENETIKUM AKTUELL

Sommerfest in Neu-Ulm

Am Samstag, 22. Juni 2013, findet am genetikum in Neu-Ulm wieder das Sommerfest und der Erfahrungsaustausch der Triplo-X-Kontaktgruppe statt. Es ist bereits das fünfte Treffen – zum ersten Mal kamen im Jahr 2005 etwa 10 Familien in Neu-Ulm zusammen, um sich über Triplo-X austauschen zu können und Kontakte zu knüpfen. Beim vierten Treffen im Herbst 2010 waren schon etwa 30 Familien dabei. Auch in diesem Jahr freuen wir uns auf



viele bekannte und neue Gesichter. Schwerpunktthema 2013 ist die Vorstellung der ersten Ergebnisse der Studie zur Gesundheit und Entwicklung von Mädchen und Frauen mit Triplo-X-Karyotyp.

Haben Sie Lust, dabei zu sein? Ansprechpartner für die Triplo-X-Kontaktgruppe ist: Dipl.-Biol. Petra Freiling, Tel. 0731/9849-016. Info auch unter: www.triplo-X.de

Informations- und Vernetzungsstellen Pränataldiagnostik

In Baden-Württemberg wurden im Sommer 2010 durch das Sozialministerium fünf „Informations- und Vernetzungsstellen Pränataldiagnostik“ (IuV-Stellen) für eine Laufzeit von zunächst vier Jahren eingerichtet. Ziel der IuV-Stellen in Ulm, Böblingen, Karlsruhe, Mannheim und Stuttgart ist es, die Beratung für Frauen und ihre Partner im Zusammenhang mit vorgeburtlichen Untersuchungen weiter voranzubringen, neue Zugangswege zu Beratungsstellen zu ebnen und das Angebot der psychosozialen Beratung bei Pränataldiagnostik in der Fläche zu verankern. **Informationen über die Schwerpunkte der Beratungsstellen und Fallbeispiele in unserer Online-Infothek: www.genetikum.de/infothek**

Neues Gewand für das genetikum

Das genetikum® wird jetzt in einer neuen Gesellschaftsform geführt und zwar als: genetikum® – genetische Beratung und Diagnostik Dr. Mehnert und Partner, überörtliche Berufsausübungs- und medizinische Kooperationsgemeinschaft. Heute bieten 10 Fachärzte ihre Dienstleistung Patienten und ärztlichen Kollegen an 5 Standorten in Süddeutschland an. Die überörtliche Teamarbeit gewährleistet in Zusammenarbeit mit anderen Arztgruppen, etwa Frauen- und Kinderärzten, eine optimale medizinische Versorgung. Mit unseren Laborleitern Dr. rer. nat. Eva Daumiller, Dr. biol. hum. Dieter Gläser und Dr. biol. hum. Günther Rettenberger als Gesellschaftern wird der außergewöhnlichen Dynamik von diagnostischen Möglichkeiten in der Humangenetik Rechnung getragen. Wir möchten auch in Zukunft unseren Einsendern und deren Patienten das ganze Spektrum der modernen humangenetischen Diagnostik, verbunden mit einer fachärztlichen genetischen Beratung, anbieten können.

Der PraenaTest® am genetikum

Seit August 2012 bieten wir Schwangeren die genetische Beratung zum PraenaTest an. Im Vorfeld haben wir bereits für unsere Einsender und ärztlichen Kollegen zwei Informationsabende zum PraenaTest veranstaltet. Aktuelle Informationen zum PraenaTest finden Sie nun unter www.genetikum.de/infothek

Im Dialog mit dem genetikum



Wir freuen uns auf Kommentare und Ergänzungen zu den Beiträgen in gen.ial. Gerne veröffentlichen wir Briefe, die auch für andere Leser des Magazins von Interesse sind oder zu Diskussionen anregen. Schreiben können Sie uns unter: genial@genetikum.de

gen.ial

Informationen aus der Humangenetik für Ärzte

Die gen.ial informiert regelmäßig über spannende Themen aus der Humangenetik, Fallbeispiele aus dem Praxisalltag und Aktuelles aus dem genetikum. Sie können die gen.ial kostenfrei abonnieren unter www.genetikum.de/genial oder uns eine E-Mail senden an **genial@genetikum.de**. Gerne senden wir Ihnen die gen.ial auch per E-Mail in digitaler Form. Auf unserer Website finden Sie außerdem alle Ausgaben im Überblick. Jede Ausgabe steht auch als PDF zum Download zur Verfügung. Wir freuen uns über Ihr Interesse und Ihre Anregungen.

Spannende Informationen rund um die Humangenetik finden Sie auch in der Infothek unter **www.genetikum.de/infothek**