

Top-Thema  
Down-Syndrom:  
Geschichte, Ursachen, Formen  
und neue Diagnostik

02



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

09



Ein Fall aus der medizinischen Praxis  
Makrozephalie und  
Entwicklungsverzögerung

11



genetikum aktuell  
Tag der Seltenen  
Erkrankungen

18

## EDITORIAL



Dr. med. Karl Mehnert

## Liebe Leserinnen und Leser,

Erstmals beschrieben wurde das Down-Syndrom schon vor fast 150 Jahren von dem englischen Mediziner John Langdon Down, heute ist es die sicher bekannteste Form der geistigen Behinderung. Diese aktuelle Ausgabe von gen.ial widmet sich im Top-Thema ganz den verschiedenen Aspekten des Down-Syndroms – den Anfängen der Erforschung ebenso wie den neuesten Erkenntnissen, die sich zum Beispiel aus der Untersuchung von eineiigen Zwillingen ergeben haben, von denen nur einer eine Trisomie 21 hat. Die Autorin Dr. Birgit Zirn geht auch auf verschiedene Aspekte der vorgeburtlichen Diagnostik und die neuen nicht-invasiven Pränataltests (NIPT) ein, die jetzt zur Verfügung stehen.

Wie immer spannend ist unser aktueller Fall aus der medizinischen Praxis. An ihm wird das große diagnostische Potential der Gen-Panels deutlich, die am genetikum bei verschiedenen Erkrankungen und Syndromen angeboten werden. Darüber hinaus gibt es für Sie auch in dieser neuen gen.ial wieder viel Interessantes und Neues aus Wissenschaft und Forschung zu lesen und zu entdecken. Viel Spaß dabei!

Herzlich

Dr. med. Karl Mehnert

## Kompakt und informativ: gen.ial

**Impressum:**

Das Exemplar ist kostenfrei.  
Erscheinungsweise: 2 x jährlich  
Druckauflage: 5.000  
Ausgabe 11 | Juli 2014

**Herausgeber:**

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

**Inhaltlich verantwortlich:**

Dr. med. Karl Mehnert · PD Dr. Dr. Birgit Zirn  
Dipl.-Biol. Petra Freiling, MBA · Dr. Eva Rossier  
Dr. Anna Lena Burgemeister · Prof. Dr. Horst Hameister

**Redaktion:**

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

**Bildnachweis:**

istockphoto, genetikum<sup>®</sup>, Royal Society of Medicine  
Press Ltd., achse

**Konzeption & Layout:**

REMY & REMY GmbH, München



Haben Sie Ideen und Anregungen?  
Wir freuen uns auf Ihre Nachricht:  
[genial@genetikum.de](mailto:genial@genetikum.de)

Dipl.-Biol. Petra Freiling, MBA

 **genetikum<sup>®</sup>**  
GENETISCHE BERATUNG & DIAGNOSTIK

Wegenerstraße 15  
89231 Neu-Ulm  
Telefon 0731 - 9849 00  
info@genetikum.de

[www.genetikum.de](http://www.genetikum.de)

Neu-Ulm | Stuttgart | Böblingen | Singen | München | Prien



## Down-Syndrom

# Geschichte, Ursachen, Formen und neue Diagnostik

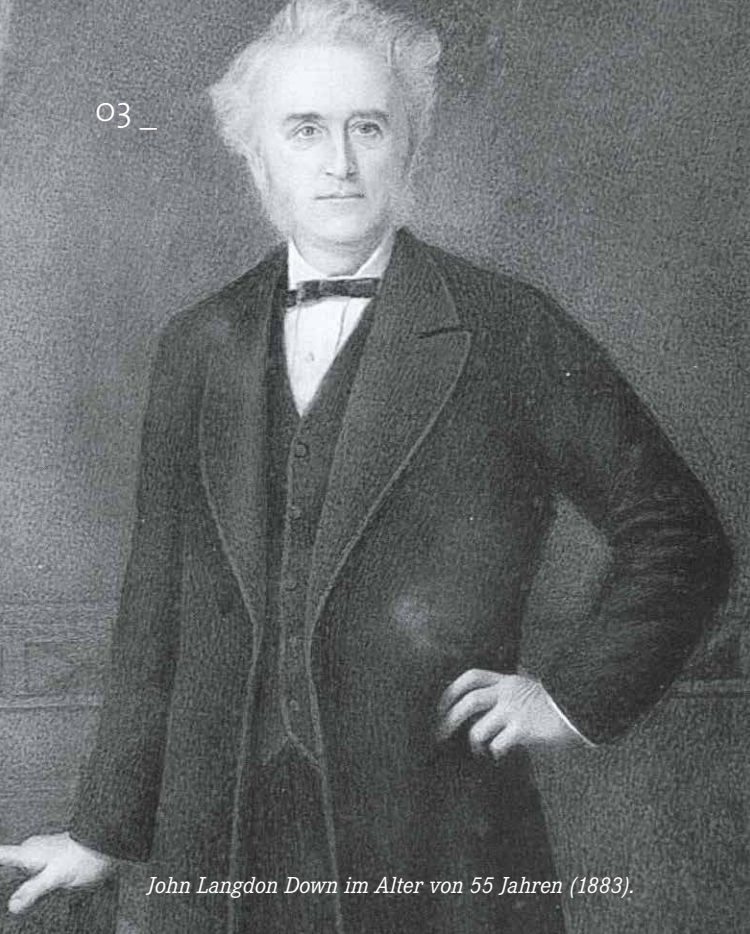
**gen.ial-Autorin PD Dr. Dr. Birgit Zirn fasst hier die wichtigsten klinischen und genetischen Aspekte des Down-Syndroms zusammen und gibt einen Einblick in die derzeitige Debatte zur vorgeburtlichen Diagnostik**

Die frühesten Darstellungen von Menschen mit Down-Syndrom finden sich auf Keramiken und in Form von Terracotta-Figuren aus der Zeit um 2500 vor Christus. In der Malerei sind Gesichtszüge des Down-Syndroms erstmals auf italienischen und niederländischen Gemälden des 15. und 16. Jahrhunderts zu erkennen. Erste wissenschaftliche Beschreibungen der Symptome des Down-Syndroms erfolgten durch die französischen Ärzte und Psychiater Jean-Etienne Dominique Esquirol (1772-1840) und Edouard Séguin (1812-1880). Sie waren es auch, die erstmals in ihren Studien zwischen geistigen Behinderungen und psychiatrischen Erkrankungen unterschieden und spezielle Einrichtungen für geistig

Behinderte gründeten. Noch einmal ein paar Jahrzehnte später begann in England die systematische Untersuchung der speziellen geistigen Behinderung, die heute als Down-Syndrom bekannt ist.

### John Langdon Down auf der Spur des „Mongolian Type“

1866 veröffentlichte der englische Arzt John Langdon Down (1828-1896) eine sehr präzise Beschreibung von Symptomen und Charaktereigenschaften, die er bei einer Gruppe von mehr als 10 Prozent der von ihm betreuten geistig Behinderten beobachtet hatte. Er beschreibt die Gesichtsmarkmalen als „Mongolian Type“, da er Ähnlichkeit zum Volksstamm der Mongolen sah (vgl. Auszüge aus J. L. Downs Veröffentlichung von 1866 auf Seite 5). Dies prägte über Jahrzehnte die Bezeichnung des Down-Syndroms als „Mongolismus“ und unterstrich den zu dieser Zeit vorherrschenden Glauben an die unterschiedliche Wertigkeit der ver-



*John Langdon Down im Alter von 55 Jahren (1883).*

schiedenen Ethnien. John Langdon Down selbst soll sich jedoch zu Lebzeiten von diesem Begriff distanziert haben. Offiziell wurde die Bezeichnung „Down-Syndrom“ erst Anfang der 1960er Jahre eingeführt. Der Ausdruck „Mongolismus“ war zunehmend als diskriminierend und rassistisch besetzt wahrgenommen worden. Zudem hatte die WHO einstimmig einen von Einwohnern der Mongolei gestellten Antrag angenommen, mit der Bitte, den Begriff „Mongolismus“ nicht mehr zu verwenden.

Als Vorreiter der „modernen Behinderten-Pädagogik“ erkannte John Langdon Down die Bedeutung einer angemessenen Förderung von behinderten Menschen. In der von ihm gegründeten Einrichtung „Normansfield“ für geistig behinderte Menschen in Teddington gab es bereits eine große Aula für regelmäßige Theateraufführungen der Bewohner. Zudem dokumentierte Down Langzeitverläufe des Down-Syndroms und fotografierte Menschen mit Down-Syndrom in mehreren Lebensphasen (zum Beispiel „Mary“, siehe Fotos auf dieser Seite). Durch den medizinischen Fortschritt, insbesondere die Operationsmöglichkeiten der angeborenen Herzfehler vieler Menschen mit Down-Syndrom, haben die Lebenserwartung und die Lebensqualität der Betroffenen deutlich zugenommen. Bei einer angemessenen Förderung von Beginn an steht Kindern mit Down-Syndrom häufig ein erfülltes Leben bevor. Dennoch brauchen viele während ihres gesamten Lebens individuell angepasste Hilfen.



*Oben: Eine von Downs Patienten – Mary mit 19 Jahren.*



*Darunter: Mary mit 58. Sie lebte bis zu ihrem Tod in der von John Langdon Down gegründeten Einrichtung Normansfield.*



*John Langdon Downs Söhne führten die Arbeit des Vaters fort. Hier der älteste Sohn mit seiner Frau und zwei Kindern. Eines der Kinder hat das Down-Syndrom – dieser Enkelsohn von John Langdon Down war ein guter Billard-Spieler und wurde 65 Jahre alt.*



## Das Down-Syndrom: Merkmale und Fakten

- **Häufige genetische Ursache einer geistigen Entwicklungsstörung**

(ca. 1 auf 700 Neugeborene)

- **Häufige Symptome:**

- Äußere Merkmale: aufsteigende Lidachsen, kleine Hautfältchen im inneren Augenwinkel (Epikanthus), flaches Profil mit flacher Nasenwurzel, häufig offen stehender Mund mit hervorstehender Zunge, kleine weiße Bindegewebsknötchen auf der Iris (Brushfield-Flecken), kurzer Hals, kurze Finger und Zehen (Brachydaktylie), querverlaufende Furchen an den Handinnenflächen („Vierfingerfurchen“)
- Muskelschwäche (Muskelhypotonie): insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern
- Herzfehler (ca. 50 Prozent): häufig sind Defekte der Herzscheidewand

- Fehlbildungen des Magen-Darm-Trakts (ca. 10 Prozent): Fehlbildung des Zwölffingerdarms (Duodenalatresie) und fehlende Nervenversorgung im Dickdarm (Morbus Hirschsprung)
- Immunsystem: erhöhte Infektanfälligkeit bei vielen Kindern
- Blutkrebs (Leukämie) bei etwa 1 Prozent
- Unterfunktion der Schilddrüse (Hypothyreose) bei 30 Prozent der Erwachsenen
- Erwachsenengröße: häufig zwischen 1,40 und 1,60 Meter
- Lebenserwartung: durchschnittlich über 50 Jahre, Haupttodesursachen im Kindesalter sind schwere Herzfehler und Fehlbildungen des Magen-Darm-Trakts
- im Alter vermehrt Demenzerkrankungen (Morbus Alzheimer)

- **Genetische Ursachen:**

- 95 Prozent freie Trisomie 21 mit einem zusätzlichen „frei“ vorliegenden Chromosom 21, kein wesentlich erhöhtes Wiederholungsrisiko für weitere Kinder und andere Familienmitglieder, zunehmende Häufigkeit mit steigendem Alter der Mutter
- 5 Prozent Strukturveränderungen mit Überdosierung von Chromosomenmaterial 21, z. B. Translokations-Trisomie 21, Mosaik-Trisomie 21, Isochromosom 21; Wiederholungsrisiko erhöht!

- **Chromosomenanalyse:**

Sie unterscheidet zwischen erblichen und nicht-erblichen Formen des Down-Syndroms.

### Die häufigste Form: „freie“ Trisomie 21

1959 entdeckte der französische Genetiker Jérôme Lejeune (1926-1994), dass eine Überdosierung von genetischer Information des Chromosoms 21 zum Down-Syndrom führt. Er beschrieb die Trisomie 21 mit einem zusätzlich vorliegenden Chromosom 21. Eine solche sogenannte „freie“ Trisomie 21 findet sich bei etwa 95 Prozent der Menschen mit Down-Syndrom. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind mit einer freien Trisomie 21 geboren wird, steigt mit

dem Alter der Mutter. Statistisch bekommt etwa eine von 100 Frauen im Alter von 40 Jahren ein Kind mit Down-Syndrom (1 Prozent). Dieses „Altersrisiko“ ist durch die zunehmende Anfälligkeit der Chromosomen für Fehlverteilungen in der Keimzellbildung bedingt. Es handelt sich jedoch um jeweils neu und zufällig auftretende Fehlverteilungen, die nicht mit einem deutlich erhöhten Wiederholungsrisiko für ein Down-Syndrom bei Geschwistern und weiteren Familienangehörigen eines Betroffenen einhergehen.

## Textauszüge aus John Langdon Downs Veröffentlichung von 1866

**Down JL: Observations on an ethnic classification of idiots. London Hospital Reports, 1866; 3:259-621**

### **Abgrenzung des Down-Syndroms von anderen Formen der geistigen Behinderung:**

„... I have for some time had my attention directed to the possibility of making a classification of the feeble-minded, by arranging them around various ethnic standards. ... A very large number of congenital idiots are typical Mongols. So marked is this, that when placed side by side, it is difficult to believe that the specimens compared are not children of the same parents. ...“

### **Beschreibung der Gesichtszüge:**

„... The face is flat and broad,... The cheeks are roundish, and extended laterally. The eyes are

obliquely placed, and the internal canthi more than normally distant from one another. The palpebral fissure is very narrow... The tongue is long, thick, and is much roughened. The nose is small. ...“

### **Charakter-Beschreibung und Möglichkeiten der Förderung:**

„... They have considerable power of imitation,... They are humorous, and a lively sense of the ridiculous often colours their mimicry. ... They are usually able to speak; the speech is thick and indistinct, but may be improved very greatly by a well-directed scheme of tongue gymnastics. The co-ordinating faculty is abnormal, but not so defective that it cannot be greatly strengthened. By systematic training, considerable manipulative power may be obtained. ...“

## Erbliche Formen des Down-Syndroms

In selteneren Fällen (ca. 5 Prozent) wird das Down-Syndrom durch andere Chromosomenveränderungen von Chromosom 21 verursacht. Dann kann das Wiederholungsrisiko deutlich erhöht sein.

Nur eine Chromosomenanalyse bei einem Kind oder Erwachsenen mit Down-Syndrom bringt Klarheit, welche Form vorliegt und ob ein Vererbungsrisiko besteht. Im klinischen Erscheinungsbild gibt es keine Unterschiede zwischen der freien Trisomie 21, der Translokations-Trisomie 21 und anderen Chromosomenstörungen des Down-Syndroms.

## Sichere Diagnostik vor der Geburt

Mit der Fruchtwasserpunktion und anschließender Chromosomenanalyse (erstmalig durchgeführt 1966) wurde es möglich, eine Trisomie 21 und andere Chromosomenstörungen des Embryos sicher zu erkennen. Eine Trisomie kann auch die Chromosomen 13 (Trisomie 13 = Patau-Syndrom) und 18 (Trisomie 18 = Edwards-Syndrom) betreffen. Auch hierfür besteht eine „altersabhängige“ Zunahme des Risikos. Eine Fruchtwasserpunktion ist ab der 15./16. Schwangerschaftswoche möglich. Bis das endgültige Ergebnis vorliegt, vergehen meist zwei Wochen. Vorab kann ein „Schnelltest“ zum Nachweis bzw. Ausschluss von Trisomien der Chromosomen 13,

18 und 21 sowie zahlenmäßiger Veränderungen der Geschlechtschromosomen durchgeführt werden. Das Ergebnis liegt nach einem Tag vor. Alternativ kann bereits ab der 11. Schwangerschaftswoche eine Gewebeentnahme aus dem kindlichen Mutterkuchenanteil (Chorionzottenbiopsie) erfolgen. Eine Darstellung der kindlichen Chromosomen ist bereits nach ein bis zwei Tagen in der Kurzzeit-Kultur möglich. Somit können Trisomien und Abweichungen der Geschlechtschromosomen schnell und sicher erkannt bzw. ausgeschlossen werden. In der Langzeit-Kultur, die meist nach zwei Wochen auswertbar ist, können zudem Strukturveränderungen der Chromosomen (z. B. Translokationen) erkannt werden.

Die Fruchtwasserpunktion und die Chorionzottenbiopsie sind invasive Verfahren, die mit einem geringen Eingriffsbedingten Risiko für Komplikationen und Fehlgeburten einhergehen. Das Risiko, ein Kind infolge einer solchen Untersuchung durch eine Fehlgeburt zu verlieren, wird mit bis zu 0,5 Prozent (1:200) angegeben.

Werden eine Trisomie 21 oder andere Chromosomenstörungen festgestellt, ist grundsätzlich nach ausführlicher Beratung und Bedenkzeit ein Schwangerschaftsabbruch möglich, wenn die Schwangere dies wünscht. Zurzeit entscheiden sich etwa 90 Prozent der betroffenen Eltern für einen Abbruch.



## Risikoabschätzung mit Erst-Trimester-Screening

Das Erst-Trimester-Screening (ab 12. Woche) erlaubt eine Abschätzung, ob beim Embryo ein erhöhtes Risiko für eine Trisomie 21 vorliegt. Es ergibt sich ein individuelles Risiko für die jeweilige Schwangerschaft, das deutlich präziser als das alleinige altersbedingte Risiko ausfällt. Neben der Trisomie 21 (Down-Syndrom) wird auch ein Risikowert für die Trisomie 18 (Edwards-Syndrom) und die Trisomie 13 (Patau-Syndrom) angegeben.

Beim Erst-Trimester-Screening wird mit Ultraschall im Bereich des Nackens nach vermehrter Wassereinlagerung gesucht (Nacken-Transparenzmessung; NT-Messung). Zusätzliche Blutparameter der Mutter (biochemisches Screening: freies  $\beta$ -hCG und PAPP-A) erhöhen die Genauigkeit. Hundertprozentige Sicherheit gibt das Erst-Trimester-Screening nicht, da ausschließlich etwa 90 bis 95 Prozent der Schwangerschaften mit einer Trisomie 21 im Erst-Trimester-Screening auffällig werden. Die Wahrscheinlichkeits-Angabe des Erst-Trimester-Screenings dient jedoch vielen werdenden Eltern als Entscheidungshilfe für oder gegen eine invasive Diagnostik (Fruchtwasserpunktion oder Chorionzottenbiopsie). Die Nackenfalten-Messung sowie weitere frauenärztliche Ultraschall-Untersuchungen können auch auf andere Chromosomenstörungen sowie kindliche Organ-Fehlbildungen (z. B. Herzfehler) hinweisen.

## NIPT – die neuen Pränataltests

NIPT ist die Abkürzung für nicht-invasive molekulargenetische Pränataltests. Für deren Durchführung ist ausschließlich eine Blutprobe der Mutter (zwei Röhrchen) notwendig. Somit besteht kein Fehlgeburtsrisiko durch die Untersuchung. Untersucht

## „Ausschalter“ fürs Chromosom 21?

Ein Zuviel an Erbinformation durch ein drittes Chromosom 21 führt zur Trisomie 21/Down-Syndrom. Könnte man dieses überzählige Chromosom „ausschalten“, ließe sich das genomische Ungleichgewicht in der Zelle korrigieren. Bei In-vitro-Versuchen gelang es einem internationalen Forscherteam um Dr. Jeanne Lawrence von der Universität Massachusetts nun erstmals, das überzählige Chromosom 21 in Zellen eines Patienten mit Down-Syndrom zu inaktivieren. Dabei machten sie sich den natürlichen Mechanismus der X-Chromosom-Inaktivierung zunutze: Bei Frauen als Trägerinnen von zwei X-Chromosomen hat die Natur durch das XIST-Gen auf dem X-Chromosom dafür gesorgt, dass eines der beiden X-Chromosomen inaktiviert wird. Es gelang dem Forscherteam, dieses XIST-Gen in den betroffenen Zellen in vitro auf ein Chromosom 21 zu übertragen und dieses damit stillzulegen. Eine potentielle „Chromosomentherapie“ bei Patienten mit Down-Syndrom könnte nun ein Stück näher gerückt sein, auch wenn der Weg zu einer anwendbaren Therapie noch weit ist.

wird auf die kindlichen Trisomien 13, 18 und 21. Das sind die drei Trisomien, die mit steigendem Alter der Mutter häufiger werden und mit der Geburt eines lebensfähigen Kindes einhergehen können. Weitere Trisomien (z. B. Trisomie 16) führen dagegen praktisch immer zu einer Fehlgeburt, meist in der Früh-Schwangerschaft.

Seit 2012 werden in Deutschland NIPT-Verfahren hauptsächlich von drei Firmen angeboten (vgl. Tabelle auf Seite 8). Bei den US-amerikanischen Firmen übernehmen deutsche Labore den Versand der Blutproben. Die Kosten müssen bislang selbst getragen werden, es kann jedoch bei der Krankenkasse ein Antrag auf Kostenübernahme gestellt werden. Das Ergebnis liegt meist nach zwei Wochen vor. Bei Anzeige einer Trisomie ist derzeit ein invasives Verfahren (Fruchtwasserpunktion oder Chorionzottenbiopsie) zur Bestätigung erforderlich.

## NIPT– wie sicher sind die Tests?

In der beginnenden 10. Schwangerschaftswoche (ab diesem Zeitpunkt werden die NIPT-Verfahren angeboten) enthält das Blut der meisten Schwangeren



## Überzähliges Chromosom 21 bringt das gesamte Genom durcheinander

Ein internationales Forscherteam der Universitätsklinik in Genf untersuchte das Genom eineiiger Zwillinge, von denen nur einer eine Trisomie 21 hat. Diese muss kurz nach der Teilung der befruchteten Eizelle in zwei Embryos entstanden sein. Die Wissenschaftler machten dabei eine interessante Entdeckung: Durch das zusätzliche Chromosom 21 wird die Genexpression, also die Übertragung der genetischen Information in Proteine, im gesamten Genom gestört. Auch Gene, die auf anderen Chromosomen lokalisiert sind, werden verstärkt oder vermindert aktiviert – die gesamte Genaktivität gerät „durcheinander“. Bei der Genexpression gibt es generell große individuelle Unterschiede, wodurch es bislang schwer möglich war, spezifische Veränderungen auf die Trisomie 21 zurückzuführen. Durch die Untersuchung dieser eineiigen Zwillinge, die bis auf das zusätzliche Chromosom 21 ein identisches Genom besitzen, kann nun angenommen werden, dass die Unterschiede in der Genexpression der beiden zum Teil auf die Trisomie zurückzuführen sind.

zwischen 4 und 20 Prozent kindliche DNA (sog. zellfreie fetale DNA). Auswertbar sind die Tests ab 4 Prozent kindlichem DNA-Anteil. Die Erbsubstanz wird vervielfältigt, sequenziert (einzelne Bausteine werden gelesen) und bioinformatisch ausgewertet. Dabei wird analysiert, ob die Dosis der Chromosomen 13, 18 und 21 im Vergleich zu anderen Chromosomen erhöht ist und somit der Hinweis auf eine Trisomie besteht. Die Sicherheit der Tests kann methodisch bedingt nie 100 Prozent erreichen! Für die Trisomie 21 wird eine Sensitivität von 99 Prozent (1 Prozent falsch negativ) und eine Spezifität von 99,5 Prozent (0,5 Prozent falsch positiv) von den Firmen angegeben. Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung der Trisomie 13 und 18 werden von den Herstellern unterschiedlich angegeben, vermutlich liegen diese Werte niedriger als bei Trisomie 21.

### Ausblick: Wie geht es weiter?

Die neuen NIPT-Verfahren bergen die Gefahr, als „Screening-Tests“ ohne nennenswerte Risiken bereits früh in der Schwangerschaft „unkritisch“ und „großflächig“ eingesetzt zu werden. Bisher ist der erwartete „breite Ansturm“ jedoch ausgeblieben. Ein Teil der Schwangeren entscheidet sich sogar bewusst gegen jegliche vorgeburtliche Untersuchung. Andere empfinden die neuen NIPT-Verfahren als segensreiche Möglichkeit, die häufigsten Chromosomenstörungen untersuchen zu können, ohne das Risiko einer Fehlgeburt durch ein invasives Verfahren eingehen zu müssen.

NIPT-Verfahren werden weiterentwickelt, demnächst erfassen sie auch einige Mikrodeletions-Syndrome (z. B. DiGeorge-Syndrom: klinische Merkmale sind Herzfehler und variable Entwicklungsstörung). Denkbar sind längerfristig auch eine Dosismessung über das gesamte Genom (gesamtes Erbmateriale/alle Chromosomen) und Einzel-Gen-Analysen.

Werdende Eltern benötigen also immer mehr Informationen, um sich individuell entscheiden zu können. Eine ausführliche Beratung beim Frauenarzt und Genetiker erscheint wichtiger denn je!



## Genetische Beratung in der Schwangerschaft

Vorgeburtliche Untersuchungen werden oft als Möglichkeit empfunden, alles Erdenkliche für die Gesundheit des Kindes zu tun. Doch viele vorgeburtlich erkennbare Störungen sind nicht heilbar, sondern stellen die werdenden Eltern vor die Frage, ob sie sich ein Leben mit einem kranken oder behinderten Kind vorstellen können. Daher ist wichtig, frühzeitig über bestimmte Fragen nachzudenken: Was möchte ich wissen? Was möchte ich nicht wissen? Welche Untersuchung bringt mir wichtige Informationen, welche verunsichert mich nur? Welche Risiken bin ich bereit einzugehen?

Zu diesen Fragen bieten viele humangenetische Praxen, so auch das Genetikum, und die genetischen Universitätsambulanzen Beratungsgespräche für

Schwangere an. Hier wird ausführlich über die Möglichkeiten, Grenzen und Risiken der einzelnen vorgeburtlichen Verfahren aufgeklärt. Jede Schwangere soll auf der Grundlage dieser Informationen individuell entscheiden können, ob und welche Verfahren der vorgeburtlichen Diagnostik für sie in Frage kommen.

Solche Beratungen sind Leistungen aller Krankenkassen. Falls ein nicht-invasiver molekulargenetischer Pränataltest (NIPT) gewünscht wird, kann die Blutentnahme hierzu in vielen humangenetischen und gynäkologischen Praxen erfolgen. Das Genetikum bietet die Blutentnahme für alle verfügbaren NIPT-Verfahren an. Die Ergebnisse werden ausführlich besprochen.

## NIPT-Anbieter

Test	Firma (Firmensitz)	ab SSW*	erkennt	Kosten****
PraenaTest®	LifeCodexx AG (Konstanz/Deutschland)	9+0	Trisomien 13, 18, 21; Geschlecht**	825 Euro
Panorama Test®	Natera (San Carlos/USA)	9+0	Trisomien 13, 18, 21; Veränderungen der Geschlechtschromosomen; Triploidie***	595 Euro
Harmony Test®	Ariosa (San Jose/USA)	10+0	Trisomien 13, 18, 21; Geschlecht**	495 Euro

\* SSW = Schwangerschaftswoche

z. B. 9+0. SSW = 9 vollendete Schwangerschafts-Wochen = beginnende 10. Woche

\*\* Geschlechtsmitteilung in Deutschland ab 14+0. SSW möglich

\*\*\* Triploidie: alle Chromosomen liegen dreifach vor, führt fast immer zu einer Fehlgeburt

\*\*\*\* Stand Mai 2014

# Hätten Sie's gewusst? Fragen & Antworten zur Genetik

## Warum empfinden manche Menschen keinen Schmerz?

Weltweit sind nur etwas mehr als 100 Menschen bekannt, die keinerlei Schmerz empfinden. Sie stecken Knochenbrüche einfach so weg, haben niemals Kopfschmerzen oder Magenkrämpfe, bemerken Wunden nicht und können alt werden, ohne über Knie und Hüfte zu klagen. Ein Segen? Nein – denn ein Leben ohne Schmerzempfinden kann eine tödliche Gefahr sein: Ein Baby ohne Schmerzempfinden zerbeißt fröhlich seine Lippen, ein Kleinkind verletzt sich ständig und Warnsignale des Körpers werden nicht wahrgenommen. Für die Schmerzforscher aber ist das Fehlen von Schmerzempfinden ein „Schatz“. Genetiker aus

Jena haben auf dem Gen SCN11A auf Chromosom 3 eine Mutation entdeckt, die für die Schmerzlosigkeit verantwortlich ist. Die Mutation führt zu einer Überfunktion eines Natriumkanals in der Hülle von Nervenzellen, wodurch die Nervenzelle überlastet wird, sich nicht mehr regenerieren kann und in ihrer Funktion gelähmt wird. Der südafrikanische Genetiker Pimstone und seine Kollegen fanden ein ähnliches Gen, SCN9A. Ist es mutiert, dann ist der Schmerz weg. Nun stürzt sich die Industrie auf diese Erkenntnisse. Ziel ist es, ein Präparat zu entwickeln, das den Effekt dieser Mutation nachahmt und damit den Schmerz abschaltet ohne Nebenwirkungen. Die Lizenz für das potentielle Medikament wurde für 376 Millionen Dollar an den Pharmakonzern Teva verkauft. Nun starten erste klinische Tests. Für die vielen Schmerzpatienten gibt es also Hoffnung, für die wenigen Schmerzlosen, die ihren Dienst als Wissenslieferanten getan haben, leider kaum.<sup>1</sup>



## Wieso sind Genetiker glücklicher als Journalisten?

Um herauszufinden, welche Berufe Menschen glücklich machen, interviewte der US-Amerikaner Howard Gardner über viele Jahre 1200 Menschen aus verschiedenen Berufen in Wirtschaft, Medizin und Kunst. Dabei kam er bei zwei Berufen zu einem verblüffenden Vergleich: „Die Genforscher sind begeistert von ihrem Beruf – die Journalisten verzweifelt“. Woran liegt das? Von beiden Gruppen wurden mehr als 100 Personen befragt. Ergebnis: Genforscher sind mit ihrer Tätigkeit hochzufrieden,



finden ihre Arbeit anspruchsvoll, können wissenschaftlich forschen und sind überzeugt, dass ihre Tätigkeit den Menschen nützt. Journalisten hingegen beschreiben sich häufig als frustriert und deprimiert. Sie beklagen, dass sie meist nicht über die Themen schreiben können, die sie interessieren, und dass kaum Zeit und Geld für Recherchen und tiefergehende Analysen zur Verfügung stehen.

Auf seiner Suche nach den Bedingungen für ein glückliches Arbeitsleben fand Gardner nach Auswertung aller Antworten: Glücklich macht das Streben nach Exzellenz, Ethik und Engagement. Dabei ist es nicht wichtig, was man macht, sondern wie man etwas macht und dass man darin einen Sinn sieht.<sup>2</sup>

## Die DNA – der USB-Stick der Zukunft?

Auch tausende Jahre nach dem Aussterben der Urzeit-Elefanten konnten Forscher kürzlich tiefgefrorene Überreste von Mammut-DNA entziffern. Damit ist DNA stabiler als jeder bisher bekannte Datenträger – diese Eigenschaft wollen sich Bioingenieure nun zunutze machen und gezielt Daten in künstlich erzeugten DNA-Strängen konservieren. Alle digitalen Informationen beruhen im Grunde auf einem binären Schlüssel der Zahlen 0 und 1. Sie können ebenso in eine Abfolge der Buchstaben A, T, G und C umgeschrieben und damit in die Grundbausteine der DNA umgewandelt werden. Nick Goldman vom Europäischen Bioinformatik-Institut hat bereits alle 154 Sonette von Shakespeare und eine Audiodatei mit Martin Luther Kings Rede „I have a dream“ als DNA gespeichert. Dazu

verwandelte er jedes zu speichernde Byte in eine fünfstellige Kombination aus den DNA-Basen A, T, G und C. Aus der am Computer ermittelten Abfolge wird dann die synthetische DNA hergestellt und gefriergetrocknet. Um die darin gespeicherte Information wieder zu entziffern, muss das künstliche Genom nur wieder sequenziert werden. In einem Gramm DNA ist Platz für eine Million CDs. Einziges Problem derzeit: Es ist immer noch sehr teuer, DNA zu synthetisieren.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Quelle: *Leipold et al. Nature genetics. September 2013. 45:1399-1404.*

<sup>2</sup> Quelle: *Zeit Online Wissen. Oktober 2013.*

<sup>3</sup> Quelle: *Goldman et al. Nature. Februar 2013. 494:77-80.*

### Im Dialog mit dem Genetikum



Haben Sie Anregungen oder Fragen zu dieser Rubrik?  
Bitte schicken Sie uns eine E-Mail an:  
**genial@genetikum.de**

## EIN FALL AUS DER MEDIZINISCHEN PRAXIS



# Makrozephalie und Entwicklungsverzögerung bei einem 12-jährigen Jungen: Diagnosestellung durch eine Gen-Panel-Untersuchung

Das „Next Generation Sequencing“ ist ein Meilenstein in der genetischen Diagnostik. Im hier beschriebenen Fall konnte die Ursache einer Entwicklungsstörung durch eine Gen-Panel-Untersuchung geklärt werden. Für die Familie des Jungen bedeutete dies das Ende einer jahrelangen Ursachensuche.

Autoren: PD Dr. Dr. Birgit Zirn und Dr. Eva Rossier

Der 12-jährige Leon\* wird zur Abklärung einer Entwicklungsverzögerung in der genetischen Praxis vorgestellt. Er ist ein freundlicher und offener Junge, der eine Förderklasse besucht. Auffällig ist sein großer Kopf (Makrozephalie) mit einem Umfang von 4 Zentimetern oberhalb des Normbereiches. Seine Körpergröße liegt im obersten Normalbereich (97. Perzentile). Leon ist sonst gesund, er hat keine Fehlbildungen und weist keine Auffälligkeiten im Gesicht (faciale Dysmorphien) auf (siehe Foto rechts).

### Die bisherige Entwicklung und ungeklärte Komplikationen

Bereits bei der Geburt in der 38. Schwangerschaftswoche war Leons Kopf im Verhältnis zur Länge groß: Der Kopfumfang betrug 36,5 cm (90. Perzentile) bei einer Körperlänge von 47 cm (3.-10. Perzentile). Zu einer weiteren Zunahme des Kopfumfanges oberhalb des Normalbereiches kam es zwischen dem 3. bis 6. Lebensmonat. Nach der Geburt traten bei



Leon im Alter von 12 Jahren

Leon zudem zwei Komplikationen auf, für die keine Erklärung gefunden wurde. Zum einen war sein Blutzucker-Spiegel über mehrere Wochen stark erniedrigt (rezidivierende Hypoglykämien), zum anderen trat eine schwere Funktionsstörung der Leber auf, die sich jedoch komplett zurückbildete.

Das freie Laufen erlernte Leon mit 22 Monaten (etwa vier Monate verspätet). Seine Sprachentwicklung verlief deutlich verzögert. Im Alter von 8 Jahren wurde eine Schwerhörigkeit des rechten Ohres festgestellt und Leon erhielt ein Hörgerät. Die MRT-Untersuchung des Kopfes im Alter von 9 Jahren zeigte einen Hydrozephalus internus mit erweiterten Seitenventrikeln ohne Hirndruckzeichen. Zudem waren unspezifische Veränderungen des Gehirns zu erkennen (kleine strichförmige gliösnarbige Parenchymveränderungen im frontalen Marklager links).

## Genetische Untersuchung: 46 Gene im Visier

Zunächst wurden bei Leon die Chromosomen untersucht (Chromosomenanalyse und Array CGH = „hochauflösende Chromosomenanalyse“), und es erfolgte eine Analyse des NSD1-Gens, das im Falle einer Mutation zum Sotos-Syndrom führt. Diese Untersuchungen erbrachten unauffällige Befunde. Die Ursache von Leons Entwicklungsverzögerung konnte anschließend durch eine sogenannte Gen-Panel-Analyse geklärt werden. Insgesamt wurden bei Leon 46 Gene untersucht, die in Zusammenhang mit einer Makrozephalie beschrieben sind. Dabei wurde im BRWD3-Gen auf dem X-Chromosom eine Veränderung (Mutation) festgestellt.

## Das BRWD3-Gen auf dem X-Chromosom

Mutationen in diesem Gen sind als Ursache einer X-chromosomalen Entwicklungsstörung mit Makrozephalie in der Fachliteratur beschrieben (Field et al. 2007, *Am J Hum Genet*, 81:367). BRWD3 spielt eine Rolle im JAK/STAT-Signalweg, der Zellteilung und -wachstum reguliert, und steuert vermutlich die Transkription (Abschrift) weiterer Gene durch Veränderung der Chromatin-Struktur.

Das BRWD3-Gen ist auf dem X-Chromosom lokalisiert. Typisch für die X-chromosomale Vererbung ist, dass fast nur Jungen bzw. Männer betroffen sind. Jungen bzw. Männer, deren zweites Geschlechtschromosom

ein Y-Chromosom ist, sind von der klinischen Symptomatik betroffen, da die Wirkung der BRWD3-Genmutation auf dem einen X-Chromosom nicht ausgeglichen werden kann. Mädchen bzw. Frauen haben dagegen meist keine Symptome, da sie neben dem einen X-Chromosom mit der BRWD3-Genmutation noch ein weiteres X-Chromosom ohne entsprechende Mutation tragen (siehe Abbildung nächste Seite).

## Wichtige Frage: Ist die Mutation neu oder vererbt?

Um festzustellen, ob bei Leon eine neu aufgetretene oder eine vererbte BRWD3-Genmutation vorliegt, wurde die gesunde Mutter genetisch untersucht. Da bei ihr dieselbe BRWD3-Mutation festgestellt wurde, handelt es sich somit um eine vererbte Form der Makrozephalie mit Entwicklungsstörung. Allerdings sind in der Familie keine weiteren betroffenen Jungen bzw. Männer bekannt.

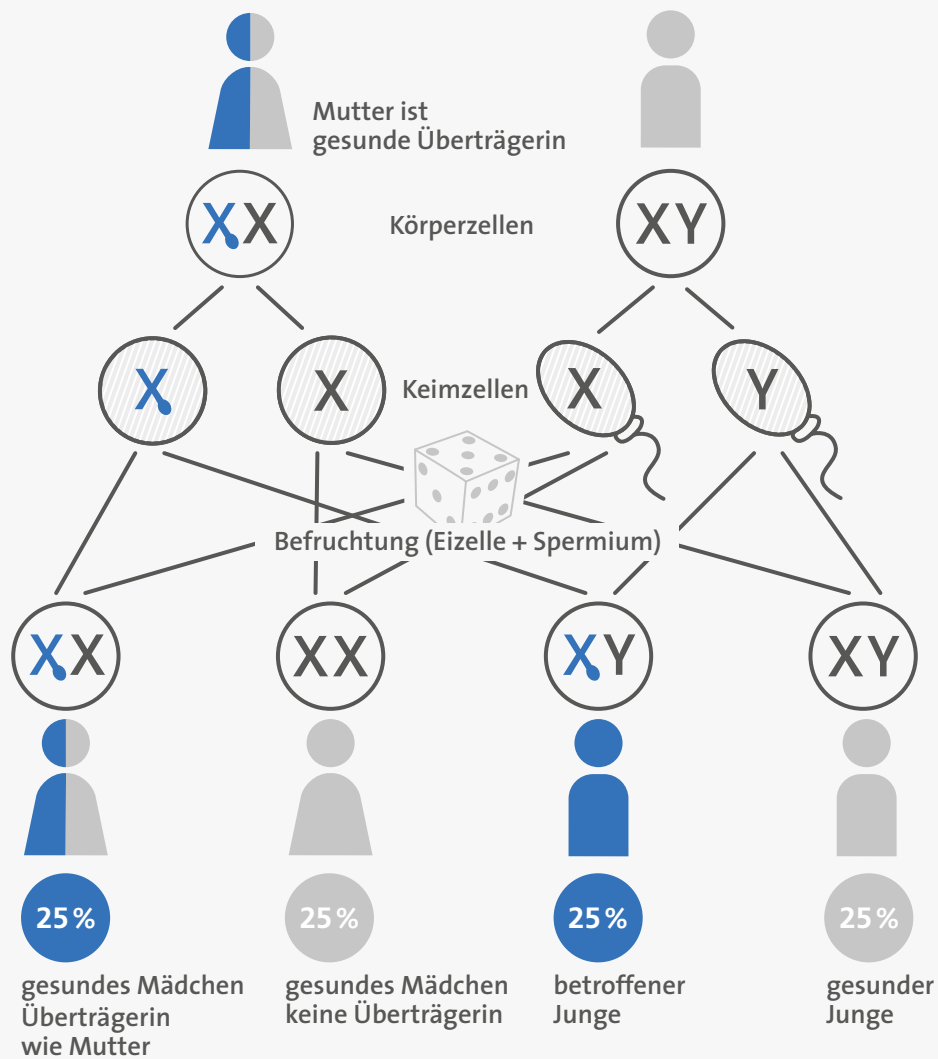
Leon hat eine gesunde Schwester, die wie die Mutter Überträgerin der BRWD3-Mutation sein könnte. Die Schwester und auch weitere Familienangehörige, insbesondere Schwestern der Mutter, können sich humangenetisch abklären lassen. Gesunde Überträgerinnen einer BRWD3-Genmutation vererben diese mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent an Söhne und Töchter.

## Wie hoch ist das Vererbungsrisiko für Leons Nachkommen?

Spätere Nachkommen von Leon können die BRWD3-Mutation zwar erben, sie werden jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit keine Symptome aufweisen. Dies erklärt sich folgendermaßen: Wenn Leon sein X-Chromosom mit der BRWD3-Mutation vererbt, entsteht eine Tochter. Von der Mutter würde eine Tochter immer eines der beiden (normalen) X-Chromosomen erben. Alle Töchter sind somit Trägerinnen einer BRWD3-Mutation. Trägerinnen einer BRWD3-Mutation sind (wie Leons Mutter) meist gesund, in seltenen Fällen kann eine milde Ausprägung einer Makrozephalie und Entwicklungsstörung auftreten. Wenn Leon sein Y-Chromosom vererbt, entsteht ein Sohn (das zweite Geschlechtschromosom ist wieder ein X von der Partnerin). Söhne erben die BRWD3-Mutation somit nicht und haben kein erhöhtes Risiko für eine X-chromosomale Makrozephalie und Entwicklungsstörung.

---

\*Name geändert. Wir bedanken uns bei den Eltern für die freundliche Zustimmung, ein Foto ihres Sohnes und seine Krankengeschichte veröffentlichen zu dürfen.



X-chromosomal rezessiver Erbgang. Leons Mutter hat eine BRWD3-Mutation auf einem X-Chromosom (Mutation als **X** eingezeichnet) und ist gesunde Überträgerin. In den Keimzellen (Eizellen) der Mutter ist entweder das X-Chromosom mit BRWD3-Mutation (**X**) oder das X-Chromosom ohne BRWD3-Mutation (**X**) enthalten. Der Vater ist ebenfalls gesund, seine Keimzellen (Spermien) enthalten entweder ein X- oder ein Y-Chromosom. Bei der Befruchtung einer Eizelle durch ein Spermium sind vier Möglichkeiten gegeben, die jeweils mit derselben statistischen Wahrscheinlichkeit (25 Prozent) eintreten. Leon hat das X-Chromosom mit der BRWD3-Mutation von der Mutter und das Y-Chromosom vom Vater geerbt.

## Diagnostische Gen-Panels: eine moderne Methodik, die das Ablesen vieler Gene gleichzeitig möglich macht

Die genetische Information des Menschen umfasst nahezu 23.000 Gene (Erbanlagen), die aus Milliarden ( $3 \times 10^9$ ) Einzelbausteinen, den Basen A, T, G und C, bestehen und in jeder Einzelnen unserer

Körperzellen vorliegt. Die Veränderung eines einzelnen Bausteines oder mehrerer Bausteine (Mutation) kann eine schwere Erkrankung oder Behinderung verursachen. Ob eine Mutation vorliegt, kann durch die sogenannte Sequenzierung eines Gens festgestellt werden. Dabei werden die Einzelbausteine A, T, G und C gelesen und mögliche Fehler in der Abfolge dieser vier Buchstaben erkannt. Für diese Untersuchung ist meist nur eine Blutprobe (2-3 ml) erforderlich, aus der die Erbsubstanz DNA extrahiert wird.

## Diagnostische Gen-Panels im Genetikum

### Bei welchen Erkrankungen und Syndromen?

Das Genetikum bietet diagnostische Gen-Panels bei folgenden Erkrankungen und Syndromen an:

- Epilepsien (62 Gene)
- Hereditäre motorisch-sensorische Neuropathien (50 Gene)
- Muskelerkrankungen (109 Gene)
- Makrozephalie (46 Gene)
- Noonan-Syndrome / Rasopathien (9 Gene)
- Neuronale Ceroid-Lipofuszinose und neurodegenerative Erkrankungen (34 Gene)

Weitere Gen-Panels sind derzeit in Vorbereitung.

### Wie funktioniert die Diagnostik mit einem Gen-Panel?

#### Probeneinsendung:

- 1.) Einsendeformular mit unterschriebener Patienten-Einwilligung (nach GenDG)
- 2.) Begleitbogen mit klinischer Information
- 3.) 2-3 ml EDTA-Blut
- 4.) Da die Panel-Diagnostik derzeit nicht über den EBM abgerechnet werden kann, kann die Durchführung im Rahmen eines wissenschaftlichen Projektes erfolgen oder nach Stellung eines Kostenübernahmeantrages bei der jeweiligen Krankenkasse durch den behandelnden Arzt oder durch das Genetikum.

#### Auswertung und Befunderstellung:

Die Auswertung der Sequenzierdaten und Interpretation der Befunde erfolgt gemeinsam durch Fachhumangenetiker und Bioinformatiker sowie klinisch versierte Fachärzte (Syndromologie/Neurogenetik) und nimmt sehr viel Zeit in Anspruch. Gerne stehen wir Ihnen mit unserem Team zur Verfügung, um individuell für Ihren Patienten unter Berücksichtigung der klinischen Daten den besten diagnostischen Ansatz zu wählen. Wir bieten genetische Beratungen an sechs Standorten in Bayern und Baden-Württemberg an und organisieren auch die praktischen Aspekte der genetischen Diagnostik.

Weitere Informationen zu diagnostischen Gen-Panels im Genetikum unter

**Telefon 0731 - 98 49 00 oder  
E-Mail: [info@genetikum.de](mailto:info@genetikum.de)**

Die Sequenzierung einzelner Gene ist seit 1975 möglich. Das Verfahren wurde vom britischen Biochemiker Frederick Sanger entwickelt. Die „Sanger-Sequenzierung“ bildet die Grundlage für die meisten Untersuchungen in der genetischen Diagnostik. Zielführend ist sie vor allem, wenn eine Erkrankung immer durch dasselbe veränderte Gen ausgelöst wird.

Manche Erkrankungen und Syndrome können jedoch durch Mutationen in einer Vielzahl von Genen verursacht werden. Bislang wurden dann nur einzelne oder wenige krankheitsauslösende Gene nacheinander sequenziert („Gen-nach-Gen“-Strategie) – ein kosten- und zeitaufwendiges Vorgehen.

Die Sequenzierung der nächsten Generation (next generation sequencing): Seit einigen Jahren ermöglichen moderne Verfahren eine beschleunigte Sequenzierung und somit das parallele Durchlesen vieler Gene in einem Ansatz. Mit dieser neuen Technik lassen sich alle bisher bekannten Gene, die mit einem bestimmten Krankheitsbild in Verbindung gebracht werden, in einem Ansatz untersuchen (Gen-Panel), bis hin zur vollständigen Analyse des kompletten Erbguts (Genom).

Als Beispiel seien Epilepsien genannt: Krankheitsauslösend können Mutationen in mehr als 60 Genen sein. Wird bei einem Patienten mit Epilepsie eine Gen-Panel-Analyse durchgeführt, besteht eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, dass die krankheitsauslösende Mutation in einem der vielen untersuchten Gene gefunden wird. Die Vorteile: Die klinische Diagnose wird gesichert, eine Vielzahl belastender und invasiver Untersuchungen (z. B. Muskelbiopsie) können den Patienten erspart und der weitere Krankheitsverlauf abgeschätzt werden. Bei einigen Erkrankungen kann die Therapie gezielter erfolgen: Beispielsweise führt die Gabe von L-Dopa bei einer Form der erblichen Dystonie (Segawa-Dystonie, DYT5) zum kompletten Rückgang aller neurologischen Symptome.



## NEUES AUS WISSENSCHAFT UND FORSCHUNG

### AFQ056 beim Fragilen-X-Syndrom: Neue Studie liefert nicht die erhofften Ergebnisse

Das Fragile-X-Syndrom ist eine häufige erbliche Form der geistigen Behinderung bei Jungen und Männern. Ursächlich ist eine Veränderung des FMR1-Gens auf dem X-Chromosom. Eine Verlängerung der Abfolge von drei Basen (CGG-Repeat-Expansion) vor dem FMR1 (Fragile X mental retardation)-Gen führt dazu, dass das Protein FMRP nicht abgeschrieben werden kann. FMRP spielt eine wichtige Rolle bei der Gehirnentwicklung, da es die Aussprossung von Nervenzellen steuert und somit die Plastizität des Gehirns beeinflusst. An diesem Prozess sind sogenannte metabotrope Glutamatrezeptoren Typ 5 (mGluR5) maßgeblich beteiligt.

Beim Fragilen-X-Syndrom liegt zu wenig oder gar kein FMRP im Gehirn vor. Es kommt zu einer Überaktivität von mGluR5 und als Folge zu einer verminderten Plastizität des Gehirns und einer geistigen Behinderung. Die neue Substanz AFQ056 bremst die überaktiven mGlu-Rezeptoren Typ 5. Dadurch scheint die Aussprossung von Nervenzellen wieder besser zu funktionieren.

In einer Phase II-Studie nahmen Männer zwischen 18 und 35 Jahren mit Fragilem-X-Syndrom AFQ056 über zweimal 28 Tage ein. Anschließend wurden zwei größere randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien mit über 100 Jugendlichen (12-17 Jahre) und 140 Erwachsenen durchgeführt. Wie sich nun zeigte, konnte weder in der Studie für Erwachsene noch mit der kürzlich beendeten Studie mit Jugendlichen eine Wirksamkeit der Substanz nachgewiesen werden. Novartis beschloss daraufhin, das Studienprogramm nicht fortzuführen.

*Weitere Informationen zu diesem Thema unter:*  
<http://www.frax.de>

---

### Epigenetik:

## Wie traumatische Erlebnisse das Erbgut prägen

Es gilt schon länger als sicher, dass ungünstige Lebensumstände, extremer Stress und traumatische Erfahrungen sich dauerhaft in unser Erbgut brennen und an die nächste Generation weitergegeben werden



können. Neurobiologen der ETH Zürich fanden nun einen entsprechenden molekularen Mechanismus: Sie entdeckten, dass Stress zu einem Ungleichgewicht von Mikro-RNAs in Blut, Gehirn und Spermien führen kann. Mikro-RNAs regulieren das Erbgut in Zellen und steuern z. B., wie viele Kopien eines bestimmten Proteins produziert werden. Die Forscher fanden heraus, dass sich der Gehalt von Mikro-RNAs in Spermien von Mäusen veränderte, die Stress-Situationen ausgesetzt waren. Diese Information wurde auch an die Nachkommen weitergegeben. Es wird vermutet, dass über den gleichen Mechanismus auch andere erworbene Eigenschaften weitervererbt werden können.

*Quelle: Gapp et al. Nature Neuroscience. Mai 2014. 17:667-669.*

## Autismus:

### Warum sind Jungen häufiger betroffen?

Autistische Störungen treten viermal häufiger bei Jungen und Männern auf als bei Mädchen und Frauen. Schon seit Jahren diskutieren Experten über eine „weibliche Schutzwirkung“. Der Genetiker Sébastien Jacquemont von der Uniklinik Lausanne entdeckte nun eher zufällig erstmals im Erbgut Hinweise auf diese Schutzwirkung. Er untersuchte über 15 000 DNA-Proben von Patienten mit einer Entwicklungsstörung. Dabei zeigte sich, dass schädliche Varianten an Genkopien dreimal häufiger in autistischen Mädchen und Frauen als bei Jungen und Männern auftraten. Offenbar liegt die Schwelle im Körper von Mädchen und Frauen höher, ab der sich autistische Züge zeigen. Sie sind wohl entweder geschützt oder haben sehr schwere Formen von Autismus. So deutet sich an, dass Frauen, die keine Symptome einer genetischen Veränderung zeigen, womöglich mehr schädigende Genabschnitte in sich tragen als Männer.

*Quelle: Jacquemont et al. American Journal of Human Genetics. März 2014. 94:415-425.*

## Genom-Pionier Craig Venter: Forschung für ein längeres und gesünderes Leben

Der Biochemiker Craig Venter hat zusammen mit dem Stammzellforscher und Weltraumunternehmer Dr. Robert Hariri und dem Genetiker Dr. Peter Diamandis in San Diego die Firma Human Longevity, Inc. gegründet. Beteiligt ist die Firma Illumina, die zwanzig Sequenziergeräte zur Verfügung stellte. Damit können bereits im ersten Jahr 40 000 Genome sequenziert werden.

Ziel der Firma ist es, alterstypischen Leiden wie Krebs, Herzkrankheiten und Demenz den Kampf anzusagen. Das Erbgut von Kindern, Erwachsenen, Kranken und auch Hundertjährigen soll sequenziert und zusammen mit allen Gesundheits- und Krankendaten in die Datenbank fließen. So sollen wichtige Korrelationen zwischen Genen und Krankheiten entdeckt werden.

An diesen Daten ist auch die Pharmabranche interessiert. Das Wissen um die Ursachen der Altersleiden ist wertvoll und der Absatzmarkt für entsprechende Medikamente wäre riesig. Mit 67 Jahren hat Craig Venter nun erneut eine Vision – die drei Gründungsmitglieder sind zusammen bereits über 170 Jahre, so alt wie nach ihrer Zukunftsvision künftig einzelne Menschen vielleicht werden könnten.

### **Mehr Informationen**

unter [www.humanlongevity.com](http://www.humanlongevity.com)

## Im Dialog mit dem Genetikum



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

## GENETIKUM AKTUELL

Kurzportrait

### Expertin für Syndromologie



*Dr. Eva Rossier,  
Fachärztin für Human-  
genetik und Kinder-  
heilkunde*

Prof. Dr. Horst Hameister über seine  
Kollegin Dr. Eva Rossier

**Mit Frau Dr. Eva Rossier** ist es dem Genetikum im Jahr 2010 gelungen, einen der in der deutschen Humangenetik seltenen Spezialisten für Syndromologie als Mitarbeiterin zu gewinnen. Frau Dr. Rossier erhielt ihre medizinische Ausbildung in Temeschburg, im äußersten Westen Rumäniens in dem Gebiet der Banater Schwaben. Nach der Weiterbildung zur Fachärztin für Kinderheilkunde verließ Frau Dr. Rossier mit ihrer Familie (der Ehemann ist ebenfalls Arzt) das damals noch vom Ceausescu-Clan malträtierte Land und wechselte – wie nicht anders zu erwarten – nach Schwaben. Die naturwissenschaftlich ausgerichtete Ausbildung in Temeschburg führte Frau Dr. Rossier anschließend über die Universitätskinderklinik Tübingen an das dortige Institut für Humangenetik. Dort bestand eine enge Verbindung mit der Kinderklinik, und ohne ein großes diagnostisches Labor in der Hinterhand lernte man dort, durch exakte Beobachtung Krankheitsbilder zuzuordnen. Als Fachärztin für Humangenetik kam Frau Dr. Rossier 1998 in die genetische Beratungsstelle an die Universität Ulm. Sie hat in dieser Zeit mit ihren klinischen Beiträgen an zahlreichen Publikationen zu seltenen Syndromen mitgewirkt.

Viele der Syndrome lassen sich mit Hilfe des erfahrenen ärztlichen Blicks einordnen. Substanz erhielt zu diesem Zeitpunkt die Syndromologie durch die zunehmende DNA-Diagnostik einzelner Syndrome, mit der ein ganz unabhängiger Beweis für die eigene syndromologische Zuordnung gegeben werden konnte. Wel-

che unermüdliche Arbeit und Konzentration hinter der Syndromexpertise steckt, das wissen nur wenige. Damals sah ich oft Frau Dr. Rossier in ihrem Zimmer, auf mehreren Tischen waren die Patientenunterlagen, Fotos der Patienten und Atlanten ausgebreitet und der unentbehrliche Computer lief. Dazwischen saß tief versunken Frau Dr. Rossier und versuchte, Vergleiche bzw. Bezüge zwischen den verschiedenen Symptomen eines ihrer Patienten herzustellen. Das ist eine enorme intellektuelle Herausforderung, die häufig unterschätzt wird.

Der Syndromologe muss bei völlig neutraler Betrachtung diese assoziative Geistesleistung für seine kleinen Patienten aufbringen, bei denen ihn auf der anderen Seite sein persönliches Mitgefühl befangen hält. Manchmal habe ich mir gewünscht, eine funktionelle Resonanztomographie (fMRI) des Gehirns eines arbeitenden Syndromologen mit der eines Molekularbiologen zu vergleichen. Ich denke, das fMRI-Bild eines Molekularbiologen hat mehr Ähnlichkeit mit dem eines Londoner Taxifahrers mit immer wiederkehrenden einzelnen hell blitzenden Zentren, während der Syndromologe mühsam dauernd neue Synapsen miteinander verknüpfen muss, die ganz unterschiedliche Zentren verbinden. Wenn dieser oft mühsame Weg zur richtigen Syndrom-Diagnose führt, kann dies den betroffenen Familien Gewissheit und Linderung verschaffen, es können Komplikationen vermieden werden und die für die jeweilige Familie in Frage kommenden Optionen für die weitere Familienplanung und Gestaltung der Zukunft erörtert werden. Als schon lange tätige klinische Genetiker wissen wir, dass die bisher sehr propagierten genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) uns kaum weitergeholfen haben. Es steht zu befürchten, dass auch die Datenfülle der genomweiten Sequenzanalysen nicht halten wird, was sie uns jetzt verspricht. Gerade bei dieser rasant zunehmenden Datenfülle in unserem Fach wird in Zukunft die klinische Ein- und Zuordnung dieser Daten zu einer Königsdisziplin werden.

Deshalb sind wir sehr froh, dass es uns beginnend mit Frau Dr. Rossier gelungen ist, ein Team von in der klinischen Syndromologie erfahrenen Ärzten aufzubauen, deren Expertise inzwischen von den Kliniken in der Umgebung mehr und mehr nachgefragt wird.



## Erfolgreiche Re-Akkreditierung am genetikum Neu-Ulm

Im November 2013 wurde das Neu-Ulmer Labor zum zweiten Mal erfolgreich und nun bereits nach der neuen DIN EN ISO 15189:2013 und der DIN EN ISO/IEC 17025:2005 reakkreditiert. Der Systemgutachter und drei Fachbegutachter haben unser QM-System, die Laborbereiche Molekulargenetik, molekulare Zytogenetik, Zytogenetik sowie die Abstammungsuntersuchung begutachtet. Zudem wurden zwölf weitere Untersuchungen neu akkreditiert.

## Neuer Standort in Singen

Seit Januar 2014 ist der neue Standort des genetikum in Singen von der KV genehmigt. Damit kann das genetikum eine wohnortnahe Versorgung für Patienten des Bodenseeraums gewährleisten. In der genetischen Sprechstunde steht die Fachärztin für Humangenetik Dr. Joana Cobilanschi im Team des genetikum für alle Fragen zu erblichen Erkrankungen, zur Pränataldiagnostik und auch für Paare mit unerfülltem Kinderwunsch bzw. habituellen Aborten zur Verfügung. Darüber hinaus wurde eine Tumorrisikosprechstunde eingerichtet. In der Syndromsprechstunde, die auch in enger Zusammenarbeit mit Frau Dr. Eva Rossier durchgeführt wird, können phänotypisch auffällige Kinder sowie Kinder mit mentaler Retardierung oder Entwicklungsverzögerung vorgestellt werden.

**Kontakt: Virchowstraße 10c, 78224 Singen  
Telefon 07731 - 99 56 231, Sprechstunde nach Vereinbarung**

## Tag der Seltenen Erkrankungen

Weltweit wird der Tag der Seltenen Erkrankungen jedes Jahr am letzten Februartag begangen. Unter dem jeweiligen Motto (2014: „Gemeinsam für eine bessere Versorgung“) kommen betroffene Familien sowie Ärzte und Forscher zusammen, um über seltene Erkrankungen zu informieren und sich auszutauschen. Gemeinsam mit dem Kinderhospiz St. Nikolaus, Bad Grönenbach, machte das genetikum in Neu-Ulm mit einer Fachveranstaltung auf den besonderen Tag aufmerksam. Eingeladen waren Kinderärzte aus den Kliniken und der Region.

Je nach Quelle gelten bis zu 7000 Erkrankungen als „Seltene Erkrankung“. Allein in Deutschland gibt es mehr als 4 Millionen Betroffene. Mindestens jede zweite Seltene Erkrankung ist genetisch bedingt. Auch die Familien, die das Kinderhospiz St. Nikolaus aufsuchen, sind häufig mit einer Seltenen bzw. genetischen Erkrankung konfrontiert. Das Angebot des Hospizes gilt bereits ab der ärzt-



lichen Diagnosestellung eines unheilbaren und lebensverkürzenden Krankheitsbildes.

Dem Förderverein des Kinderhospizes St. Nikolaus konnte Dr. Karl Mehnert (genetikum Neu-Ulm) einen Spendenscheck in Höhe von 4600 Euro überreichen – symbolisch 46 mal 100 Euro für die 46 Chromosomen des Menschen. Zusammen kam das Geld durch die Teilnahme von genetikum-Mitarbeitern beim Einsteinlauf in Ulm und aus einer Weihnachtsaktion.

## Sabrina Zimmermann ist beste Absolventin



Frau Sabrina Zimmermann, die am genetikum ihre Ausbildung zur Kauffrau für Bürokommunikation absolvierte, hat bei der IHK-Abschlussprüfung der Landkreise Neu-Ulm und Günzburg als beste Absolventin abgeschlossen.

Wir gratulieren Frau Zimmermann zu ihrem Erfolg. Frau Zimmermann wird nun am genetikum in Neu-Ulm in den Bereichen Administration und Marketing tätig sein.

## Im Dialog mit dem genetikum



Wir freuen uns auf Kommentare und Ergänzungen zu den Beiträgen in gen.ial. Schreiben können Sie uns unter:  
[genial@genetikum.de](mailto: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](http://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](http://www.genetikum.de/infothek)**