



Genetische Diagnostik  
Drei Fälle  
aus der Praxis

08

Spannendes und Kurioses  
aus der Welt der Genetik  
Wie komplex ist  
das Weizenerbgut?

17

Neues aus Wissenschaft  
und Forschung  
Das seltene  
49,XXXXY-Syndrom

19

Top-Thema

02

Erweiterte pränatale  
Gendiagnostik  
NGS-Diagnostik bei auffälligen  
Ultraschallbefunden

## EDITORIAL



Dr. med. Karl Mehnert

## Liebe Leserinnen und Leser,

drei besonders interessante Fälle aus unserem Praxisalltag können Sie in dieser Ausgabe der gen.ial lesen. Sie zeigen, bei welcher unterschiedlichen medizinischen Fragestellungen die moderne genetische Diagnostik eine zentrale Rolle spielt. Unser Anliegen ist es, Sie für den möglicherweise genetischen Hintergrund von Krankheitsbildern zu sensibilisieren, denen Sie in Ihrer täglichen Praxis begegnen können. Dabei fokussieren wir uns diesmal besonders auf die wachsende Bedeutung der vorgeburtlichen Diagnostik – sowohl in einem der geschilderten Fälle als auch in unserem aktuellen Top-Thema. Dieses widmet sich der erweiterten Pränataldiagnostik mittels der neuen NGS-Verfahren. Bei entsprechender Indikation, zum Beispiel bei auffälligen Ultraschallbefunden, setzen sie sich in der pränatalen Medizin immer mehr durch. Ein spannendes Thema, das nicht nur unsere Kollegen in der Gynäkologie fesseln wird!

Darüber hinaus gibt es für Sie auf den nächsten Seiten noch viel Anderes und Neues aus der faszinierenden Welt der Genetik zu erfahren. Und gerne informieren wir Sie auch diesmal wieder über die vielfältigen Aktivitäten des genetikum. Viel Spaß beim Lesen und Schauen!

Herzlichst

Dr. med. Karl Mehnert

## Kompakt und informativ: gen.ial

**Impressum:**

Das Exemplar ist kostenfrei.  
Erscheinungsweise: 1 x jährlich  
Druckauflage: 5.000  
Ausgabe 15 | Dezember 2018

**Herausgeber:**

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

**Inhaltlich verantwortlich:**

Dr. Karl Mehnert · Dr. Petra Freilinger  
Dr. Laura Mehnert · Dr. Alina Henn  
Dr. Anna Lena Burgemeister  
Dr. Silke Hartmann

**Redaktion:**

Dr. Petra Freilinger, Dr. Karl Mehnert,  
Prof. Dr. Dr. Birgit Zirn

**Bildnachweis:**

istockphoto, genetikum®

**Konzeption & Layout:**

Remy&Remy GmbH, Augsburg



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

Dr. Petra Freilinger, MBA

 **genetikum**®  
GENETISCHE BERATUNG & DIAGNOSTIK

Wegenerstr. 15  
89231 Neu-Ulm  
T. 0731 - 98 49 00

Lautenschlagerstr. 23  
70173 Stuttgart  
T. 0711 - 22 00 92 30

info@genetikum.de

**www.genetikum.de**

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

## Erweiterte pränatale Gendiagnostik

# NGS-Diagnostik bei auffälligen Ultraschallbefunden

Autoren: Dr. Karl Mehnert, Dr. Petra Freilinger

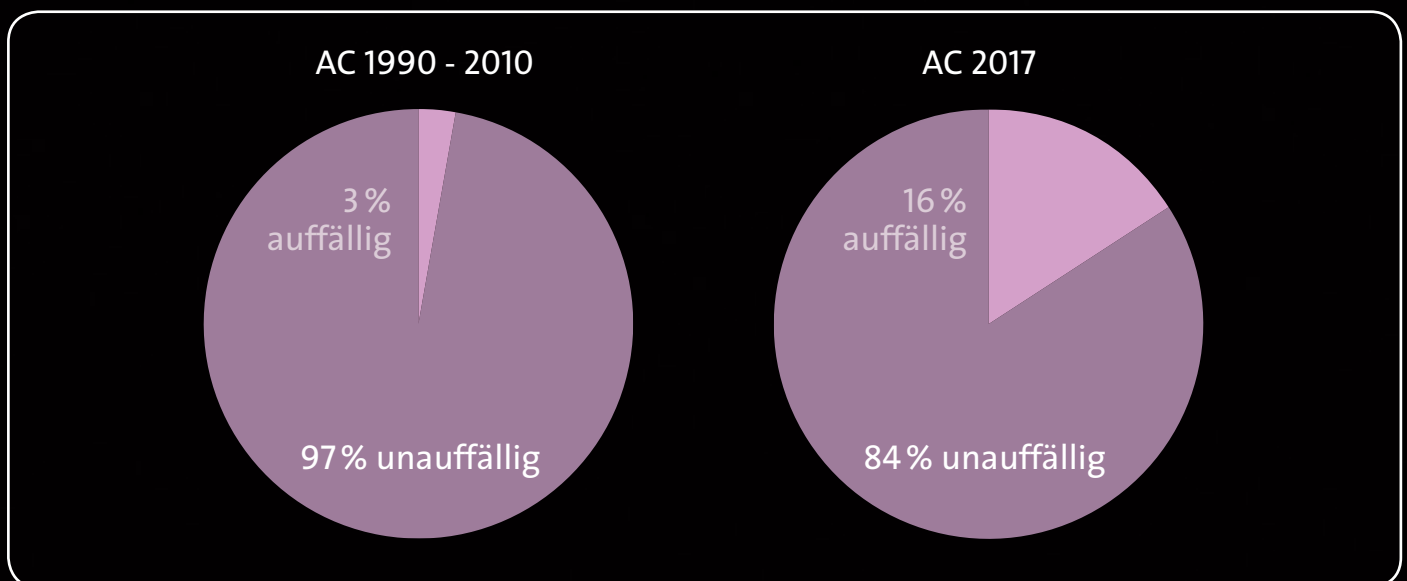
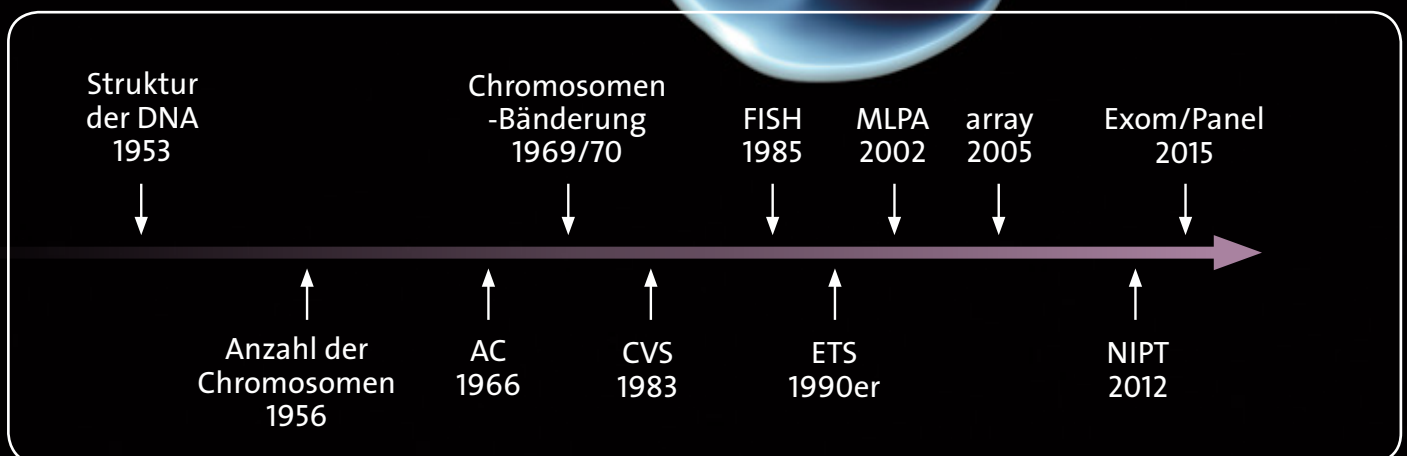
Die neuen diagnostischen Verfahren zur Abklärung möglicher genetischer Veränderungen beim Ungeborenen setzen sich bei entsprechender Indikation in der pränatalen Medizin mehr und mehr durch.

Zwei diagnostische Methoden, die array-CGH und NGS (Next Generation Sequencing) haben die Möglichkeiten in der Pränataldiagnostik grundlegend verändert. Über gut 40 Jahre war die konventionelle Karyotypisierung das Standardverfahren insbesondere zur Abklärung der Trisomie 21 (Down-Syndrom). Inzwischen lösen der Ersttrimester-Test und die Bestimmung fetaler DNA aus mütterlichem Blut (NIPT) die Fruchtwasserpunktion zur Abklärung des Risikos für die Trisomie 21 nahezu ab. Von diesen Screeningverfahren sind die diagnostischen Untersuchungsverfahren wie Chorionzottenbiopsie und Fruchtwasserpunktion jedoch klar zu trennen. Diese ergänzen, sinnvoll eingesetzt, die nicht invasiven Untersuchungsverfahren wie den Ersttrimester-Test, die Nackentransparenz-Messung und die Fehlbildungsso-nografie. Ein pathologischer Ersttrimester-Test sowie sonografisch festgestellte fetale Fehlbildungen (z. B.

Herzfehler, Skelettdysplasien oder Hirnfehlbildungen) können ein Indiz für genetisch bedingte Erkrankungen des Feten sein. Mit der konventionellen Karyotypisierung lassen sich numerische und grobstrukurelle Chromosomenveränderungen jedoch nur oberhalb einer Größe von 5 bis 8 Millionen Basenpaare feststellen. Viele krankheitsverursachende Veränderungen, die zu geistigen und körperlichen Entwicklungsstörungen, Fehlbildungen und komplexen Syndromen führen, liegen aber unterhalb dieser Auflösungsvermögen und werden durch Mikrodeletionen / Mikroduplikationen oder durch Mutationen in einzelnen Genen verursacht. Mit einer array-CGH-Diagnostik kann die Sensitivität der zytogenetischen Diagnostik um mehr als den Faktor 100 gesteigert werden und mit einer molekulargenetischen Untersuchung wie der NGS können Veränderungen auf der Ebene der Basenbausteine nachgewiesen werden.



## Entwicklung der genetischen Diagnostik



**Abbildungen:** Chromosomal auffällige Fruchtwasserbefunde vor dem Jahr 2010 (Einführung ETS) und heute



Bedingt durch die zunehmend besseren Möglichkeiten bei den nichtinvasiven pränatalen Untersuchungsverfahren nimmt die Anzahl der invasiven Untersuchungen (Chorionzottenbiopsie und Amniozentesen) stetig ab. Dabei haben sich die Indikationen für eine invasive Pränataldiagnostik geändert. War früher noch das mütterliche Alter der häufigste Grund insbesondere für die Fruchtwasserpunktion, sind es inzwischen ein auffälliger Ultraschallbefund oder ein auffälliges Ersttrimester-Screening. Entsprechend ist der Anteil der auffälligen Befunde prozentual deutlich angestiegen. Es gibt nun zunehmend mehr Fälle mit einem auffälligen Ultraschallbefund, einer erhöhten NT-Messung oder einem auffälligen Ersttrimester-Screening und einem gleichzeitig unauffälligen Chromosomenbefund. Zur Abklärung der möglichen Ursache für die Auffälligkeiten ist dann eine weiterführende genetische Diagnostik erforderlich.

### Welche Untersuchungsverfahren stehen heute zur Verfügung? Was sind die Möglichkeiten der erweiterten pränatalen Diagnostik?

Heute stehen den Patienten die nichtinvasiven Pränataltests wie z.B. der PraenaTest® aus mütterlichem Blut zur Verfügung. Mit einem Screening auf die häufigsten numerischen Chromosomenstörungen in Kombination mit dem Ersttrimester-Screening bei unauffälligem Ultraschall nehmen sie inzwischen einen wichtigen Stellenwert in der Pränataldiagnostik ein. Durch eine Chorionzottenbiopsie bzw. Amniozentese ist es möglich, darüber hinaus eine Vielzahl weiterer Veränderungen im Erbgut abzuklären. Mit der herkömmlichen Chromosomenanalyse können neben numerischen Veränderungen auch grobstrukturelle Veränderungen der Chromosomen festgestellt werden. Zur Abklärung sehr kleiner Veränderungen wie z.B. Mikrodeletionen oder -duplikationen sowie Mutationen in einzelnen Genen können zusätzlich molekulargenetische Diagnoseverfahren zum Einsatz kommen.

**Die spezifische array-CGH:** Mit ihr wird das Genom auf sehr kleine Chromosomenstück-Verluste bzw. -Zugewinne untersucht, wie dies z. B. beim Mikrodeletionssyndrom 22q11.2 (DiGeorge-Syndrom) und einer Vielzahl weiterer Mikrodeletionssyndrome der Fall ist. Häufig handelt es sich dabei um neu entstandene (de novo) Veränderungen des Erbgutes. Sofern entsprechende Gene betroffen sind bzw. in Datenbanken beschrieben sind, können sie als ursächlich für die festgestellten Ultraschallauffälligkeiten bewertet werden. In 1 bis 3 Prozent der Untersuchungen werden chromosomale Strukturveränderungen (unklassifizierte Varianten VUS) gefunden, deren klinische Signifikanz noch unklar ist. Durch eine zusätzliche Untersuchung bei den Eltern ist häufig eine Abklärung möglich. Trägt ein gesunder Elternteil die gleiche Veränderung im Erbgut, kann zumeist davon ausgegangen werden, dass die beim Kind gefundene Auffälligkeit eher keine relevante gesundheitliche Bedeutung hat.

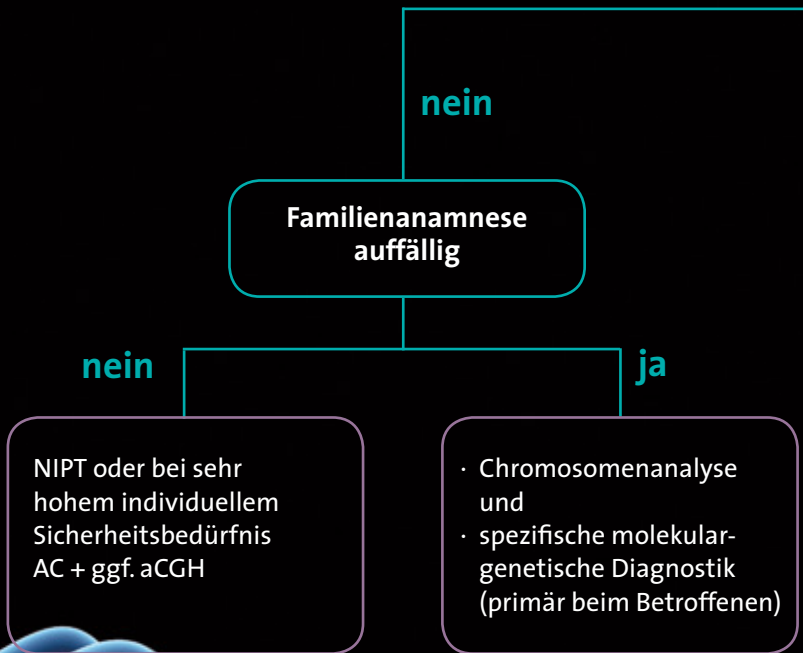
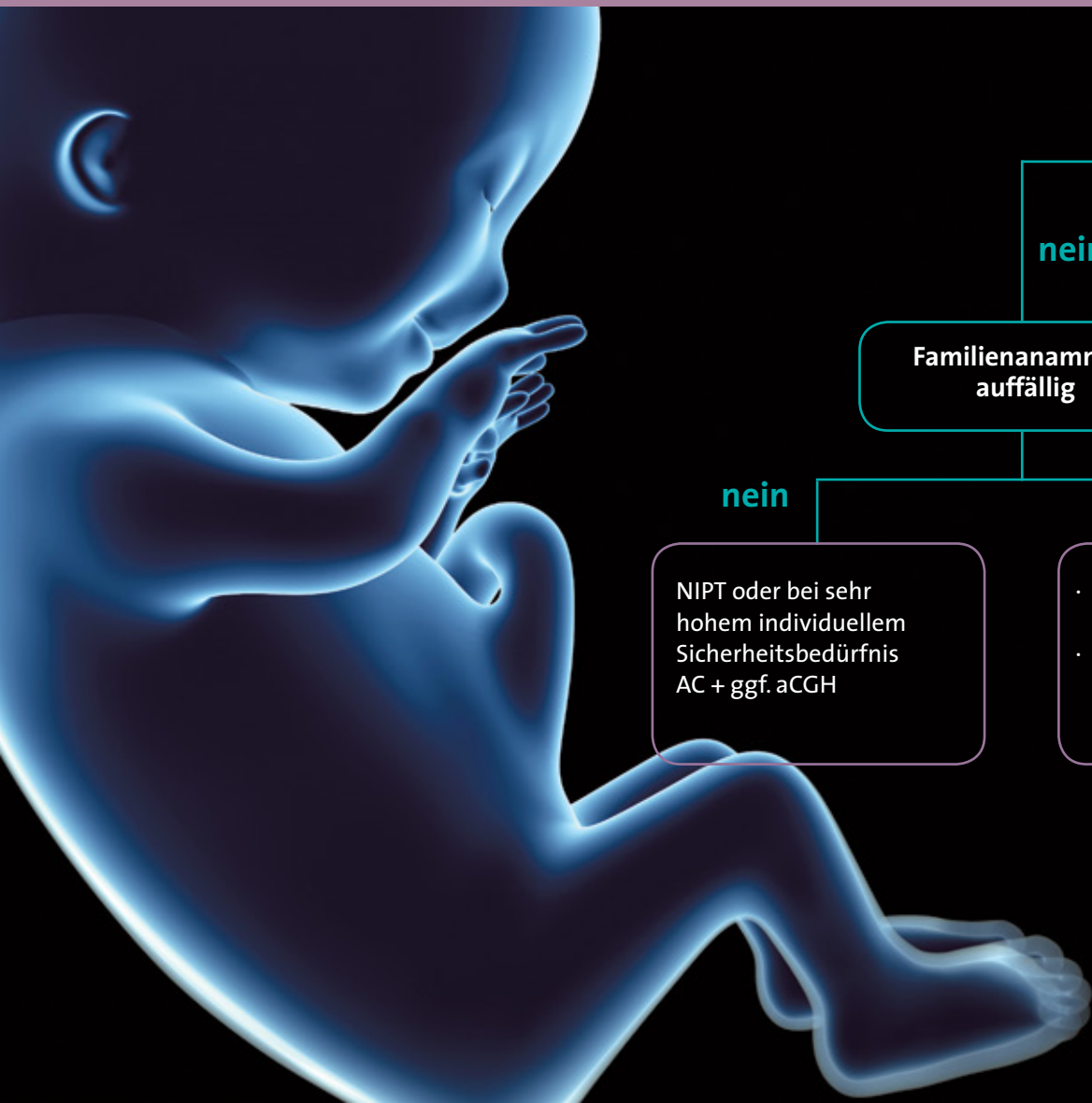
**Die Einzelgen-Analyse:** Sie dient der gezielten Identifizierung von Mutationen in den einzelnen Genen auf der Ebene der Basenbausteine. Diese Analyse kommt z.B. infrage, wenn eine familiäre, schwere Erberkrankung (z.B. Cystische Fibrose oder Spinale Muskelatrophie) abgeklärt werden soll oder der Ultraschallbefund auf einen spezifischen Gendefekt hinweisen.

**Gen-Panel-Diagnostik und Exom-Sequenzierung (Gesamt-Exom und Klinisches Exom):** Mit dieser Methode können eine Vielzahl von Genen in einem Ansatz mittels NGS untersucht werden. Diese Analysen kommen in Betracht, wenn in der Ultraschalluntersuchung schwere Fehlbildungen wie z.B. Herzfehler, Skelettdysplasien oder Hirnfehlbildungen festgestellt werden oder der Hinweis auf ein komplexes Syndrom besteht. Zur Verifizierung von Varianten bzw. pathogenen Mutationen wird hier zusätzlich auch das Blut der Eltern untersucht.

**Abbildung:** Prozentualer Anteil pathogener Auffälligkeiten in der array-CGH in Abhängigkeit vom Ultraschallbefund

Indikationen Chromosomen unauffällig	Pathogene Varianten	Unklassifizierte Varianten (VUS)
Mütterliches Alter	0,6 – 1,7%	1 – 2%
NT > 3,5 mm	5%	1 – 2%
Herzfehler, isoliert	3,4%	1 – 3%
Herzfehler, plus weitere Fehlbildungen	9,3%	1 – 3%
Fehlbildungen in mehr als zwei Organsystemen	9,1%	1 – 3%
Holoprosenzephalie Hypoplastisches Kleinhirn Skelettale Auffälligkeiten	> 10%	1 – 3%

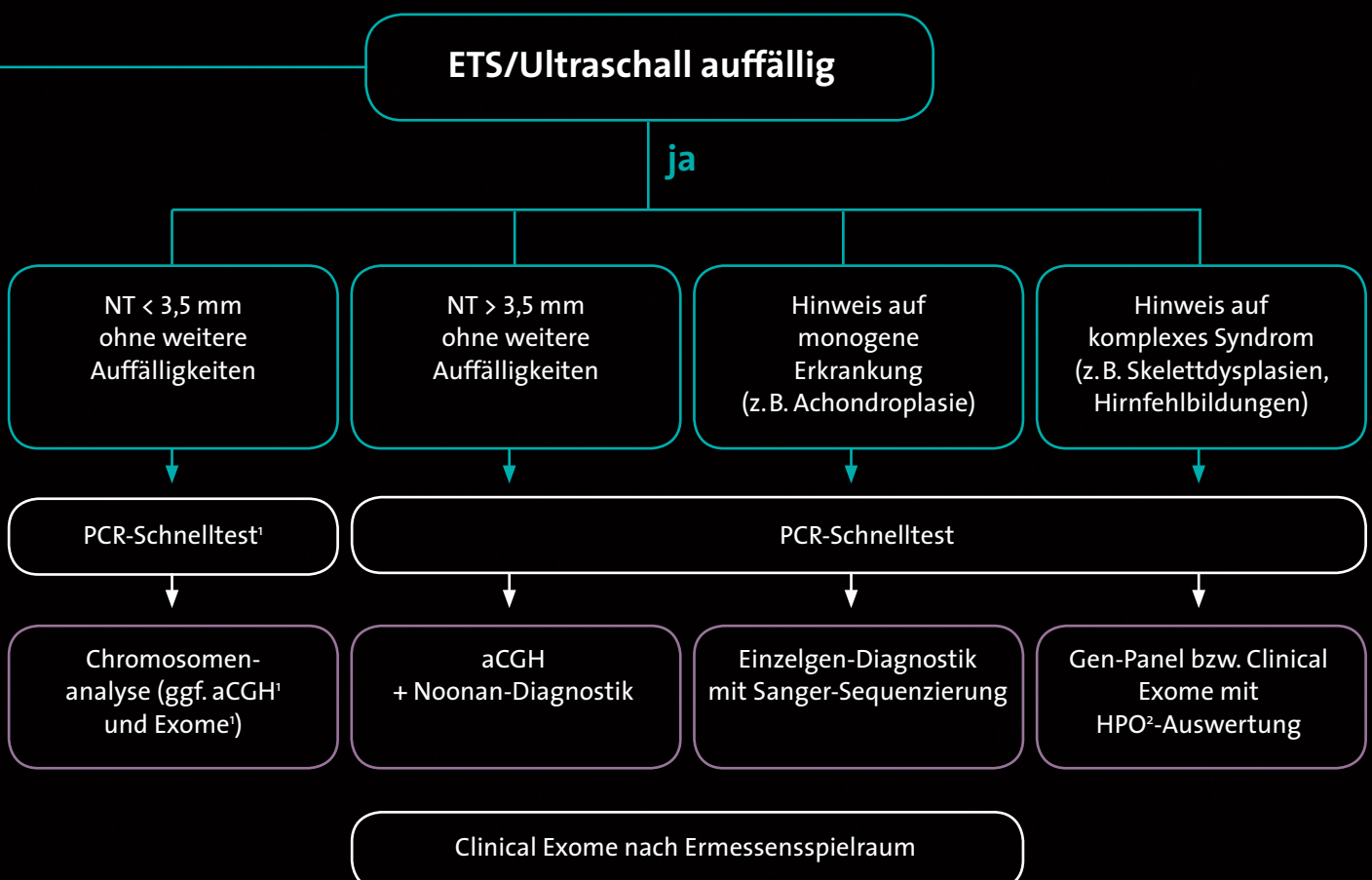
Quellen: Callaway et al., 2014; de Wit et al., 2014; Grande et al., 2015; Grati et al., 2015; Jansen et al., 2015; Shaffer et al., 2012; Wapner et al., 2012



## Wann ist welche Untersuchung sinnvoll?

Untersuchungen zeigen, dass bei unauffälligem Karyotyp in der herkömmlichen Chromosomenanalyse und gleichzeitig auffälligem Ultraschallbefund in 5 bis 10% der Fälle eine als pathogen einzustufende Auffälligkeit durch die array-CGH gefunden wird. Die Wahrscheinlichkeit der Identifikation einer klinisch signifikanten array-CGH-Auffälligkeit ist dabei abhängig vom jeweiligen Ultraschallbefund. So werden bei einzelnen Fehlbildungen in 5,6% der Fälle und bei Fehlbildungen in zwei oder mehr Organsystemen in 9,1% der Fälle signifikante Auffälligkeiten durch die array-CGH gefunden. Besonders hohe Detektionsraten sind für Holo-prosenzephalie, hypoplastisches Kleinhirn und für skelettale Auffälligkeiten beschrieben.

Welches der verschiedenen vorgeburtlichen Untersuchungsverfahren gewählt wird, hängt sehr von der Indikation, der Familienanamnese, den Auffälligkeiten im Ultraschall, aber auch vom individuellen Sicherheitsbedürfnis der werdenden Eltern ab. Die genaue Erhebung der Familienanamnese ist extrem wichtig und kann richtungsweisend sein. Vor einer weiterführenden Pränataldiagnostik mit array-CGH oder Gen-Panel ist eine ausführliche genetische Beratung und Aufklärung der Patientin/der Familie über Grenzen und Möglichkeiten der einzelnen Verfahren grundsätzlich zu empfehlen. Diese Beratung wird von den Ärzten am Genetikum angeboten.



1) Selbstzahlerleistung; 2) Human Phenotype Ontology



## Indikationen und Kosten

Eine Indikation für Gen-Panel-Untersuchungen mittels NGS als auch gezielte Mikrodeletions- und Mikroduplikationsanalysen ist bei einem auffälligen Ultraschall gegeben:

- mit NT > 3,5 mm bzw. > 99. Perzentile und/oder
- bei Fehlbildungen, z. B. Herzfehlern, Skelettdysplasien, Hirnfehlbildungen, komplexen Syndromen.

Bei gegebener Indikation ist eine Abrechnung mit den gesetzlichen Krankenkassen möglich im Rahmen des EBM.

## Erweiterte Pränataldiagnostik: So gehen wir vor

Wir bieten nach Chorionzottenbiopsie und Amniozentese folgendes Procedere an, um möglichst schnell eine Diagnose für Ihre Patientinnen zu erhalten:

- Primär wird ein PCR-Schnelltest durchgeführt, parallel werden Kulturen aus Fruchtwasserzellen bzw. Chorionzottengewebe angelegt.
- Ein auffälliger Schnelltest wird grundsätzlich mit einer konventionellen Chromosomenanalyse bestätigt.
- Bei einem unauffälligen Schnelltest wird ein spezifischer array zur Abklärung von Mikrodeletionen/-duplikationen sowie eine Chromosomenanalyse zum Ausschluss von chromosomalen Mosaiken durchgeführt. Parallel dazu erfolgt zur Abklärung von monogenen Erkrankungen eine Gen-Panel-Analyse nach HPO (Human Phenotype Ontology) mittels NGS.
- Zur Verifizierung von Varianten bzw. pathogenen Mutationen benötigen wir zusätzlich je 2 ml EDTA- und Heparin-Blut der Eltern, das möglichst zeitgleich mit der CVS/AC zugesandt werden sollte bzw. im Rahmen einer genetischen Beratung bei uns am Genetikum entnommen wird.

Die Untersuchungsdauer der NGS-Analysen beträgt je nach Material und Fragestellung ca. 4 bis 8 Wochen. Bei klinisch eindeutigen Syndromen liegen die Ergebnisse nach 4 bis 10 Arbeitstagen vor.





## Gynäkologie

# Pränatale NGS-Panel-Untersuchung bei fetalem Akinesiesyndrom

Autorin: Dr. Silke Hartmann

***Neben exogenen oder maternalen Ursachen können dem fetalen Akinesiesyndrom unterschiedlichste genetisch bedingte Erkrankungen zugrunde liegen. Im hier geschilderten Fall waren RYR1-Mutationen ursächlich, die mittels pränataler NGS-Panel-Untersuchung gefunden wurden.***

Die Ratsuchende (Gravida I Para 0) stellte sich in der 26. Schwangerschaftswoche vor, da gegen Ende des zweiten Trimenons eine fetale Erkrankung aus dem Formenkreis des fetalen Akinesiesyndroms (sonografisch Bewegungsarmut, permanente Überstreckung aller Extremitäten, Polyhydramnion bei nicht darstellbarem Magen, Unterentwicklung des Brustkorbes) vermutet wurde. Trotz der fortgeschrittenen Schwangerschaft wünschten die Eltern weitere differential-diagnostische Untersuchungen. Sie erwarteten sich davon eine zusätzliche Entscheidungshilfe bezüglich einer intensivierten medizinischen Betreuung des Kindes nach der Geburt. Nach termingerechter Spontangeburt wurde die neugeborene Tochter intubiert und wiederholt reanimiert, sie verstarb aber schließlich im Alter von wenigen Stunden.

## Die genetische Untersuchung

Aus kindlichem Erbmaterial wurde pränatal neben der genetischen Basisdiagnostik mit unauffälligem Chromosomensatz zusätzlich ein NGS-Muskelpanel mit Fokus der Auswertung auf kongenitale Myopathien durchgeführt. Dabei wurden zwei compound-hetero-zygote Mutationen im RYR1-Gen gefunden: eine Deletion von 20 Basenpaaren (c.13013\_13032del20) sowie eine als pathogen bekannte Missense Mutation (c.14928C>G; p. Phe-4976Leu).

## Folgen von RYR1-Gen-Mutationen

Das RYR1-Gen kodiert für den Ryanodin-Rezeptor 1. Dieser spielt über die Regulation des intrazellulären Kalzium-Ionen-Transportes für Kontraktionen von Skelettmuskelzellen eine entscheidende Rolle.

RYR1-Genveränderungen bedingen unterschiedliche Krankheitsbilder, die - je nach Art der Veränderungen - autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbt werden können. Nach ihren klinischen Merkmalen bzw. den distinkten Auf-



fälligkeiten in der Muskelbiopsie werden verschiedene Erkrankungsentitäten zusammengefasst, die u. a. auf RYR1-Genveränderungen zurückgeführt werden können. Dazu zählen die Central-Core-Disease als auch die Multi-Mini-Core-Disease sowie die CNMDU1 (Congenital neuromuscular disorder with uniform type 1 fiber).

Mittlerweile wurden verschiedene RYR1-Mutationen auch in Zusammenhang mit schwerwiegenden frühkindlichen und teils vorgeburtlich auffälligen Muskelerkrankungen im Sinne einer fetalen Bewegungsarmut beschrieben. Wiederholt wurde dabei – wie in dem vorliegenden Fall – die Kombination einer Mutation, die zu einer praktisch fehlenden Expression des RYR1-Rezeptors von diesem Allel führt, mit dem Vorliegen einer Missense Veränderung auf dem zweiten Allel genannt.

Bei der Beurteilung der Pathogenität der einzelnen RYR1-Genveränderungen ist u. a. zu bedenken, dass (aufgrund der speziellen Wirkungsweise des Ryanodin- Rezeptors 1) Mutationen, die heterozygot zu einem kompletten Ausfall der Proteinexpression führen, unter Umständen weniger schwerwiegend sind (funktionsfähige Rezeptoren werden vom anderen Allel exprimiert) als Missense Mutationen mit Veränderung der Proteinkonfiguration und somit einer veränderten Rezeptorfunktion

(bedingend einen kontinuierlichen Abfluss von Kalzium ins Zytoplasma im Sinne eines leckenden Ionenkanals mit der Folge von unzureichenden Muskelkontraktionen im Bedarfsfall). Dies erklärt klinisch schwerwiegende Auswirkungen der Kombination einer Funktionsverlust-Mutation mit einer Missense Mutation auf dem anderen Allel.

### Bedeutung für die Eltern und weitere Schwangerschaften

Für die Eltern als heterozygote Träger besteht ein Risiko für eine maligne Hyperthermie. Das Wiederholungsrisiko bei weiteren Schwangerschaften ist jeweils auf 25 % einzuschätzen. Optionen bezüglich spezieller vorgeburtlicher Untersuchungen bzw. die Möglichkeit der Inanspruchnahme einer Präimplantationsdiagnostik wurden mit dem Paar besprochen.

### Mehr Infos

Mehr Informationen zum Thema Veränderungen im RYR1-Gen und damit assoziierte Krankheitsbilder finden Sie in der Infothek auf der [genetikum-Webseite](http://genetikum.de) [www.genetikum.de](http://www.genetikum.de)

## Das fetale Akinesiesyndrom (FAS): Symptome, Ursachen, Diagnostik

**Als „fetales Akinesiesyndrom“** bezeichnet man eine Gruppe von Erkrankungen, denen eine bereits vorgeburtlich manifeste Bewegungsarmut als Teilsymptom gemeinsam ist. Trotz unterschiedlicher Krankheitsursachen zeigen sich in der Folge ähnliche Auffälligkeiten, wie z.B. ein Polyhydramnion bei Schluckstörung sowie Gelenkkontraktionen und eine kurze Nabelschnur aufgrund der mangelhaften Beweglichkeit des Feten. Somit bezeichnet beispielsweise der in diesem Zusammenhang gerne verwendete Begriff „Pena-Shokeir-Syndrom“ oder „Syndrom der fetalen Akinesiesequenz“ letztendlich einen gemeinsamen Endpfad von sekundären Symptomen bei bewegungsarmen Feten. Dadurch wird ein einheitliches Krankheitsbild vorgetäuscht. Real liegen dem fetalen Akinesiesyndrom jedoch neben exogenen oder maternalen Ursachen (z.B. Myasthenie, Uterusfehlbildungen, ischämische Schäden während der embryonalen Entwicklung, ZNS-Schädigungen durch toxische oder infektiöse Einflüsse) unterschiedlichste genetisch bedingte Erkrankungen zugrunde.

**Das genetisch bedingte FAS** kann grob in drei Gruppen unterteilt werden: 1. Primäre Erkrankungen des Nervensystems, z.B. ZNS-Fehlbildungen oder Motoneuronerkrankungen, insbesondere die schwere Verlaufsform einer Spinalen Muskelatrophie. 2. Primäre Erkrankungen des Muskels i.S.e.

kongenitalen Myopathie oder einer kongenitalen Myasthenie. 3. Primäre Bindegewebserkrankungen, z.B. die diastrophe Dysplasie oder das Beals-Hecht-Syndrom.

### **Die Differentialdiagnostik bei pränatalem FAS:**

Eine genetische Basisdiagnostik mit Chromosomenanalyse und array-CGH sollte prinzipiell vorgeschlagen werden. Aufgrund der Informationen, die vorgeburtlich gewonnen werden können (welche Gelenke sind betroffen? ZNS-Fehlbildungen? Weitere organische Fehlbildungen? Zeitgerechte Entwicklung? Klinische Auffälligkeiten der Eltern? Auffällige Familienanamnese?), wird beurteilt, ob am ehesten eine syndromale Erkrankung oder eine umschriebene ZNS- oder Muskelerkrankung erwartet wird. Mittels der Next-Generation-Sequencing-Verfahren besteht die Möglichkeit, für die weitere Diagnostik eine Genauswahl entsprechend der individuellen Symptomatik zusammenzustellen und auszuwerten.

Gerade bei der vorgeburtlichen Anwendung erweiterter genetischer Untersuchungsverfahren muss mit den betroffenen Eltern jedoch zwingend vorab die Möglichkeit der Generierung unklarer Befunde besprochen werden. Das weitere Vorgehen wird entsprechend der persönlichen Einstellung bzw. dem Aufklärungsbedürfnis der Schwangeren gestaltet.



## Neurologie

# Gangstörung, Fuß- und Zehenheberparese mit erblicher Ursache

Autorin: Dr. Anna Lena Burgemeister

***Alle Symptome unter einem Hut und Klarheit für den Patienten: Bei einer Erkrankung mit Beteiligung des ersten und zweiten Motoneurons konnte im Rahmen einer Gen-Panel-Analyse eine gemeinsame erbliche Ursache durch Nachweis einer BSCL2-Mutation gesichert werden.***

In unserer genetischen Sprechstunde stellte sich ein 43-jähriger Patient zur Abklärung einer langsam fortschreitenden, beidseitigen Fuß- und Zehenheberparese, Gangstörung und mild ausgeprägter Spastik der Beine sowie bestehender Hohlfüße vor. Erste Symptome waren mit Anfang 20 aufgetreten. Die Gehstrecke war im Wesentlichen unbeeinträchtigt, der Patient klagte aber über intermittierendes Brennen, Kribbeln und Taubheit der Fußsohlen.

Klinisch-neurologisch fand sich zum Vorstellungszeitpunkt eine spastische Tonuserhöhung beider Beine mit gesteigerten Muskeleigenreflexen (MER) und erschöpflichen Fußkloni als Zeichen einer Beeinträchtigung des ersten Motoneurons. Zusätzlich war jedoch auch eine Beteiligung des zweiten Motoneurons gegeben bei schlaffen Muskelatrophien und -paresen im Bereich der Füße und Unterschenkel.

## Hinweise im Stammbaum des Patienten

Beim Vater war seit der Jugend eine Neuropathie bekannt mit Storchenbeinen, Hohlfüßen und Atrophien sowie Paresen im Bereich der kleinen Fuß-, Hand-, Unterarm- und Unterschenkelmuskeln. Eine Cousine des Vaters hatte einen ausgeprägten Muskelschwund an den Händen. Von den dazwischenliegenden Angehörigen waren zumindest keine offensichtlichen neurologischen Beschwerden bekannt.

## Genetische Diagnostik

Im Rahmen einer Stufendiagnostik wurde als häufigste Ursache einer hereditären Polyneuropathie (Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung CMT 1, HMSN1A) zunächst eine Deletion bzw. Duplikation im PMP22-Gen ausgeschlossen. Im zweiten Schritt erfolgte eine Gen-Panel-Analyse „Neuropathien“. Da der Umfang der Gen-Panel-Analyse nach Kassenvorgaben auf < 25 kb eingeschränkt ist, wurde eine Auswahl an Genen getroffen, die die klinische Symptomatik am besten erklären. Besonderes Augenmerk galt hier den Genen, die sowohl mit



dem klinischen Bild einer CMT wie auch einer Spastik assoziiert sind. Passend zur klinischen Symptomatik konnte im BSCL2-Gen die heterozygote (auf einer von beiden Genkopien liegende) Mutation c.263A>G, p.Asn88Ser nachgewiesen werden.

### BSCL2-assoziierte neurologische Erkrankungen

BSCL2-Genveränderungen führen zu einem breiten Spektrum an neurologischen Erkrankungen. Erste Beschwerden können von der ersten bis zur siebten Lebens-Dekade auftreten, im Mittel um das 20. Lebensjahr herum. Die Erkrankung schreitet zumeist nur langsam fort. Beeinträchtigungen des ersten Motoneurons führen z.B. zu Gangstörungen mit Pyramidenbahnzeichen wie milde bis schwere Spastik, gesteigerte Reflexe an den Beinen und variabel auch Babinski-Zeichen. Beeinträchtigungen des zweiten Motoneurons führen zu einer Muskelatrophie der Peronealmuskeln und der kleinen Handmuskeln, häufig einseitig. Oft tritt ein Hohlfuß auf. Die Sensibilität ist zumeist intakt bis auf das Vibrationsempfinden (Pallästhesie). Im BSCL2-Gen findet sich häufig eine der beiden

hot spot Mutationen heterozygot: p.Asn88Ser oder p.Ser90Leu. Die Erkrankung folgt dem autosomal-dominanten Erbgang. Da jeweils eine der beiden Genkopien an die Nachkommen weitergegeben wird, beträgt die Vererbungswahrscheinlichkeit 50%. Ob und wenn ja, welche Beschwerden im Lebensverlauf auftreten, lässt sich nicht vorhersagen.

### Bedeutung für den Patienten und seine Familie

Klinisch lag bei unserem Patienten somit höchstwahrscheinlich eine komplizierte hereditäre spastische Paraparese infolge der BSCL2-Mutation vor. Durch die genetische Diagnosesicherung konnte die klinische Symptomatik erklärt werden und der Verdacht auf ein mögliches zweites, zerebrales Krankheitsgeschehen neben der peripheren Polyneuropathie ausgeräumt werden. Da eine ursächliche Behandlung leider nicht möglich ist, steht die Physiotherapie im Vordergrund, ggf. kann auch eine orthopädische Behandlung und die Versorgung mit speziellen Schuhen und Orthesen nützlich sein. Jährliche neurologische Verlaufskontrollen sind zu empfehlen sowie die

Vermeidung neurotoxischer Medikamente. Ferner besteht die Möglichkeit, sich im CMT-Register einzutragen. Es ist davon auszugehen, dass im Falle unseres Patienten die Mutation aus der vä-

terlichen Linie vererbt wurde. Eine genetische Beratung und Diagnostik ist bei den Betroffenen zu empfehlen und auch prädiktiv bei den gesunden erwachsenen Angehörigen möglich.

## Eine Mutation – sechs Subtypen

Anhand der unterschiedlichen Ausprägung von neurologischen Symptomen wurden im Rahmen einer großen Studie an Trägern der Mutation p.Asn88Ser – einer der häufigsten ursächlichen Mutationen bei BSCL2-assoziierten neurologischen Erkrankungen – sechs Subtypen definiert.

**Bei Subtyp 1** (weder klinische Zeichen noch Symptome) und **Subtyp 2** (klinische Zeichen, aber keine Symptome) sind die Mutationsträger beschwerdefrei (ca. 25 % der Fälle).

**Subtyp 3** stellt sich klinisch wie eine distale hereditäre motorische Neuropathie (dHMN) Typ V dar. Im Vordergrund stehen hier Muskelatrophien und Paresen der kleinen Handmuskeln.

**Beim Subtyp 4** liegt ein Silver-Syndrom-Phänotyp vor mit variabel ausgeprägten Muskelatrophien der kleinen Handmuskeln, variabler Spastik der Beine und anderen Zeichen einer Pyramidenbahnstörung.

**Subtyp 5** entspricht dem Phänotyp einer hereditären motorisch-sensiblen Neuropathie Typ II (HMSN, auch CMT 2 genannt). Es finden sich distale Muskelatrophien und Paresen der unteren Extremität und geringer auch der oberen Extremität bei normalem Muskeltonus und allenfalls leicht gesteigerten Reflexen.

**Subtyp 6** entspricht klinisch dem Bild der hereditären spastischen Paraplegie (HSP). Atrophien der kleinen Handmuskeln liegen nicht vor, aber eine spastische Paraparese der unteren Extremität. Bei der komplizierten hereditären spastischen Paraparese liegen zusätzlich zur Spastik auch Muskelatrophien der distalen Beinmuskulatur vor und/oder pathologische Nervenleitgeschwindigkeiten in der Elektrophysiologie. Diese Erkrankungsgruppe kann diagnostisch auch als eine hereditäre motorisch-sensible Neuropathie Typ V (HMSN Typ V) eingeordnet werden. Träger der Mutation p.Asn88Ser bleiben zumeist gehfähig und aktiv bis ins Alter (nach Auer-Grumbach et al., 2005).

## DREI FÄLLE AUS DER PRAXIS FALLBEISPIEL 3



### Pädiatrie

# Familiäres Mittelmeerfieber – als Folge einer Veränderung des MEFV-Gens

Autorin: Dr. Alina Henn

***Die Erkrankung tritt typischerweise erstmals im Kindes- oder Jugendalter auf. Molekulargenetisch kann sie in 80% der Fälle gesichert werden. Eine Therapie des familiären Mittelmeerfiebers ist möglich.***

Die 5-jährige Ilka wird von ihren besorgten Eltern in der genetischen Sprechstunde vorgestellt. Seit dem Alter von zwei Jahren leidet das Kind unter Bauchschmerz-Episoden. Zunächst wurden die Schmerzen als psychogen eingeordnet, doch ab dem vierten Lebensjahr kam Fieber dazu. Dieses lag immer bei ca. 39 °C und bestand einen bis maximal zwei Tage. Ausschläge, Gelenkschwellungen oder Aphthen traten laut den Eltern nicht auf. Es konnte jeweils kein Fokus für das Fieber ausgemacht werden. Verdauungsbeschwerden hatte das Mädchen, abgesehen von gelegentlichen leichten Verstopfungen, nicht.

Bei der Familienanamnese berichtete Ilkas Mutter, dass sie und ihr Ehemann aus der Türkei stammen und nicht miteinander verwandt sind. Sie haben noch einen 7-jährigen, bisher immer gesunden Sohn. Ein Onkel väterlicherseits von Ilka muss aufgrund

einer Niereninsuffizienz dialysiert werden, ansonsten ist die weitere Familiengeschichte unauffällig. In der körperlichen Untersuchung zeigt sich ein aufgewecktes freundlich zugewandtes Mädchen. Es sind keine Haut- oder Schleimhautauffälligkeiten oder sonstigen Besonderheiten festzustellen.

### Erster Verdacht, erste Diagnose

Aufgrund der beschriebenen Symptome und der Herkunft der Eltern aus der Türkei bestand der Verdacht auf das familiäre Mittelmeerfieber. Zur Abklärung erfolgte zunächst eine Analyse des MEFV-Gens mittels Sanger-Sequenzierung. Bei der molekulargenetischen Untersuchung zeigten sich bei Ilka zwei Veränderungen in heterozygoter Form: c.2080A>G (p.Met694Val) und c.2282G>A (p.Arg761His) im MEFV-Gen. Beide Veränderungen sind in der Literatur als krankheitsverursachend bekannt. Allerdings lässt sich methodisch bedingt nicht feststellen, ob beide Veränderungen auf demselben Allel (Genkopie) liegen oder auf zwei unterschiedlichen. Somit macht dieser molekulargenetische Befund die Diagnose eines Mittelmeerfiebers



bei Ilka sehr wahrscheinlich, kann sie aber noch nicht beweisen. Hierfür muss eine Untersuchung von Angehörigen, am besten der Eltern erfolgen (Segregationsanalyse).

### Untersuchung der Eltern

Bei Ilkas Mutter konnte die Veränderung c.2080A>G (p.Met694Val) und bei Ilkas Vater die Veränderung c.2282G>A (p.Arg761His), jeweils heterozygot nachgewiesen werden. Somit war bewiesen, dass Ilka die Veränderungen von jeweils einem Elternteil geerbt hatte und diese somit auf unterschiedlichen Allelen (compound heterozygot) vorliegen müssen. Demzufolge konnte das familiäre Mittelmeerfieber bei Ilka auch molekulargenetisch gesichert werden. Die Erkrankung wird zumeist, so wie bei Ilka, autosomal-rezessiv vererbt, allerdings sind auch Fälle von autosomal-dominantem Erbgang beschrieben. Insbesondere für die bei Ilka und ihrer Mutter gefundene Veränderung c.2080A>G (p.Met694Val) ist bekannt, dass auch Beschwerden ohne den Nachweis einer zweiten Veränderung im MEFV-Gen auftreten können, meist dann in milderer Form. Daher wurde den Eltern ebenfalls eine Vorstellung bei einem Rheumatologen empfohlen.

### Mögliche Therapie

Eine molekulargenetische Sicherung des familiären Mittelmeerfiebers ist nur in ca. 80% der Fälle möglich. Besteht der klinische Verdacht auf die Erkrankung, gelingt aber kein Nachweis oder nur der Nachweis einer Mutation im MEFV-Gen, so kann dennoch ein Therapievorschlag mit Colchicin erfolgen. Neben dieser Standardtherapie werden auch weitere Medikamente auf ihre Wirksamkeit hin untersucht.

In einer im Mai 2018 erschienen Studie wurde die Wirkung des monoklonalen Antikörpers Canakinumab unter anderem für Colchicin-resistente Fälle des familiären Mittelmeerfiebers nachgewiesen. Unter der Colchicin-Therapie zeigten sich bei Ilka keine Fieberschübe mehr und die weitere Entwicklung verlief völlig unauffällig. Auch mit der täglichen Medikamenteneinnahme, die lebenslang fortgesetzt werden muss, kommt das Mädchen gut zurecht.





## Was ist das familiäre Mittelmeerfieber?

Die schubweise auftretende Polyserositis (Entzündung der serösen Häute von mehreren Körperhöhlen) tritt gehäuft im Mittelmeerraum, insbesondere in Nordafrika, der Türkei und Armenien auf. Typischerweise beginnen die Schübe im Kindes- oder Jugendalter, es kommt dabei zu Gelenk-, Bauch- und Brustschmerzen. Die Abstände zwischen den Schüben sind unregelmäßig. Das Fieber hält in der Regel zwei bis drei Tage an. Üblicherweise bestehen eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und erhöhte CRP-Werte in der Blutprobe. Zwischen den Schüben sind die Betroffenen symptomfrei. Als Langzeitkomplikation kann eine Amyloidose auftreten, die zu einer Niereninsuffizienz oder Schädigung von anderen Organen führt.

### **genetikum: Gen-Panels und Leistungen**

Unser laufend erweitertes und aktualisiertes Leistungsverzeichnis sehen Sie unter: [www.genetikum.de/genpanel](http://www.genetikum.de/genpanel)

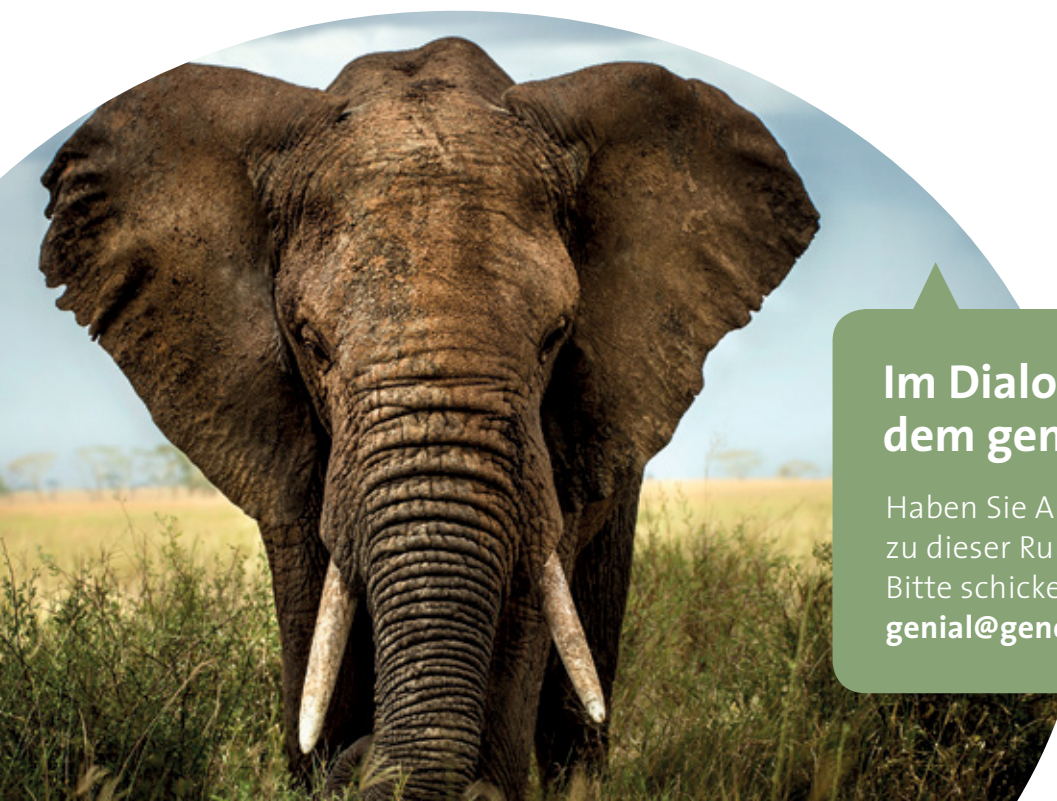
# Hätten Sie's gewusst? Fragen & Antworten zur Genetik

## Warum bekommen Elefanten selten Krebs?

Trotz langer Lebensdauer und großer Körpermasse erkranken Elefanten viel seltener an Krebs als zu erwarten wäre. Frühere Untersuchungen haben ergeben, dass das Tumorsuppressor-Gen p53 bei den Dickhäutern, anders als beim Menschen, nicht nur doppelt (zwei Genkopien), sondern in 20 Kopien vorliegt. Schon dies verbessert die Reaktion auf irreparable DNA-Schäden: Das Selbstmordprogramm der betroffenen Zelle (Apoptose) wird aktiviert, bevor diese sich zur Krebszelle entwickeln kann. Genetiker haben nun eine weitere Besonderheit entdeckt: In den Genomen von 53 Säugetierarten fanden sie bei der Seekuh, dem Klippschliefer und dem Elefan-

ten sieben bis elf Kopien des LIF-Gens, in den anderen untersuchten Arten war es jeweils nur zwei Genkopien. Bei Seekuh und Klippschliefer sind diese Pseudogene funktionslos, beim Elefanten jedoch funktioniert die Genvariante LIF6 als Genschalter: Die Zellen reagieren noch einmal empfindlicher auf eine DNA-Schädigung und lösen noch schneller die Apoptose aus. Nachdem die Forscher das entdeckte Gen von Elefantenzellen ins Genom von Mäusen transferiert hatten, reagierten die Zellen der Mäuse genauso schnell auf DNA-Schäden wie die Zellen der Elefanten. Möglicherweise lässt sich aus dieser Entdeckung eine Krebsprävention entwickeln.

*Quelle: Vazquez J. M. et al. (2018): A zombie LIF gene in elephants is upregulated by TP53 to induce apoptosis in response to DNA damage. In: Cell Reports.*



### Im Dialog mit dem Genetikum



Haben Sie Anregungen oder Fragen  
zu dieser Rubrik?

Bitte schicken Sie uns eine E-Mail an:  
[genial@genetikum.de](mailto:genial@genetikum.de)



## Wie komplex ist das Weizenerbgut?

Als Grundnahrungsmittel für mehr als ein Drittel der Weltbevölkerung spielt der Brot- oder Weichweizen (*Triticum aestivum*) eine zentrale Rolle in der Welternährung. Mit 107.891 Genen ist sein Genom besonders komplex. Zum Vergleich: Das menschliche Erbgut enthält nur etwa 20.000 Gene. Während das Erbgut von Reis, Mais und Gerste bereits entschlüsselt wurde, ist es erst jetzt einer Gruppe von mehr als 200 Forschern aus 73 Einrichtungen in 20 Ländern gelungen, das Weizengenom zu knacken. Nach 13-jähriger Forschung hat das International Wheat Genome Sequencing Consortium (IWGSC) nun die Ergebnisse veröffentlicht. Die Forscher erhoffen sich davon eine Verbesserung der Welternährung, denn die Gene, die für landwirtschaftlich bedeutsame Eigenschaften kodieren, können nun schneller identifiziert werden. Dadurch lassen sich in Zukunft möglicherweise gezielt ertragsreichere Varianten züchten. Auch die Produktion von Sorten, die besser an den Klimawandel angepasst sind, ist denkbar. Gluten-Allergiker können darauf hoffen, dass auch die an Allergien beteiligten Gene identifiziert werden.

**Quelle: *The International Wheat Genome Sequencing Consortium (IWGSC): Shifting the limits in wheat research and breeding using a fully annotated reference genome (2018). In: Science.***

## Welche Funktion hat die „Junk-DNA“?

Nur etwa zwei Prozent unseres Erbgutes sind proteinkodierende Gene, bei 98% handelt es sich um Genfragmente, Kopien oder DNA-Abschnitte mit teils unbekannter Funktion. Lange Zeit wurde dieser große Anteil unseres Genoms als funktionsloser DNA-Müll oder Junk-DNA bezeichnet. Inzwischen weiß man jedoch, dass er eine essenzielle Aufgabe hat: Er enthält Millionen molekularer Schalter, die unsere Gene an- und abschalten. Diese sogenannten Enhancer liegen im DNA-Strang meist weit weg von ihren Genen. Wie sie miteinander kommunizieren war bisher rätselhaft. Nun aber konnten Forscher beobachten, wie die Kommunikation funktioniert. Dafür wurden Enhancer und ihr jeweiliges Ziel-Gen mit drei verschiedenen Fluoreszenzstoffen markiert. Es zeigte sich, dass sich

Enhancer und Gen im Zellkern durch Schleifenbildung und Krümmung des DNA-Strangs annähern. Sobald die Distanz nur noch ca. 340 Nanometer beträgt, wird das Gen angeschaltet und die Transkription beginnt. Entfernt sich der Schalter wieder, stoppt die Genaktivität. Bei vielen Krankheiten spielen ein falsches Timing oder das Fehlen der Interaktion von Enhancern und ihren Genen eine wichtige Rolle.

**Quelle: *Chen H. et al. (2018): Dynamic interplay between enhancer-promoter topology and gene activity. In: Nature Genetics.***

## Was ist das Struwelpeter-Syndrom?

Kinderhaare zu kämmen erfordert zwar oft Geduld und Nerven, doch zumeist können Knoten und Verfilzungen gelöst werden. Nicht so beim Struwelpeter-Syndrom: Die extrem krausen, trockenen Haare der betroffenen Kinder lassen sich nicht bändigen. Meist sind sie hellblond und haben einen charakteristischen Glanz. Ein Forscherteam der Universitäten Bonn und Toulouse hat nun drei Gene gefunden, die in Zusammenhang mit dieser Haaranomalie stehen. PADI3 und TGM3 kodieren für Enzyme und TCHH für ein wichtiges Protein im Haarschaft. TCHH-Proteine sind über sehr feine Hornfäden miteinander vernetzt und bilden die Form und Struktur des Haares. Das von PADI3 kodierte Enzym beeinflusst die Anlagerung der Hornfilamente. Ist eines der drei Gene nicht funktionell, verändern sich Stabilität und Struktur der Haare. Die Diagnose „unkämmbare Haare“ kann nun also molekulargenetisch gesichert und den Eltern betroffener Kinder können damit Sorgen erspart werden. Denn anders als einige andere Haaranomalien tritt das Struwelpeter-Syndrom in der Regel ohne weitere gesundheitliche Beeinträchtigungen auf. Auch werden die Haare im Erwachsenenalter meist besser kämmbar.

**Quelle: *Basmanav Ünal et al. (2016): Mutations in three genes encoding proteins involved in hair shaft formation cause uncombable hair syndrome. In: Am J Hum Genet.***

## NEUES AUS WISSENSCHAFT UND FORSCHUNG

### SIX2-Haploinsuffizienz Wiedererkennbarer Phänotyp

In ihrer Publikation beschreibt Dr. Alina Henn, Ärztin und genetische Beraterin am genetikum, einen wiedererkennbaren Phänotyp, der durch den Funktionsverlust einer SIX2-Genkopie zustande kommt. Bereits in Vorpublikationen wurden zwei Familien mit einer SIX2-Haploinsuffizienz geschildert, die aber einen unterschiedlichen Phänotyp mit wenigen Überlappungen zeigten. Die in der neuen Publikation dargestellte Familie hatte eine Mikrodeletion 2p21, die das SIX2-Gen umfasste. Bei ihr zeigte sich eine Kombination und Erweiterung der Symptome der beiden vorbeschriebenen Familien. Der Phänotyp beinhaltet bei den betroffenen Familienmitgliedern über drei Generationen eine angeborene bilaterale Ptosis, einen Epicanthus inversus, eine frontonasale Dysplasie mit breitem Nasenrücken, Hypertelorismus und Vorwölbung der Stirn sowie enge Gehörgänge und eine milde Schallleitungsschwerhörigkeit.

*Quelle: Henn A. et al. (2018): SIX2 gene haploinsufficiency leads to a recognizable phenotype with ptosis, frontonasal dysplasia, and conductive hearing loss. In: Clin Dysmorphol.*

---

### Klinischer Phänotyp im Verlauf Das seltene 49,XXXXY-Syndrom

Dr. Anna Lena Burgemeister, Ärztin und genetische Beraterin am genetikum, zeigt in ihrer Publikation den klinischen und fazialen Phänotyp von acht Jungen und Männern mit 49,XXXXY im Verlauf auf. Das sehr seltene Syndrom geht mit einer kognitiven Beeinträchtigung, einer testikulären Insuffizienz, fazialen Dysmorphien sowie neurologischen, muskuloskeletalen, genitalen, dentalen/kieferorthopädischen und immunologischen Anomalien einher. Hinzu kommt eine erhöhte Rate von Fehlbildungen.

*Quelle: Burgemeister A. L. et al. (2018). Clinical report of 8 patients with 49,XXXXY syndrome: Delineation of the facial gestalt and depiction of the clinical spectrum. In: Eur J Med Genet.*

## Soziale Aspekte

### Neue Erkenntnisse zum Triple-X-Syndrom

Etwa eines von 1000 Mädchen kommt mit einem zusätzlichen X-Chromosom zur Welt. Viele Mädchen und Frauen mit Triple-X zeigen nur geringe Auffälligkeiten. Bei etwa der Hälfte der Mädchen treten jedoch Probleme auf, insbesondere können die Sprach- und die motorische Entwicklung verzögert sein. In der Schule zeigen die Mädchen häufiger Lernschwierigkeiten. Eltern von betroffenen Mädchen berichten häufig von Kontaktschwierigkeiten ihrer Töchter besonders im schulischen Umfeld und damit verbundenem psychosozialen Stress. Dr. Petra Freilinger und der Trierer Verhaltensgenetiker Prof. Jobst Meyer haben zusammen mit der Humangenetik der Universität des Saarlandes (Prof. Wolfram Henn) nun eine groß angelegte Studie vorgestellt, in der besonders die sozialen Aspekte des Triple-X-Syndroms untersucht wurden. Erstmals waren Mädchen und Frauen aus drei Alterskohorten befragt worden. Mit Unterstützung einer vom Genetikum initiierten und von Dr. Freilinger langjährig begleiteten Triplo-X-Kontaktgruppe ([www.triplo-x.de](http://www.triplo-x.de)) konnten 71 betroffene Mädchen und Frauen für eine Teilnahme an der Studie gewonnen werden. Die Ergebnisse der Studie zeigen unter anderem, dass Mädchen mit Triple-X häufiger als andere Kinder auffällige Verhaltensweisen wie Ängste, sozialen Rückzug und Aufmerksamkeitsprobleme aufweisen. Sie haben oft einen Mangel an Selbstvertrauen und fallen durch verstärkte Empfindlichkeit und erhöhte Anfälligkeit für Probleme im Sozial- und Beziehungsverhalten auf. Frauen mit Triple-X sind in ihrem täglichen Leben eher durch allgemeine körperliche und psychische Symptome beeinträchtigt. Durch die jetzt in der Fachzeitschrift „American Journal of Medical Genetics“ veröffentlichten Ergebnisse können Schwangere mit einem Triple-X-Pränatalbefund, die Betroffenen selbst sowie ihre Eltern besser über bestehende beziehungsweise zu erwartende Probleme informiert werden. Sie helfen auch Klinikern, die Ausprägung des Triple-X-Chromosomensatzes besser zu verstehen, mögliche Auswirkungen richtig einzuordnen und rechtzeitig adäquate Maßnahmen zu ergreifen.

*Quelle: Freilinger P. et al. (2018). Behavioral and psychological features in girls and women with triple-X syndrome. In: Am J Med Genet A.*

## IQWiG

### Abschlussbericht zur NIPD

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hatte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, die nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 zu bewerten. In seinem 133 Seiten umfassenden Abschlussbericht kommt das Institut nach Auswertung von 22 Studien zu dem Ergebnis, dass zumindest der Test für die Trisomie 21 zuverlässig und genau arbeitet: 99,13% beträgt die Sensitivität, die Spezifität liegt bei 99,95%. Für die Untersuchungen auf die selteneren Trisomien 13 und 18 konnten die Werte nicht robust geschätzt werden. Wahrscheinlich liegt die Sensitivität dieser Tests niedriger. Zur Frage, ob sich mit der nicht-invasiven Pränataldiagnostik künftig Fehlgeburten vermeiden lassen, kommt das IQWiG zu dem Schluss: Sofern der Test nur bei schwangeren Frauen mit einem erhöhten Risiko angewendet wird, lässt sich die Zahl der invasiven Folgeuntersuchungen und damit das Fehlgeburtsrisiko gegenüber dem Status quo vermutlich reduzieren. Bei dieser Zweitlinienstrategie bleibt allerdings ein großenteils nahezu unveränderter Teil der Feten mit Trisomie 21 unerkannt, nämlich bei schwangeren Frauen mit geringerem Risiko. Bei Anwendung des Tests bei allen schwangeren Frauen würden zwar fast alle Feten mit Trisomie 21 erkannt, aber es würden zusätzliche invasive Untersuchungen anfallen. Die Gesamtzahl der invasiven Untersuchungen bliebe zwar unter dem Status quo, jedoch kann sich diese Einschätzung umkehren bei der Berücksichtigung von Testversagern. Dies würde bedeuten, dass nicht notwendigerweise von einer Verringerung der invasiven Untersuchungen auszugehen ist.

### 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)

### Kurzporträt

# „Das Genetik-Gen hat sich wohl durchgesetzt“

## Dr. Laura Mehnert

Ärztin und Betriebswirtin,  
kaufmännische Leitung  
des genetikum

**gen.ial:** Was hat Sie dazu bewogen, nicht nur Medizin, sondern auch Betriebswirtschaftslehre zu studieren?

**Dr. Laura Mehnert:** Während meiner ersten Semester im Medizinstudium ist mir mehr und mehr bewusst geworden, dass es viele spannende und relevante Themen im Gesundheitswesen gibt, die im klassischen Studium nicht vertieft werden, etwa Medizinrecht, medizinisch-ökonomische Themen, Medizinethik, Gesetzgebung in der Medizin. Ich habe für mich herausgefunden, dass ich nicht nur Medizinerin, sondern holistisch am Gesundheitssystem interessiert und außerdem Unternehmerin bin. Im 2. Semester entschloss ich mich somit für ein paralleles BWL-Studium!

**gen.ial:** Nach Ihrem Studium haben Sie zunächst nicht als Ärztin gearbeitet. Was hat Sie bewogen, wieder in die Medizin und besonders in die Genetik zurückzukommen?

**Dr. Laura Mehnert:** Aus der Medizin bin ich eigentlich nie raus. Auch in meinen Jahren in einer Beratungsfirma war ich immer im Krankenhaus, nur eben auf der „anderen Seite“. Es ging vor allem um Prozessoptimierungen und im sinnvollen Maße auch um Einsparmöglichkeiten. Ich habe sehr viel dazu gelernt, was mir heute hilft, die organisatorischen Themen im genetikum besser zu meistern. Als Tochter

eines leidenschaftlichen Genetikers ist der Fachbereich für mich schon immer sehr präsent gewesen; die derzeitige Entwicklung in der Genetik in jeglicher Hinsicht hat mein Interesse nur verstärkt. Der Einstieg ins Familienunternehmen war demnach eine tolle Option für mich. Das Genetik-Gen hat sich dann wohl durchgesetzt.

**gen.ial:** Was sind Ihre Aufgaben am genetikum?

**Dr. Laura Mehnert:** Neben meiner Weiterbildung zur Fachärztin kümmere ich mich um organisatorische Themen und Themen in der Unternehmensentwicklung. Ich sehe enormes Potenzial im diagnostischen Markt, in dem wir mit unseren spezialisierten Fachärzten und unserem modernen Laborbereich sehr gut aufgestellt sind. Doch der Markt entwickelt sich rasant und man muss dranbleiben. Das Ziel ist es, auch in der nächsten Generation ein qualitativ hochwertiges und leistungsfähiges Unternehmen und kompetenter Ansprechpartner für Einsender und Patienten zu bleiben.

**gen.ial:** Wie geht es weiter am genetikum?

**Dr. Laura Mehnert:** Wenn man das immer wüsste ... Intern haben wir schon beste Grundsteine für einen guten Übergang in die nächste Generation gelegt. Generell sehen wir eine optimale Lösung in einer Doppelspitze mit medizinischer und kaufmännischer Leitung. So ein Modell hat sich im Gesundheitswesen ja auch bewährt. Die geeigneten Kandidaten sind bereits am genetikum. Wir möchten das genetikum im Sinne der derzeitigen Unternehmenskultur weiterführen.



Dr. med Laura Mehnert unterstützt seit April 2017 das Team des genetikum. Neben ihrem Medizinstudium an der TU München hat sie Betriebswirtschaftslehre an der Hochschule St. Gallen studiert. Danach war sie für drei Jahre bei einer renommierten Unternehmensberatungsfirma im Gesundheitssektor tätig. Am genetikum macht Laura Mehnert nun ihre Facharztweiterbildung und übernimmt die kaufmännische Leitung mit dem Ziel, das Familienunternehmen in die nächste Generation zu führen.

## Diagnostik am genetikum: Das klinische Exom

Bei vielen syndromalen Erkrankungen, insbesondere im Kindesalter, können Symptome verschiedener Erkrankungsgruppen gleichzeitig auftreten. Eine Eingrenzung der infrage kommenden Gene, die defekt sein können, ist dann nicht ohne Weiteres möglich und eine Diagnostik mit einem erkrankungsspezifischen „kleinen“ Gen-Panel daher nicht immer zielführend. Zur genetischen Abklärung ist dann eine Diagnostik mit dem sogenannten klinischen Exom indiziert. Dabei handelt es sich um ein großes erkrankungsgruppenübergreifendes Gen-Panel mit etwa 6.700 Genen. Durch die Erstellung von Genlisten anhand von klinischen Symptomen (HPOs, human phenotype ontology) kann die Anzahl der infrage kommenden Gene bei der Auswertung dann eingegrenzt werden. Zur Bewertung von unklaren Varianten ist es hierbei sinnvoll, zusätzlich eine Analyse bei den Eltern durchzuführen. Gerne beraten wir Sie bei Fragen zur Diagnostik mit dem klinischen Exom.

## Das genetikum Carrier-Screening

Auch wenn bei einem Paar beide Partner gesund sind, können sie Anlagen in sich tragen, die bei ihren Kindern zu einer schweren Krankheit führen. Mit Hilfe des Carrier-Screenings können sich Paare mit Kinderwunsch auf Anlageträgerschaft von schweren genetisch bedingten Erkrankungen untersuchen lassen. Wir untersuchen bis zu 600 autosomal-rezessive und X-gebundene genetische Erkrankungen, darunter unter anderen Mukoviszidose, spinale Muskelatrophie, Muskeldystrophie Duchenne und Fragiles-X-Syndrom sowie Hämoglobinopathien. Entsprechend der Familienvorgeschichte, der Herkunft und dem Sicherheitsbedürfnis der Paare kann die Auswahl der Gene und der Umfang der Diagnostik unterschiedlich sein. Weitere Informationen zum genetikum Carrier-Screening finden Sie auf unserer homepage unter:

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



## Ärzteteam erweitert: Neuro- pädiater Dr. med. Martin Büttel

Wir freuen uns sehr, dass wir unser Ärzteteam am genetikum mit dem Neuropädiater Dr. med. Martin Büttel erweitern konnten. Dr. Büttel hat zuvor das SPZ in Heilbronn geleitet und arbeitet nun im Bereich Syndromologie und Neurogenetik am genetikum Stuttgart.

## Triplo-X-Kontaktgruppe: Neue Homepage

Mit Unterstützung des genetikum wurde für die Triplo-X-Kontaktgruppe eine neue Homepage erstellt. Hier finden Sie alle wichtigen Informationen zum Triplo-X-Syndrom und zur Kontaktgruppe.

[www.triplo-X.de](http://www.triplo-X.de)

## Familiärer Brustkrebs: Infoveranstaltungen am genetikum Stuttgart

An folgenden Abenden besteht die Möglichkeit, sich über genetische Faktoren, Aspekte der genetischen Beratung sowie über Diagnostik und Vorsorge bei familiärem Brust- oder Eierstockkrebs zu informieren. Ansprechen wollen wir insbesondere Patienten und Ratsuchende, in deren Familien gehäuft oder in einem frühen Lebensalter Brust- oder Eierstockkrebs aufgetreten ist.

**Wir stehen Ihren Patienten  
zur Verfügung am:**

Donnerstag, 17. Januar 2019 um 18 Uhr  
Dienstag, 19. Februar 2019 um 18 Uhr

**Anmeldung unter:**

[brustkrebs@genetikum.de](mailto:brustkrebs@genetikum.de) oder  
telefonisch unter 0711 - 22 00 92 30

# 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)**